

MUNI  
MED

jihomoravský kraj



# 50. pracovní konference „Komise experimentální kardiologie“

4. – 6. října 2023  
hotel Galant, Mikulov

**ODBORNÝ PROGRAM KONFERENCE  
SBORNÍK ABSTRAKT**

Konference je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.



**Hlavní partner a vystavovatel**

**ANIMA**  **LAB**

**Partneři a vystavovatelé**

**FUJIFILM**  
**VISUALSONICS**

 **Trigon plus**<sup>®</sup>  
...Ještět pro vaši laboratoř

## **50. pracovní konference „Komise experimentální kardiologie“**

Editor: prof. MUDr. Marie Nováková, Ph.D.; MUDr. Tibor Stračina, Ph.D.

Vydala: SYMMA, spol. s r.o.

Tisk: pouze online

Počet stran: 80

Pořadí vydání: 1.

Brno 2023

**ISBN 978-80-11-03840-3**

---

<b>12.00 – 15.00 hod</b>	<b>Registrace účastníků</b>
<b>14.30 – 14.45 hod</b>	<b>Zahájení konference</b>
<b>14.45 – 15.30 hod</b>	<b>Zvaná přednáška</b> <b>Historie vztahu experimentální a klinické kardiologie</b> <i>Ošťádal B.</i> <i>Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i.</i>
<b>15.30 – 16.00 hod</b>	<b>Coffee break</b>
<b>16.00 – 17.15 hod</b>	<b>Přednáškový blok I.</b> <i>Předsednictvo: Tatiana Ravingerová,</i> <i>František Kolář</i>

---

<b>Dynamika arteriální poddajnosti u obézných adolescentů</b>	<b>15'</b>
<i>Javorka M., Švec D., Czippelová B., Mažgútová N., Matušková L., Tužáková J., Černochová D., Kuricová M.</i> <i>Ústav fyziologie a Martinské centrum pre biomedicínu (BioMed Martin), Jesseniova lekárska fakulta v Martine</i> <i>Univerzita Komenského v Bratislave, Martin / Detské oddelenie, NEDÚ.</i> <i>Ľubochňa, Slovenská republika</i>	
<b>Oxid dusnatý v kardioprotekci neonatálního srdce</b>	<b>15'</b>
<i>Doul J., Minaříková M., Charvátová Z., Maxová H.</i> <i>Ústav patologické fyziologie 2. LF UK</i>	
<b>Fotopletyzomografia trocha inak - perfúzia kože objektívom kamery</b>	<b>15'</b>
<i>Borik Š., Průčka P., Šeleng J., Labuda M.</i> <i>Žilinská univerzita v Žiline, Katedra teoretickej elektrotechniky a biomedicínskeho inžinierstva</i>	
<b>Modelování v buněčné elektrofyziologii jako metoda zkoumání arytmogenního působení farmak</b>	<b>15'</b>
<i>Kula R., Heijman J., Bébarová M.</i> <i>Fyziologický ústav, LF MU, Brno, Česká republika</i> <i>CARIM, Maastricht University, Maastricht, Nizozemsko</i>	
<b>3D elektromechanické buněčné biosenzory pro screenig léčiv a onemocnění</b>	<b>15'</b>
<i>Pešl M., Příbyl J., Klimovič Š., Kabanov D., Beckerová D., Melajová K., Stárek Z., Brat K., Rotrekl V.</i> <i>I. interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a LF MU</i> <i>Biologický ústav LFMU a Intervenční srdeční elektrofyziologie FNUSA-ICRC</i>	
<b>Diskuze</b>	
<b>17.15 – 17.30 hod</b>	<b>Coffee break</b>

---

**17.30 – 18.45 hod Přednáškový blok II.**

*Předsednictvo: Michaela Adamcová,  
Michal Javorka*

**Farmakologická inhibice ATM kinázy akceleruje rozvoj chronické antracyklinové kardiotoxicity na experimentálních modelech 15'**

*Lenčová O.<sup>1</sup>, Kollárová P.<sup>1</sup>, Adamcová M.<sup>2</sup>, Mazurová Y.<sup>3</sup>, Štěrba M.<sup>1</sup>*

*Ústav farmakologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova<sup>1</sup>*

*Ústav fyziologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova<sup>2</sup>*

*Ústav histologie a embryologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova<sup>3</sup>*

**Renální denervace zlepšuje tlakovou natriurézu u kardiorenálního syndromu: studie na Ren-2 transgenních hypertenzních potkanech s aotro-kavální pištělí 15'**

*Honetschlägerová Z., Husková Z., Kikerlová S., Táborský M., Červenka L.*

*Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha*

**Rozvoj srdečního selhání v důsledku infarktu myokardu u hypertenzních potkanů 15'**

*Neckář J.*

*Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i.*

**Assessing the contractility of cardiomyocytes from 2-D confocal images 15'**

*Zahradníková A. jr., Baglaeva I., Iaparov B., Zahradníková A.*

*Department of Cellular Cardiology, Institute of Experimental Endocrinology, Biomedical*

*Research Center of the Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovakia*

**Pokusy na zvířatech v experimentální kardiologii: 15'****Metodické výzvy a cesty k spolehlivým výsledkům**

*Stračina T., Bartáková A., Nádeniček J., Šerý O., Nováková M.*

*Fyziologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita; Ústav živočišné fyziologie a*

*genetiky, Akademie věd České republiky, v.v.i.*

**Diskuze****19.00 – 20.00 hod Welcome drink**

8.00 – 10.00 hod Registrace účastníků

8.30 – 10.00 hod Přednáškový blok III.

Předsednictvo: Olga Nováková,  
Omar Šerý

**Endogénna kardioprotekcia: Molekulárne mechanizmy a potenciálne využitie v klinickej medicíne** 15'

*Ravingerová T.<sup>1</sup>, Lonek L.<sup>1</sup>, Farkašová V.<sup>1</sup>, Zohdi V.<sup>2,4</sup>, Adameová A.<sup>1,3</sup>*

*Ústav pre výskum srdca CEM SAV<sup>1</sup>*

*Anatomický ústav LF UK;<sup>2</sup>*

*Katedra farmakológie a toxikológie, FaF UK, Bratislava, Slovakia<sup>3</sup>*

*Department of Anatomy and Developmental Biology, Monash University, Clayton, Australia<sup>4</sup>*

**HIF-1 $\alpha$  limits myocardial infarction by promoting mitophagy in mouse hearts adapted to chronic hypoxia** 15'

*Alánová P., Alán L., Opletalová B., Bohuslavová R., Matějková K., Holzerová K., Benák D., Kaludercic N., Menabo R., Lisa F., Ošťádal B., Kolář F., Pavlínková G.*

*Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i.*

**Analysis of the relationship between body weight, coronary flow and type of ventricular event after ischemia – reperfusion injury on isolated rat hearts** 15'

*Aksu A.D.<sup>1,2,3</sup>, Hložková J.<sup>1,2,3</sup>, Scheer P.<sup>1,3</sup>, Brhelová E.<sup>2,3</sup>*

*Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Masaryk University<sup>1</sup>*

*Department of Chemical Drugs, Faculty of Pharmacy, Masaryk University<sup>2</sup>*

*International Clinical Research Centre St. Anna´s Faculty Hospital Brno – ICRC<sup>3</sup>*

**Účinky farmakologickej inhibície RIP3 v in vivo modeli postinfarktového srdcového zlyhávania** 15'

*Jarabicová I., Horváth C., Hrdlička J., Boroš A., Chudý M., Goncalvesová E., Neckář J., Kolář F., Adameová A.*

*Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Fyziologický ústav Akadémie*

*věd České republiky, Praha, Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca Národného ústavu*

*srdcových a cievnych chorôb, a.s., Bratislava*

**In vivo characterization of an animal model of chemotherapy-induced heart failure with reduced ejection fraction in ren-2 transgenic hypertensive rats** 15'

*Červenka L.<sup>1</sup>, Gawrys O.<sup>1</sup>, Jichová Š.<sup>1</sup>, Miklovič M.<sup>1</sup>, Husková Z.<sup>1</sup>, Kikerlová S.<sup>1</sup>, Škaroupková P.<sup>1</sup>, Vaňourková Z.<sup>1</sup>, Štěrba M.<sup>2</sup>,*

*Center for Experimental Medicine IKEM, Praha<sup>1</sup>*

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University<sup>2</sup>*

**Transplantation of the Heart. Method mitigating oxidative stress by perioperative administration of molecular hydrogen**

*Slezák J.<sup>1</sup>, Hulman M.<sup>2</sup>, Hudec V.<sup>2</sup>, Luptak J.<sup>2</sup>, Olejarova I.<sup>2</sup>, Ondrušek M.<sup>2</sup>, Gasparovic I.<sup>2</sup>, Sramaty R.<sup>2</sup>, Szeiffova Bacova B.<sup>1</sup>, Barancik M.<sup>1</sup>, Sykora M.<sup>1</sup>, Okruhlicova L.<sup>1</sup>, Tribulova N.<sup>1</sup>, Bolli R.<sup>3</sup>, Kalocayova B.<sup>1</sup>, LeBaron T.W.<sup>1,4,5</sup>, Ravingerova T.<sup>1</sup>, Zalesak M.<sup>1</sup>, Andelova K.<sup>1</sup>, Kura B.<sup>1</sup>*

*Centre of Experimental Medicine, Institute for Heart Research, Slovak Academy of Sciences, Bratislava<sup>1</sup>*

Department of Cardiac Surgery, Medical Faculty of the Slovak Medical University, National Institute of Cardiovascular Diseases, Clinic of Cardiac Surgery, Bratislava<sup>2</sup>

Institute of Molecular Cardiology, University of Louisville, Louisville, KY 40202, U.S.A.<sup>3</sup>

Molecular Hydrogen Institute, Enoch, UT 84721, USA<sup>4</sup>

Department of Kinesiology and Outdoor Recreation, Southern Utah University, Cedar City, UT 84720, USA<sup>5</sup>

## Diskuze

10.00 – 11.00 hod Coffee break / posterová sekce

11.00 – 12.30 hod **Přednáškový blok IV.**

Předsednictvo: Marie Nováková,  
Ivan Zahradník

---

**Vliv anestezie na rychlost průtoku ve větvích zadní mozkové tepny při transkraniálním dopplerovském vyšetření u potkana** 15'

Scheer P., Brhelová E., Goliašová S., Aksu A.D., Mikulík R., Hložková J.

Cerebrovaskulární skupina FNUSA-ICRC Brno; Ústav farmakologie a toxikologie FaF MUNI

**Vliv etofilinu, teofilinu a kombinace eto a theofilinu na dopplerovské průtoky v mozkových cévách u samců potkana** 15'

Hložková J., Brhelová E., Goliašová S., Aksu A.D., Scheer P.

Cerebrovaskulární skupina FNUSA-ICRC Brno; Ústav farmakologie a toxikologie FaF MUNI

**Multimodálne vyšetovanie perfúzie tkaniva** 15'

Průčka P., Borík Š.

Katedra teoretickej elektrotechniky a biomedicínskeho inžinierstva

**Multimodalitní imaging a jeho význam u pacienta s maligní vazospastickou angínou s mimonemocniční zástavou oběhu** 15'

Štípalová T., Rezek M., Panovský R.

I. interní kardioangiologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a LF MU

**Přítomnost viru SARS-CoV-2 ve svalovině levé srdeční komory u osob zemřelých na COVID19**

Šerý O., Vojtíšek T., Dziedzinská R., Kessler M., Králík P.

Laboratoř neurobiologie a patologické fyziologie,

Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR, v.v.i.

Laboratoř DNA diagnostiky, Ústav biochemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita

Ústav soudního lékařství Fakultní nemocnice u sv. Anny a LF MU

**Kardiomyocyty diferencované z lidských indukovaných pluripotentních buněk: Výhody a úskalí jejich využití při studiu dědičných arytmií** 15'

Bébarová M.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta

## Diskuze

19.00 – 24.00 hod Společenský večer

**9.00 – 10.15 hod Přednáškový blok V.**

*Předsednictvo: Jitka Žurmanová,  
Bohuslav Ošťádal*

**Vývoj síní: jsou hřebenité svaly homologní s komorovými trabekulami?**

*Neradilová C., Kvasilová A., Šaňková B., Vostárek F., Sedmera D.*

*Dětské kardiocentrum 2.LF UK a FN Motol, Anatomický ústav 1.LF UK*

**Internalizácia sarkolemy pri raste kardiomyocytov cicavcov**

*Novotová M., Kučera L., Gonçalvesová E., Zahradník I.*

*Oddelenie bunkovej kardiológie ÚEE, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava, Slovensko*

*Kardiologická klinika LF UK a NÚSCH, Bratislava, Slovensko*

**Utraštruktúrna analýza kardiomyocytov pacientov so systolickou dysfunkciou myokardu**

*Zahradník I., Novotová M., Kučera L., Gonçalvesová E.*

*Oddelenie bunkovej kardiológie ÚEE, Biomedicínske centrum SAV, v.v.i., Bratislava, SR,*

*a Kardiologická klinika LF UK a NÚSCH, Bratislava, SR*

**Sex-linked differences in cardiac atrophy after mechanical unloading induced by heterotopic heart transplantation**

*Kolesár D. M., Kujal P., Mrázová I., Pokorný M., Škaroupková P., Sadowski J., Červenka L., Netuka I.*

*Department of Cardiovascular Surgery, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic*

**New insights into the inactivation of ryanodine receptors**

*Zahradníková A., Iaparov B., Pavelková J., Zahradník I.*

*Department of Cellular Cardiology, Institute of Experimental Endocrinology, Biomedical Research Center, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovakia*

**Diskuze**

**10.15 – 11.00 hod Coffee break / posterová sekce**

**11.00 – 12.30 hod Přednáškový blok VI.**

*Předsednictvo: Markéta Bébarová,  
Luděk Červenka*

**Control of intracellular pH by sodium-calcium exchanger and its physiological applications****15'**

*Babula P., Hokýnková A., Křižanová O.*

*Fyziologický ústav, Lékařská fakulta MU*

*Klinika popálenin a plastické chirurgie, společná pracoviště s Fakultní nemocnicí Brno, Lékařská fakulta, MU*

**Vplyv obezity na kardiálnu chronotropnú a vaskulárnu odporovú zložku baroreflexu****15'**

*Čerňanová Krohová J.<sup>1</sup>, Czippelová B.<sup>1</sup>, Turianiková, Z.<sup>1</sup>, Kuricová M.<sup>2</sup>, Černochová D.<sup>2</sup>, Faes L.<sup>3</sup>, Javorka M.<sup>1</sup>*

Ústav fyziológie a Martinské centrum pre biomedicínu (BioMed Martin), Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin, Slovensko<sup>1</sup>

Detské oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav n.o. Ľubochňa, Slovensko a Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin, Slovensko<sup>2</sup>

Department of Engineering, University of Palermo, Italy<sup>3</sup>

**Baroreflex sensitivity and ischemia-reperfusion arrhythmogenesis in spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats: effect of pyridostigmine** 15'

Boroš A.<sup>1</sup>, Neckář J.<sup>1</sup>, Hrdlička J.<sup>1</sup>, Zicha J.<sup>2</sup>, Behuliak M.<sup>2</sup>

Laboratory of Developmental Cardiology<sup>1</sup> and Laboratory of Experimental Hypertension<sup>2</sup>  
Institute of Physiology, Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic

**Hodnocení sarkopenie pomocí umělé inteligence predikuje celkové přežívání pacientů po katetrizační náhradě aortální chlopně** 15'

Pekař M.<sup>1,2</sup>, Jiravský O.<sup>1</sup>, Novák J.<sup>2,3</sup>, Branny B.<sup>1</sup>, Balušík J.<sup>1</sup>, Daniš D.<sup>4</sup>, Hečko J.<sup>1,5</sup>, Kantor M.<sup>1</sup>, Blaha L.<sup>1</sup>, Neuwirth R.<sup>1</sup>

Nemocnice AGEL, Třinec-Podlesí<sup>1</sup>

Fyziologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno<sup>2</sup>

II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno<sup>3</sup>

The Jackson Laboratory for Genomic Medicine, Farmington, CT, USA<sup>4</sup>

VŠB - Technická univerzita, Ostrava<sup>5</sup>

**Plazmatické hladiny FSTL1 a FSLT5 predikují obnovu funkce levé komory u pacientů s nově zjištěnou dilatační kardiomyopatií** 15'

Novák J., Horak M., Fialova Kucerova J., Kucera J., Jelinkova S., Kuruczova D., Rotrekl V., Krejci J., Uldrijan S., Fojtik P., Valcikova B., Tomandlova M., Tomandl J., Zlámal F., Bienertova-Vasku J.

II. interní klinika Lékařské Fakulty Masarykovy Univerzity a Fakultní Nemocnice u Sv. Anny v Brně

**Diskuze**

**12.15 – 12.30 hod Závěr konference / výdej certifikátů**



### **Expresie miRNA spojená s DNA damage response během rozvoje chronické antracyklinové kardiomyopatie u králíků**

*Adamcová M., Párová H., Lenčova-Popelová O., Kollárová-Brázdová P., Baranová I., Mazurová Y., Lux K., Štěrbá M.*

*Ústav fyziologie, Ústav klinické biochemie a diagnostiky, UK, Lékařská fakulta v Hradci Králové a FN Hradec Králové, Ústav farmakologie, Ústav histologie a embryologie, UK, Lékařská fakulta v Hradci Králové*

### **The effect of exercise intervention on cardiovascular parameters and glucose tolerance in obese rats**

*Bervanlou R. N.<sup>1</sup>, Zahradnikova A. jr.<sup>1</sup>, Cagalinec M.<sup>1</sup>, Novak A.<sup>2</sup>, Dzurisova D.<sup>3</sup>*

*Department of Cellular Cardiology, Institute of Experimental Endocrinology, Biomedical Research Center of the Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovakia<sup>1</sup>*

*Faculty of Natural Sciences, Comenius University in Bratislava, Bratislava, Slovakia<sup>2</sup>*

*Faculty of Medicine, Slovak Medical University, Bratislava, Slovakia<sup>3</sup>*

### **Poměr plazminogen/plazmin jako ukazatel bezpečnosti trombolytické léčby**

*Brhelová E., Toul M., Slonková V., Mičan J., Hložková J., Scheer P., Opatřilová R., Thalerová S., Aksu D.A., Damborský J., Prokop Z., Mikulík R.*

*Masarykova univerzita, Farmaceutická fakulta, Ústav chemických léčiv*

### **24 hodinové monitorování krevního tlaku u mladých žen užívajících hormonální antikoncepci: pilotní studie**

*Budínská X., Pírek O., Nováková Z.*

*Fyziologický ústav LF MU*

### **Effect of Nicorandil on cardiovascular system in normal and hypertensive conditions after experimentally induced myocardial infarction**

*Cebová M., Barta A., Pecháňová O.*

*Institute of Normal and Pathological Physiology Centre of Experimental Medicine Slovak Academy of Sciences*

### **Trandolapril na rozdíl od pyridostigminu specificky mění acetylcholinovou signalizaci v srdci potkanů kmene SHR a WKY**

*Hejnová L.<sup>1</sup>, Boroš A.<sup>2</sup>, Hrdlička J.<sup>2</sup>, Neckář J.<sup>2</sup>, Behuliak M.<sup>2</sup>, Novotný J.<sup>1</sup>*

*Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, Praha, ČR<sup>1</sup>*

*Fyziologický ústav AV ČR, Praha, ČR<sup>2</sup>*

### **Vliv časně konstrikce abdominální aorty na funkci a geometrii srdce a samců a samic potkanů Wistar**

*Hrdlička J.<sup>1</sup>, Papoušek F.<sup>1</sup>, Pešková M.<sup>1</sup>, Zabrodská E.<sup>2</sup>, Neckář J.<sup>1</sup>, Olejníčková V.<sup>1,2</sup>*

*Laboratoř vývojové kardiologie, Fyziologický ústav AV ČR, Praha<sup>1</sup>*

*Anatomický ústav, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha<sup>2</sup>*

### **Vliv diabetu mellitu 2. typu na expresi NPB/W signálního systému v srdci diabetického potkana**

*Chottová Dvořáková M., Šmrhová T., Tůma Z., Pandey S.*

*Ústav fyziologie, Lékařská fakulta v Plzni, Karlova Univerzita*

### **Funkční analýza varianty S1021Qfs\*98 v kanálu KCNH2 ( genu hERG)**

*Janková N.<sup>1</sup>, Král M.<sup>1</sup>, Švecová O.<sup>1</sup>, Pacherník J.<sup>2</sup>, Novotný T.<sup>3</sup>, Běbarová M.<sup>1,3</sup>*

*Fyziologický ústav LF MU<sup>1</sup>*

*Ústav experimentální biologie PŘF MU<sup>2</sup>*

*Interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Brno a LF MU<sup>3</sup>*

### **Účinek neuropeptidu B a neuropeptidu W na funkci komorového myokardu diabetického potkana**

*Jarkovská D., Pandey S., Tůma Z., Šmrhová T., Chottová-Dvořáková M.*

*Ústav fyziologie a Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova*

### **Cardioprotective potential of topoisomerase II inhibitor XK469 against anthracycline cardiotoxicity in vitro and in vivo**

*Jirkovská A., Keresteš V., Kubeš J., Applová L., Kollárová P., Lenčová-Popelová O., Melnikova I., Karabanovich G., Bavlovič-Piskáčková H., Štěrbová-Kovaříková P., Roh J., Štěrba M., Šimůnek T.*

*Univerzita Karlova, Farmaceutická a Lékařská fakulta v Hradci Králové*

### **Vliv vybraných bisfenolů na diferenciaci H9c2 buněk**

*Jirkovský E., Macáková B., Gardianová A., Mladěnka P.*

*Katedra farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova*

### **Inhibition of JAK/STAT pathway abolishes the cardioprotective effect of mild cold**

*Kašík P., Galatík F., Horníková D., Elsnicová B., Csomová M., Žurmanová J.M.*

*Charles University, Faculty of Science, Department of Physiology, Prague, Czech Republic*

### **Změny spontánní aktivity derivovaných kardiomyocytů s variantou Y4734C-RYR2 za vybraných arytmogenních podmínek**

*Král M.<sup>1</sup>, Švecová O.<sup>1</sup>, Zelenák Š.<sup>2</sup>, Pacherník J.<sup>2</sup>, Bárta T.<sup>3</sup>, Synková I.<sup>4</sup>, Zídková J.<sup>4</sup>, Lietava S.<sup>5</sup>, Novotný T.<sup>5</sup>, Bébarová M.<sup>1,5</sup>*

*Fyziologický ústav, LF, MU<sup>1</sup>*

*Ústav experimentální biologie, PřF, MU<sup>2</sup>*

*Ústav histologie a embryologie, LF, MU<sup>3</sup>*

*Centrum molekulární biologie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a Fakultní nemocnice Brno<sup>4</sup>*

*Interní kardiologická klinika LF MU a Fakultní nemocnice Brno<sup>5</sup>*

### **Změny distribuce konexinu 43 a rychlosti šíření vzruchu v myokardu potkana během postnatálního vývoje**

*Olejníčková V., Zabrodská E., Boroš A., Holzerová K., Neffeová K., Sedmera D.*

*Anatomický ústav, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha; Laboratoř vývojové kardiologie, Fyziologický ústav AV ČR, Praha*

### **Exploring the Potential of Immortalized Cardiomyocytes: Comparative Characterization of Proliferative and Differentiated AC16 Cell Lines**

*Opletalová B.<sup>1,2</sup>, Alán L.<sup>1</sup>, Hayat H.<sup>1</sup>, Marković A.<sup>1</sup>, Alánová P.<sup>1</sup>*

*Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences<sup>1</sup>*

*Department of Physiology, Faculty of Science, Charles University<sup>2</sup>*

### **Hodnocení změn kardiovaskulárního systému u mladých uživatelék hormonální antikoncepce z hlediska rychlosti pulzové vlny: pilotní studie**

*Pírek O., Budínská X., Nováková Z.*

*Fyziologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno*

### **Vplyv kvercetínu na kardiovaskulárne parametre a ischemicko-reperfúzne poškodenie srdca u starnúcich potkanov**

*Strapec J.<sup>1,2</sup>, Ferenczyová K.<sup>1</sup>, Kindernay L.<sup>1</sup>, Kaločayová B.<sup>1</sup>, Tóthová L.<sup>3</sup>, Barteková M.<sup>1,4</sup>*

*Ústav pre výskum srdca, Centrum experimentálnej medicíny, Slovenská akadémia vied, Bratislava<sup>1</sup>*

*Prírodovedecká fakulta, Univerzity Komenského, Bratislava<sup>2</sup>*

*Ústav molekulárnej biomedicíny, Lekárskej fakulty Univerzity Komenského<sup>3</sup>*

### **Etiopatogeneze hypertenzie pri vysokom príjmu soli a nadbytku aldosteronu u potkana**

*Šilhavý J., Mlejnek P., Šimáková M., Musilová A., DiCarlo S.E., Kurtz T.W., Pravenec M.*

*Fyziologický ústav AV ČR, Praha*

*Michigan State University, East Lansing, USA*

*University of California, San Francisco, USA*

### **Nástrahy hodnotení křivky elektrické aktivity u pacient – specifických kardiomyocytů diferencovaných z lidských indukovaných pluripotentních buněk**

*Švecová O.<sup>1</sup>, Král M.<sup>1</sup>, Zelenák Š.<sup>2</sup>, Pacherník J.<sup>2</sup>, Bárta T.<sup>3</sup>, Novotný T.<sup>4</sup>, Bébarová M.<sup>1,4</sup>*

*Fyziologický ústav LF MU<sup>1</sup>*

*Ústav experimentální biologie PŘF MU<sup>2</sup>*

*Ústav histologie a embryologie LF MU<sup>3</sup>*

*Interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Brno a LF MU<sup>4</sup>*

### **Detekce infarktu myokardu s využitím vektorkardiografických záznamů**

*Vondrák J.*

*Vysoká škola báňská – Technická univerzita Ostrava*

### **Effect of low dose l-name pretreatment on no/ros balance and vasoactivity in l-name/salt – induced hypertensive rats**

*Vranková S., Zemančíková A., Török J., Pecháňová O.*

*Centre of Experimental Medicine, Slovak Academy of Sciences, Institute of Normal and Pathological Physiology, Bratislava, Slovakia*

### **Atrioventricular junction development: insights into functional remodeling in chick hearts**

*Zábrodská E., Kvasilová A., Neffeová K., Sedmera D., Olejníčková V.*

*Institute of Anatomy, First Faculty of Medicine, Charles University*

### **Otoky a bolest obou dolních končetin jako následek trombózy dolní duté žíly při vrozené anomálii: kazuistika**

*Boženková E., Tinková A., Skopal L., Hofírek I., Novák J.*

*II. interní klinika Lékařské Fakulty Masarykovy Univerzity a Fakultní Nemocnice u Sv. Anny v Brně*

### **Rozšíření QRS komplexu v souvislosti s myokardiální fibrózou u potkana**

*Laška M., Nádeníček J., Stračina T., Nováková M.*

*Fyziologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno*

### **Vliv časné sociální izolace na chování a genovou expresi sigma 1 receptoru u samců a samic laboratorního potkana**

*Rafčíková J., Nádeníček J., Dziedzinská R., Sýkorová S., Rejtar V., Zeman T., Bartáková A., Nováková M., Šerý O., Stračina T.*

*Fyziologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno; Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR, v. v. i., Brno; Ústav biochemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno*

# VŠEOBECNÉ INFORMACE

---

## Místo konání

Hotel Galant, Mlýnská 2, Mikulov

**Registrační poplatky** od 25. září 2023 **Kč 3 590,-** na místě **Kč 3 990,-**

V registračním poplatku je zahrnuto vstupné na konferenci, občerstvení v průběhu akce, 1 x oběd, konferenční materiály, welcome party, společenský večer a DPH.

## Parkování

Možnost parkování na hotelovém parkovišti. Počet parkovacích míst je omezen.

## Registrace účastníků

4. října 2023 12.00 – 15.00 hod

5. října 2023 8.00 – 10.00 hod

Registrující osoby Vám rádi zodpoví Vaše event. dotazy.

## Konferenční materiály

Při registraci obdržíte jmenovku, konferenční set a program konference.

## Oběd

Menu na den 5. října 2023

Zeleninová polévka

Steak z vepřového karé  
se smetanovým přelivem

Štuchané brambory

Bezmasé menu

Zeleninová polévka

Špenátové halušky se smetanou  
a sýrem

Obědy se vydávají od 12.30 do 13.30 hod v hotelové restauraci ve III. patře hotelového komplexu oproti stravenkám, které obdržíte při registraci účastníků. Zájemce o bezmasou stravu žádáme, aby svůj požadavek sdělili registrujícím osobám. Cena za oběd je zahrnuta v registračním poplatku.

## Společenský večer

Společenský večer formou rautu se koná dne 5. října 2023 od 20.00 hod ve vinném sklepě hotelu Galant. Cena vstupenky je zahrnuta v registračním poplatku.

## Akreditace

Konference je zařazena v centrální evidenci vzdělávacích akcí České lékařské komory a je ohodnocena 11 kredity za účast.

## Informace pro přednášející

### Audiovizuální technika

- dataprojektor
- notebook
- bezdrátová myš včetně laserpointu
- náhledový monitor

Audiovizuální techniku je možné vyzkoušet před zahájením konference nebo v průběhu přestávek. Technická obsluha bude k dispozici po celou dobu konání akce v přednáškovém sále.

## Prezentace

Prezentace, které od vás převezme technická obsluha prosíme dodat na USB Flash disku.

## E-posterová sekce

E-posterová sekce bude umístěna v prostorách doprovodné výstavy firem.

# ANIMALAB



## Využijte portfolio společnosti Animalab určené pro preklinický výzkum na laboratorních zvířatech

- NIBP & IBP systémy pro hlodavce
- Millar katetry
- Langendorff & Working heart systémy
- Systémy pro srdeční DAQ
- Monitoring krevního průtoku
- Laser Speckle Imaging
- Myografy
- Systémy pro monitoraci oxigenace & hypoxie
- Anestezie, chirurgické nástroje
- Fyziologické & metabolické studie pro "group housed" zvířata
- Telemetrie





---

# **SBORNÍK ABSTRAKT**

## **50. pracovní konference Komise experimentální kardiologie**

*Abstrakta neprošla jazykovou úpravou.*

---

---

## Obsah – sborník abstrakt:

Historie vztahu experimentální a klinické kardiologie .....	19
Dynamika arteriální poddajnosti u obézných adolescentů .....	20
Oxid dusnatý v kardioprotekci neonatálního srdce.....	21
Fotopletyzomografie trocha jinak - perfúzia kože objektívom kamery .....	22
Modelování v buněčné elektrofyziologii jako metoda zkoumání arytmogenního působení farmak.....	23
3D elektromechanické buněčné biosenzory pro screenig léčiv a onemocnění .....	25
Renální denervace zlepšuje tlakovou natriurézu u kardiorenálního syndromu: studie na Ren-2 transgenních hypertenzních potkanech s aorto-kavální píštělí .....	26
Assessing the contractility of cardiomyocytes from 2-D confocal images.....	27
Pokusy na zvířatech v experimentální kardiologii: Metodické výzvy a cesty k spolehlivým výsledkům .....	28
Endogénna kardioprotekcia: Molekulárne mechanizmy a potenciálne využitie v klinickej medicíne .....	29
HIF-1 $\alpha$ limits myocardial infarction by promoting mitophagy in mouse hearts adapted to chronic hypoxia .....	30
Analysis of the relationship between body weight, coronary flow and type of ventricular event after ischemia – reperfusion injury on isolated rat hearts .....	31
Účinky farmakologickej inhibície RIP3 v in vivo modeli postinfarktového srdcového zlyhávania .....	33
In vivo characterization of an animal model of chemotherapy-induced heart failure with reduced ejection fraction in ren-2 transgenic hypertensive rats .....	34
Transplantation of the Heart. Method mitigating oxidative stress by perioperative administration of molecular hydrogen .....	35
Vliv anestezie na rychlost průtoku ve větvích zadní mozkové tepny při transkraniálním dopplerovském vyšetření u potkana .....	36
Vliv etoflinu, teoflinu a kombinace eto a theoflinu na dopplerovské průtoky v mozkových cévách u samců potkana.....	37
Multimodálne vyšetřovanie perfúzie tkaniva .....	38
Multimodalitní imaging a jeho význam u pacienta s maligní vazospastickou angínou s mimonemocniční zástavou oběhu .....	39
Přítomnost viru SARS-CoV-2 ve svalovině levé srdeční komory u osob zemřelých na COVID19 .....	40



---

Kardiomyocyty diferencované z lidských indukovaných pluripotentních buněk: Výhody a úskalí jejich využití při studiu dědičných arytmií .....	41
Vývoj síní: jsou hřeбенité svaly homologní s komorovými trabekulami? .....	43
Internalizácia sarkolemy pri raste kardiomyocytov cicavcov .....	44
Utraštruktúrna analýza kardiomyocytov pacientov so systolickou dysfunkciou myokardu ...	45
Sex-linked differences in cardiac atrophy after mechanical unloading induced by heterotopic heart transplantation .....	46
New insights into the inactivation of ryanodine receptors .....	47
Control of intracellular pH by sodium-calcium exchanger and its physiological applications .....	48
Vplyv obezity na kardiálnu chronotropnú a vaskulárnu odporovú zložku baroreflexu .....	49
Baroreflex sensitivity and ischemia-reperfusion arrhythmogenesis in spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats: effect of pyridostigmine .....	50
Hodnocení sarkopenie pomocí umělé inteligence predikuje celkové přežívání pacientů po katetrizační náhradě aortální chlopně .....	51
Plazmatické hladiny FSTL1 a FSLT5 predikují obnovu funkce levé komory u pacientů s nově zjištěnou dilatační kardiomyopatií.....	52

## **Obsah – posterová sekce:**

Expresie miRNA spojená s DNA damage response během rozvoje chronické antracyklinové kardiomyopatie u králíků .....	53
The effect of exercise training on cardiovascular parameters and glucose tolerance in obese rats .....	54
Poměr plazminogen/plazmin jako ukazatel bezpečnosti trombolytické léčby .....	55
24 hodinové monitorování krevního tlaku u mladých žen užívajících hormonální antikoncepci: pilotní studie .....	56
Effect of Nicorandil on cardiovascular system in normal and hypertensive conditions after experimentally induced myocardial infarction .....	57
Trandolapril na rozdíl od pyridostigminu specificky mění acetylcholinovou signalizaci v srdci potkanů kmene SHR a WKY .....	58
Vliv časné konstrikce abdominální aorty na funkci a geometrii srdce a samců a samic potkanů Wistar .....	59

---

Vliv diabetu mellitu 2. typu na expresi NPB/W signálního systému v srdci diabetického potkana.....	60
Funkční analýza varianty S1021Qfs*98 v kanálu KCNH2 ( genu hERG) .....	61
Účinek neuropeptidu B a neuropeptidu W na funkci komorového myokardu diabetického potkana.....	62
Cardioprotective potential of topoisomerase II inhibitor XK469 against anthracycline cardiotoxicity in vitro and in vivo .....	63
Vliv vybraných bisfenolů na diferenciaci H9c2 buněk.....	64
Inhibition of JAK/STAT pathway abolishes the cardioprotective effect of mild cold.....	65
Změny spontánní aktivity derivovaných kardiomyocytů s variantou Y4734C-RYR2 za vybraných arytmogenních podmínek.....	66
Změny distribuce konexinu 43 a rychlosti šíření vzruchu v myokardu potkana během postnatálního vývoje .....	67
Exploring the Potential of Immortalized Cardiomyocytes: Comparative Characterization of Proliferative and Differentiated AC16 Cell Lines .....	68
Hodnocení změn kardiiovaskulárního systému u mladých uživatelék hormonální antikoncepce z hlediska rychlosti pulzové vlny: pilotní studie .....	69
Vplyv kvercetinů na kardiiovaskulární parametre a ischemicko-reperfúzne poškodenie srdc v starnúcich potkanov .....	70
Etiopatogeneze hypertenze při vysokém příjmu soli a nadbytku aldosteronu u potkana.....	72
Nástrahy hodnocení křivky elektrické aktivity u pacient – specifických kardiomyocytů diferencovaných z lidských indukovaných pluripotentních buněk.....	73
Detekce infarktu myokardu s využitím vektorkardiografických záznamů .....	75
Effect of low dose l-name pretreatment on no/ros balance and vasoactivity in l-name/salt – induced hypertensive rats .....	76
Atrioventricular junction development: insights into functional remodeling in chick hearts.....	77
Otoky a bolest obou dolních končetin jako následek trombózy dolní duté žíly při vrozené anomálii: kazuistika .....	78
Rozšíření QRS komplexu v souvislosti a myokardiální fibrózou u potkana.....	79
Vliv časně sociální izolace na chování a genovou expresi sigma 1 receptoru u samců a samic laboratorního potkana .....	80

## **Historie vztahu experimentální a klinické kardiologie**

*Ošťádal B.*

*Fyziologický ústav AV ČR*

Kardiologie je vědní disciplínou, v níž spojení teorie s klinickou praxí je nezpochybnitelným faktem: představuje totiž téměř nepřetržitý řetězec poznatků od molekuly až k lůžku pacienta. Bouřlivý rozvoj kardiologie má však i své negativní stránky: experimentální a kliničtí kardiologové si přestávají rozumět. Zaměření dříve nerozlučných spojenců se natolik odlišuje, že se jen obtížně hledá společný zájem. Na jedné straně koncentrace na „evidence based medicine“, na druhé pak orientace na molekulární a buněčné mechanismy, často bez snahy o možné klinické využití studovaných mechanismů. V této souvislosti nás napadá otázka, co tomu říká historie; jak se kardiologie jako vědecká disciplína vyvíjela od starověku až do dnešních dnů, kde jsou počátky experimentálního přístupu? A jak se na vývoji vztahu mezi experimentem a klinikou podílela naše kardiologie, jaký význam mělo založení Komise experimentální kardiologie? Současný trend není dobrý; žijeme v éře molekulární medicíny, vliv základního výzkumu na klinickou praxi nebyl nikdy větší. Hledejme k sobě cestu, úkolů pro společnou práci experimentálních a klinických kardiologů je stále víc než dost.

### **Dynamika arteriálnej poddajnosti u obéznych adolescentov**

*Javorka M., Švec D., Czippelová B., Mažgútová N., Matušková L., Tužáková J., Černochová D., Kuricová M.*

*Ústav fyziológie a Martinské centrum pre biomedicínu (BioMed Martin), Jesseniova lekárska fakulta v Martine*

*Univerzita Komenského v Bratislave, Martin / Detské oddelenie, NEDÚ. Ľubochňa, Slovenská republika*

Arteriálna poddajnosť (compliance) (AC) je dôležitý parameter charakterizujúci mechanické a funkčné vlastnosti artériálneho systému, ktorý významne ovplyvňuje ventrikulo-arteriálne spriahnutie. Hoci sa AC obvykle charakterizuje iba jednorázovo nameranou hodnotou, AC je dynamický parameter a preto je pri jej hodnotení potrebné zohľadniť vplyv viacerých faktorov vrátane krátkodobých zmien iných kardiovaskulárnych parametrov a vplyv vazomotoriky. AC klesá s vekom a tento pokles je akcelerovaný progresiou aterosklerotického procesu a preto sa predpokladá, že bude výraznejší pokles AC prítomný aj v súvislosti s prítomnosťou obezity ako významného rizikového faktora aterosklerózy. Výsledky predchádzajúcich štúdií o vplyve obezity na AC (obvykle nepriamo určenej pomocou merania rýchlosti pulzovej vlny (pulse wave velocity, PWV)) sú však nejednoznačné. Berúc do úvahy limitácie predchádzajúcich metód určenia AC v kontexte faktorov potenciálne ovplyvňujúcich tento dynamicky sa meniaci parameter bolo cieľom tejto štúdie porovnať AC u mladých obéznych a kontrolných subjektov počas rôznych fyziologických stavov pomocou metódy umožňujúcej sledovať krátkodobé zmeny AC.

Vyšetrili sme 50 zdravých normotenzných subjektov (40 žien, 10 mužov, vek 17,5 roka (SD=1,1 r.)) – 25 obéznych subjektov a 25 kontrolných subjektov spárovaných podľa pohlavia a veku. V predchádzajúcej štúdii sme zaviedli neinvazívne hodnotenie krátkodobých zmien AC pomocou novej metódy hodnotenia strmosti poklesu tlakovej krivky počas diastoly (charakterizovaného časovou konštantou  $\tau$ ). Skombinovaním metódy určenia  $\tau$  z periférnej tlakovej krivky s dvojprvkovým Windkessel modelom sme následne určili hodnoty AC od úderu k úderu. Hodnoty AC sme určovali počas štyroch fáz vyšetrenia: ľah v pokoji, ortostatický test (head-up tilt, HUT), zotavenie v ľahu v pokoji a kognitívna záťaž (mentálna aritmetika, MA).

V skupine obéznych sme pozorovali signifikantne zvýšené hodnoty AC počas všetkých fáz vyšetrenia. Po korekcii vplyvu tlaku krvi sa medziskupinové rozdiely potvrdili. Tieto výsledky korešpondovali s výsledkami hodnotenia AC pomocou indexu založeného na meraní PWV (cardio-ankle vascular index, CAVI index). AC porovnateľne pokleslo u oboch skupín počas oboch stresových fáz (HUT, MA). Periférna vaskulárna rezistencia (PVR) bola znížená počas celého merania u obéznych v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Výsledky poukazujú na paradoxné zvýšenie AC u mladých obéznych subjektov pretrvávajúce počas rôznych fyziologických stavov. Toto zvýšenie pravdepodobne odráža zníženie cievného tonusu potvrdené zníženou hodnotou PVR. Podobnosť zmien AC ako odpovede na rôzne stresory u oboch skupín mladých subjektov svedčí o zachovanej autonómnej regulácii elastických artérií.

---

*Práca bola podporená grantom VEGA 1/0283/21.*

---

**Oxid dusnatý v kardioprotekci neonatálního srdce***Doul J., Minaříková M., Charvátová Z., Maxová H.**Ústav patologické fyziologie 2. LF UK*

V průběhu časného ontogenetického vývoje vykazují srdce potkanů vyšší odolnost vůči ischemicko-reperfučnímu (I/R) poškození než dospělá srdce. Význam oxidu dusnatého (NO) v kardioprotektivním účinku ischemického preconditioningu (IPC) a ischemického postconditioningu (IPoC) byl důkladně zkoumán u dospělých srdcí. Informace o vlivu NO na IPC a IPoC u neonatálních srdcí jsou však nekompletní. V časně neonatální periodě je obsah sérových nitrátů vyšší a odolnost srdce nelze dále zvýšit pomocí IPC nebo IPoC. Naopak, blokátor NOS (L-NAME) snižuje vysokou odolnost neonatálních srdcí vůči I/R poškození. Ačkoliv předchozí výsledky naznačují možnou roli NO v kardioprotekci neonatálních srdcí, přímý vliv donorů NO na neonatální myokard doposud nebyl otestován. Potkaní srdce izolovaná 1. a 10. postnatální den byla perfundována dle Langendorffa Krebs-Henseleitovým roztokem. Síla kontrakce (DF) byla měřena izometrickým snímačem tlaku napojeným na Powerlab (ADInstruments). Neonatální srdce byla vystavena 40-ti minutové globální ischemii s následnou reperfúzí až do maximální obnovy DF. IPoC byl aplikován jako 5 nebo 7 10-ti sekundových period ischemie/reperfúze (I/R). Perfúze NO donory začala 5 minut před ischemií a pokračovala 20 minut reperfúze. Otestovány byly dvě různé koncentrace NO donorů (DEA-NONO, SIN-1, 0,2 a 10 mg/l). Inhibice NOS byla provedena pomocí perfúze L-NAME (200 µM), která začala 10 minut před ischemií a pokračovala 20 minut reperfúze. Odolnost srdcí k ischemii fyziologicky významně poklesla mezi 1. a 10. postnatálním dnem. Nízké koncentrace donoru DEA-NONO významně zvýšily odolnost myokardu k I/R poškození 1. i 10. den, zatímco vysoké koncentrace DEA-NONO neměly žádný účinek. Donor SIN-1 zvýšil odolnost k I/R poškození 10. den, ale nikoliv 1. den. Blokátor L-NAME významně snížil odolnost vůči I/R poškození 1. postnatální den, ovšem překvapivě zvýšil odolnost vůči I/R poškození 10. postnatální den. IPoC protokol 7x10s byl kardioprotektivní 10. den, ale tato protekce nebyla ovlivněna ani donory NO ani L-NAME. Odolnost neonatálních srdcí vůči I/R poškození je závislá na NO, ovšem účinek IPoC u 10-ti denních srdcí oproti dospělým na NO závislý není.

### **Fotopletyzmografia trocha inak - perfúzia kože objektívom kamery**

*Borik Š., Průčka P., Šeleng J., Labuda M.*

*Žilinská univerzita v Žiline, Katedra teoretickej elektrotechniky a biomedicínskeho inžinierstva*

Fotopletyzmografia (PPG) predstavuje užitočný nástroj na monitorovanie perfúzie tkaniva a detegovanie zmien parametrov kardiovaskulárneho systému. Táto prednáška sa zameriava na inovatívny pohľad na koncept PPG. Ide o fotopletyzmografické zobrazovanie (PPGI), ktoré umožňuje priestorové vyšetovanie perfúzie kože pomocou kamery.

V úvodnej časti prednášky bude rozobratý tradičný prístup k PPG a jeho výhody a obmedzenia.

Následne sa zameriame na menej tradičnejší prístup, PPGI, ktorý nám umožňuje získať priestorové informácie o perfúzii kože. Rozoberieme rozdiely medzi tým, čo vidíme okom a čo zachytáva kamera pomocou PPGI. Ukážeme, ako tento nový prístup môže poskytnúť hlbšie a podrobnejšie informácie o dynamike perfúzie.

V ďalšej časti prednášky sa budeme venovať aplikáciám PPGI. Budú opísané experimenty, kde sme tento prístup využili na diagnostiku a monitorovanie perfúzie pri rôznych scenároch. PPGI bude predstavené pri identifikácii alergických reakcií, zmenách perfúzie vyvolaných kardiovaskulárnymi testami, diagnostike poškodeného tkaniva a monitorovaní srdcového rytmu.

Okrem toho sa pozrieme na možnosti využitia cenovo dostupných zariadení, ako sú mobilné telefóny alebo webkamery, na realizáciu PPGI. Tento aspekt otvára dvere pre širší výskum perfúzie a môže mať významný dopad na monitorovanie zdravia v každodennom prostredí.

Na záver sa pozrieme na experiment týkajúci sa venózneho systému a testu svalovej pumpy. Tým demonštrujeme potenciál tohto prístupu pre štúdium rôznych aspektov fyziológie a monitorovania zdravotného stavu vyšetovaného subjektu.

Celkovo bude táto prezentácia zameraná na posunutie hraníc tradičnej PPG a predstaví inovatívny koncept PPGI. Budeme sa snažiť ponúknuť nový spôsob pohľadu na perfúziu tkaniva a jej analýzu, čo môže v diskusii priniesť nové výskumné smery a aplikácie v oblasti medicínskej diagnostiky a monitorovania zdravia.

## Modelování v buněčné elektrofyziologii jako metoda zkoumání arytmogenního působení farmak

*Kula R., Heijman J., Bébarová M.*

*Fyziologický ústav, LF MU, Brno, Česká republika*

*CARIM, Maastricht University, Maastricht, Nizozemsko*

**Úvod:** Experimentální přístup je základním nástrojem buněčné elektrofyziologie pro studium arytmogenního potenciálu farmak. Pro úplné pochopení arytmogenního vlivu vybraného farmaka je však zapotřebí časově náročný a mnohdy obtížně proveditelný zisk experimentálních dat za různorodých podmínek, což představuje limitující faktor výzkumu. Z těchto důvodů byla vyvinuta široká paleta buněčných modelů, detailně zachycujících membránové elektrofyziologické děje, pomocí kterých lze blíže vysvětlit experimentálně zachycené efekty farmaka. Změny v chování iontových kanálů pod vlivem farmaka pak mohou být dále extrapolovány do modelů kardiomyocytů z jiných srdečních oddílů či dokonce jiných živočišných druhů, což zásadním způsobem zpřesní a doplní klasický experimentální přístup. Jako příklad uvádíme objasnění arytmogenního efektu aminofylinu, který je v klinické praxi známý jako bronchodilatátor schopný vyvolat nežádoucí fibrilaci síní.

**Metodika:** K simulacím na buněčném modelu byla využita experimentálně získaná a již publikovaná data na enzymaticky izolovaných komorových kardiomyocytech potkana. Pomocí techniky patch-clamp při měření z celé buňky byl zkoumán vliv aminofylinu v koncentraci 3, 10, 30 a 100  $\mu\text{M}$  na IK1. Pro inhibici protein kinázy A byl využitý její selektivní inhibitor H89. Získaná data byla využita ke kalibraci Bondarenkova modelu myšního komorového kardiomyocytu. Pro nalezení takových hodnot parametrů modelu, při kterých velikost odchylky modelu od experimentálně získaných dat nabývá nejnižší možné hodnoty, byla použita Nelderova-Meadova simplexní metoda. Získané parametry byly následně využity v Courtemanchově modelu lidského síňového kardiomyocytu k dalšímu studiu arytmogenního působení aminofylinu. Veškeré modelování bylo provedeno v softwaru Myokit ([www.myokit.org](http://www.myokit.org)).

**Výsledek:** Dle výsledků experimentu má působení aminofylinu na IK1 duální charakter, s maximální pozorovanou aktivací o 33 % a inhibicí o 47 % při napětí -50 mV, kterých bylo dosaženo po aplikaci klinicky relevantní koncentrace aminofylinu 10  $\mu\text{M}$ . V průměru byl u zvoleného napětí efekt ve všech testovaných koncentracích inhibiční. U buněk s pozorovanou inhibicí aminofylinem došlo ke zrušení efektu při inhibici protein kinázy A. Pro potřeby modelu byl duální efekt vysvětlen existencí minimálně dvou subpopulací iontových kanálů typu Kir2.x, z nichž jedna reaguje na přítomnost aminofylinu aktivací a druhá inhibicí. Dalšího zpřesnění modelu se podařilo dosáhnout vnesením nepřímého inhibičního působení aminofylinu na IK1 prostřednictvím protein kinázy A, která fyziologicky IK1 inhibuje a jejíž aktivita je v přítomnosti aminofylinu, coby inhibitoru fosfodiesterázy, zvýšená. Pro matematický popis zmíněných efektů byly využity tři sigmoidální funkce. Průměrný inhibiční efekt všech testovaných koncentrací vedl k prodloužení trvání akčního napětí u Courtemanchova modelu lidského síňového kardiomyocytu (o 5, 6, 0,3 a 11,4 % u aminofylinu v koncentraci 3, 10, 30, resp. 100  $\mu\text{M}$ ). Maximální pozorovaná aktivace IK1 o 33 % pak zkrátila akční napětí o 13 % a maximální pozorovaná inhibice IK1 o 47 % vedla k prodloužení akčního napětí o 38 %.

**Závěr:** Model komorového kardiomyocytu odpovídal experimentálním výsledkům s velkou přesností, byl-li efekt aminofylinu na IK1 rozdělen na přímý a nepřímý. Pro vysvětlení přímého efektu je potřeba nejméně dvou subpopulací kanálů Kir2.x, z nichž jedna reaguje na přítomnost aminofylinu aktivací a druhá inhibicí. Výsledný efekt pak může být buď aktivační nebo inhibiční a závisí na procentuálním zastoupení subpopulací u dané buňky, což je v souladu s duálním efektem aminofylinu pozorovaným v experimentu. Aminofylin, coby inhibitor fosfodiesterázy, může také inhibovat IK1 nepřímo, a to skrze aktivaci protein kinázy A. Jelikož představuje IK1 významný repolarizační proud u síňových kardiomyocytů, může aminofylin pravděpodobně vyvolat fibrilaci síní souběžným prodloužením a zkrácením doby trvání akčního napětí u různých kardiomyocytů, čímž naruší elektrickou homogenitu síňového myokardu.

---

*Podpořeno z projektu č. NU22-02-00348 poskytnutého Ministerstvem zdravotnictví ČR a z projektu č. MUNI/A/1343/2022 specifického vysokoškolského výzkumu, který poskytlo Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy ČR.*



**3D elektromechanické buněčné biosenzory pro screenig léčiv a onemocnění***Pešl M., Příbyl J., Klimovič Š., Kabanov D., Beckerová D., Melajová K., Stárek Z., Brat K., Rotrekl V.**I. interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a LF MU**Biologický ústav LF MU a Intervenční srdeční elektrofyzologie FNUSA-ICRC*

Lidské kardiomyocyty diferencované z pluripotentních linií kmenových buněk ve 3D organoidech umožňují neinvazivní a dlouhodobou funkční analýzu typu „organ-on-a-chip“. Komplexní funkční fenotyp je možné popsat kombinací metod: buněčnou elektrofyzologií pomocí mikroelektrodového pole (MEA), mechanickou odezvou zprostředkovanou kantileverem mikroskopu atomárních sil (AFM) a vápníkovou homeostázou pomocí Ca imaging. Tato elektrická/nanomechanická kombinace poskytuje v reálném čase návaznost elektrofyzologie na kontrakční sílu kardiomyocytů. V různém nastavení metody umožňují testování nových i známých léčiv, včetně kombinací. Například u plicních bronchodilatancí jsme tak popsali jejich vztah k srdečním arytmiím. Testování je pak možné u buněk bez známých mutací i u linií konkrétních dědičných onemocnění (např. u Duchennovy svalové dystrofie, či katecholaminergní polymorfní ventrikulární tachykardie). Metodika, stejně jako klinická relevance, bude prezentována spolu s novým modelem duálního biosensory, poprvé umožňující studium kondukčních aspektů arytmií.

---

*Práce je podpořena granty „Vliv pneumologické medikace na funkce lidských kardiomyocytů“ (NU20-06-00156, Ministerstva zdravotnictví ČR / Programu na podporu zdravotnického aplikovaného výzkumu, dále „Národní institut pro léčbu metabolických a kardiovaskulárních onemocnění“ (LX22NPO5104 program EXCELES, financováno Evropskou unií – Next Generation EU) a specifickým výzkumem LF MU „Nové trendy v diagnostice a managementu srdečních onemocnění“ (MUNI/A/1410/2022).*

### **Renální denervace zlepšuje tlakovou natriurézu u kardiorenálního syndromu: studie na Ren-2 transgenních hypertenzních potkanech s aorto-kavální píštělí**

*Honetschlägerová Z., Husková Z., Kikerlová S., Tábořský M., Červenka L.*

*Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha*

**Úvod:** Prognóza pacientů je velmi špatná, obzvláště pokud je srdeční selhání (SS) spojeno se zhoršenou funkcí ledvin (kardiorenální syndrom). Nedávné studie ukázaly, že renální denervace (RDN) by mohla být účinným terapeutickým nástrojem pro léčbu jak SS tak kardiorenálního syndromu. Naším cílem bylo zjistit, jaký bude mít RDN vliv na autoregulaci renální hemodynamiky a tlakovou natriurézu u Ren-2 hypertenzních transgenních potkanů (TGR) se srdečním selháním.

**Metodika:** Léčba bilaterální renální denervací byla provedena 1 týden po vytvoření aorto-kavální píštěle (ACF) či zdánlivé operace (Sham). 3 týdny po vytvoření ACF byla zvířata připravena k akutnímu renálnímu pokusu. Během pokusu jsme postupnými změnami renálního arteriálního tlaku vyvolané aortální svorkou chtěli zjistit, jak bude ovlivněna tlaková natriuréza, autoregulační schopnost průtoku krve ledvinou (PKL) a glomerulární filtrace (GFR).

**Výsledky:** 3 týdny po vytvoření píštěle vstoupili neléčení ACF TGR potkani do dekompenzované fáze SS. Navíc, ACF TGR bez RDN vykazovali bazální hodnoty středního arteriálního tlaku (SAT), diurézy, absolutního (UNaV) i frakčního vylučování sodíku (FENa) výrazně nižší než jaké vykazovali Sham TGR. RDN u ACF TGR sice nezměnila SAT, PKL, ale signifikantně zvýšila diurézu, UNaV a FENa. U ACF TGR vedlo postupné snižování renálního arteriálního tlaku k výraznému snížení PKL, GFR a ještě výraznějšímu snížení UNaV a FENa. Po denervaci vykazovali ACF TGR lepší autoregulaci PKL, GFR a výrazné zlepšení tlakově-natriuretické křivky při redukováných hodnotách renálního arteriálního tlaku na 80 a 90mmHg.

**Závěr:** Naše studie ukázala, že RDN zlepšila autoregulaci PKL, GFR a tlakovou natriurézu na modelu hypertenzních TGR potkanů se srdečním selháním.

**Assessing the contractility of cardiomyocytes from 2-D confocal images***Zahradníková A. jr., Baglaeva I., Iaparov B., Zahradníková A.**Department of Cellular Cardiology, Institute of Experimental Endocrinology, Biomedical Research Center of the Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovakia*

Cardiac phenotyping at the cellular level includes, besides the analysis of calcium signals, also investigation of cellular contractility. In unloaded fully differentiated mammalian cardiomyocytes, dynamics of sarcomere length are considered the best measure of the function of the contractile apparatus.

We aimed to use our recently developed software, TransientAnalyzer [1], to examine the amplitude and dynamics of sarcomere shortening in x-t images of field-stimulated cardiomyocytes, obtained by FFT analysis of line scans recorded using the transmission mode of confocal microscopy. Although visually the transmission images seemed to be appropriate for FFT analysis, we have received a high percentage of very poor quality transients of sarcomere length from all available public domain tools. Therefore we developed TranzientVisualizer, a tool for extraction of fluorescent intensity transients and sarcomere shortening data from microscope line-scan images. The main feature of the tool in comparison to public domain tools is the ability to select specific regions of the cell where the signal is suitable for further analysis. This enables the use of images of cells that are partially unfocused or over-illuminated, increasing data yield from experiments. Further improvement of analysis was reached by adapting TransientAnalyzer for the detection and removal of outliers. The performance of TranzientVisualizer and TransientAnalyzer will be illustrated on examples of recordings of field-stimulated rat cardiac myocytes obtained using three different confocal microscopes.

---

*The work was supported by the grants APVV-21-0443 and VEGA 2/0182/21*

[1] Baglaeva I, Iaparov B, Zahradník I, Zahradníková A. Analysis of noisy transient signals based on Gaussian process regression. *Biophys J.* 122(3):451-459, 2023.

### **Pokusy na zvířatech v experimentální kardiologii: Metodické výzvy a cesty k spolehlivým výsledkům**

*Stračina T., Bartáková A., Nováková M.*

*Fyziologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno*

Animální experimenty byly a stále zůstávají neodmyslitelnou součástí výzkumu kardiovaskulárního systému a jeho dysfunkcí. Nicméně, tato praxe přináší náročné etické a metodologické výzvy, které vyžadují pečlivé zvážení a striktní dodržování přísných standardů. Pouze tak lze zajistit etické zacházení se zvířaty i vědeckou validitu získaných výsledků. Tento příspěvek se bude zabývat některými metodickými úskalími, včetně dizajnu experimentu, výpočtu potřebného počtu zvířat pro validní zhodnocení výsledků nebo randomizací. Tyto aspekty budou diskutovány ve světle obecně akceptovaných standardů 3R i moderních principů open science.

---

*Podpořeno projekty MUNI/LF-SUp/1064/2022 a MUNI/A/1343/2022.*

## Endogénna kardioprotekcia: Molekulárne mechanizmy a potenciálne využitie v klinickej medicíne

Ravingerová T.<sup>1</sup>, Lonek L.<sup>1</sup>, Farkašová V.<sup>1</sup>, Zohdi V.<sup>2,4</sup>, Adameová A.<sup>1,3</sup>

Ústav pre výskum srdca CEM SAV<sup>1</sup>

Anatomický ústav LF UK;<sup>2</sup>

Katedra farmakológie a toxikológie, FaF UK, Bratislava, Slovakia<sup>3</sup>

Department of Anatomy and Developmental Biology, Monash University, Clayton, Australia<sup>4</sup>

Cardiovascular diseases, especially ischemic heart disease (IHD) as a leading cause of heart failure (HF) and mortality worldwide will not reduce over the coming decades despite the progress in pharmacotherapy, interventional cardiology (PPCI), and surgery of acute myocardial infarction (AMI). Although the patients that successfully survive AMI live longer, the alteration of the heart pumping function will manifest later on leading to HF. Its increasing incidence represents a serious danger, especially in the elderly population, the prognosis being more unfavorable in females. Although ischemic preconditioning (IPC) is the most robust adaptive intervention protecting the heart of all animal species against ischemia/reperfusion (I/R) injury, its application in humans is limited to elective operations due to technical requirements, such as chest opening, short-term duration and unpredictable occurrence of AMI. However, some other forms of "conditioning" do not require an invasive intervention. Among those, pharmacological PC, hypoxia, remote PC (RPC), or exercise (EPC) also confer strong cardioprotection.

We explored whether preventive interventions applied in vivo increase cardiac resistance to I/R prior to AMI ex vivo using non-invasive approaches in the adult male Wistar rats: voluntary exercise (2 weeks) and RPC. For EPC, animals were placed in cages equipped with wheels for free running, while control sedentary animals stayed in the cages without wheels. RPC was induced by 3 cycles of 5min inflation (200 mmHg)/5min deflation of pressure cuff on the hind limb. Resistance to I/R after both interventions was tested in the Langendorff-perfused hearts exposed to 30 min ischemia/2 hrs reperfusion, focused on changes in post-I/R recovery of function, reperfusion arrhythmias and extent of lethal injury (infarct size, IS/AR, TTC staining). In parallel groups, heart tissue samples were obtained for the investigation of the levels and activity of several proteins involved in the "pro-survival" RISK cascade and pro- and anti-apoptotic cascades.

Echocardiography revealed lower BW and LV mass, PW width, and HR, without changes in ejection fraction and in LV/BW index in "runners" and no changes after RPC. Both EPC and RPC significantly reduced contractile dysfunction, IS/AR and incidence and severity of reperfusion arrhythmias. Protective effects were associated with a significant up-regulation of selected RISK proteins (PKB, PKC, eNOS), higher levels of SOD, HSP and reduction of pro-apoptotic cascades (BAX/Bcl-2, Caspase-3).

Conclusions: Beneficial effects of non-invasive forms of "conditioning", sub-chronic free running, and RPC, suggest their potential in the management of ischemic heart disease in clinical conditions. Although molecular mechanisms of these „conditioning“ interventions are not yet fully understood, some of their forms, in particular, non-invasive modalities, appear as a promising novel strategy to fight HF by targeting its numerous mechanisms.

Funding: Supported by grants VEGA 2/0104/22, APVV-19-0540, APVV-20-0242.

### **HIF-1 $\alpha$ limits myocardial infarction by promoting mitophagy in mouse hearts adapted to chronic hypoxia**

*Alánová P., Alán L., Opletalová B., Bohuslavová R., Matějková K., Holzerová K., Benák D., Kaludercic N., Menabo R., Lisa F., Ošťádal B., Kolář F., Pavlínková G.*

*Fyziologický ústav AV ČR*

The transcriptional factor HIF-1 $\alpha$  is known to contribute to cardioprotection against ischemia/reperfusion injury. Adaptation to chronic hypoxia (CH) is a cardioprotective phenomenon associated with HIF-1 $\alpha$  stabilization. Nevertheless, its precise role in protective changes induced by CH remains incompletely understood. This study aimed to elucidate whether partial Hif1a deficiency would nullify the cardioprotective benefits of CH, while also investigating its impact on mitochondrial function and dynamics. Adult male wild type and heterozygous Hif1a knockout mice were adapted to CH or maintained under normoxic conditions. Physiological responses to CH were evaluated, and myocardial infarction was induced in isolated perfused hearts. Expression analyses, mitochondrial respiration measurements, and electron microscopy were conducted to assess mitochondrial characteristics. We revealed a reduction in infarct size in chronically hypoxic wild-type mice in comparison to their normoxic counterparts. In contrast, this protective effect of CH was absent in mice displaying partial Hif1a deficiency. Additionally, diminished mitochondrial respiration and altered mitochondrial ultrastructure were observed exclusively in chronically hypoxic wild-type mice compared to their normoxic counterparts. Notably, the reduced mitochondrial content correlated with enhanced autophagosome formation exclusively in chronically hypoxic wild-type mice, supported by an increase in the LC3-II/LC3-I ratio, expression of PINK1, and degradation of SQSTM1/p62. Furthermore, pretreatment with the mitochondrial division inhibitor (mdivi-1) abolished the infarct-size-limiting effect of CH in wild-type mice, highlighting the key role of mitophagy in CH-induced cardioprotection. These findings provide new insights into the contribution of HIF-1 $\alpha$  to cardiomyocyte survival during acute ischemia/reperfusion injury by activating the selective autophagy pathway.

**Analysis of the relationship between body weight, coronary flow and type of ventricular event after ischemia – reperfusion injury on isolated rat hearts***Aksu A.D.<sup>1,2,3</sup>, Hložková J.<sup>1,2,3</sup>, Scheer P.<sup>1,3</sup>, Brhelová E.<sup>2,3</sup>**Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Masaryk University<sup>1</sup>**Department of Chemical Drugs, Faculty of Pharmacy, Masaryk University<sup>2</sup>**International Clinical Research Centre St. Anna´s Faculty Hospital Brno – ICRC<sup>3</sup>*

Keywords: Langendorff, coronary flow, pH, ventricular fibrillation, tachyarrhythmia,

Ex vivo and translational research is in demand of further experimentation and a better understanding of the cardiac models to perceive the relativity between cardiac polymorphology and malignant ventricular arrhythmias. In our study, we aimed to analyze how body weight, coronary flow, and the induction of ventricular arrhythmias can be related to each other. We used our model for the introduction of I-R injury which encircles 15 minutes of stabilization followed by 40 minutes of ischemia with 5 minutes of reperfusion. Thirty-four adult male Wistar albino rats, weighing between 150-800 g were used. Subjects were divided equally into two groups related to their body weight which are Group A (body weight  $\pm$  249 g) and Group B (body weight  $\pm$  457 g). Krebs-Henseleit solution (K-H) was used for the perfusion of hearts and the pH of the solution was set between 7.34-7.43. Coronary flow1 (CF) was measured at the end of the stabilization and coronary flow2 was measured at the end of the reperfusion period. 0.025 mg/ml adrenaline infused with 2.5 ml/hr. constant rate infusion (CRI) during the last 5 minutes of ischemia and 0.025 mg/ml adrenaline with 5 ml/hr. CRI infused during the 5 minutes of reperfusion. At the end of the experiment, ECG lines were collected, and the duration of the VF, VTA, and PVT was measured on each heart.

As a result, the percentage of ventricular fibrillation in Group A was 42% and in Group B was 53%, with a 100% induction of malignant tachyarrhythmias in both groups. The relationship between coronary flow1, coronary flow2, body weight, and induction of malignant tachyarrhythmias was examined, and the delta difference of coronary flows was compared in each group. In Group A, the average delta difference of all hearts was 28% and was 48% in Group B, which means that coronary flow was decreased in the given percentages. Depending on this, we can comment that the hearts with a reduced body weight showed an increased secondary coronary flow and hence caused a less delta difference. In contrast, hearts removed from higher body-weighted rats showed a decreased secondary coronary flow and therefore caused an increased delta difference. The difference between the percentages of ventricular fibrillation and ventricular tachyarrhythmias can also enlighten the reason for the changes in coronary flows. In general, we observed that the hearts with lower body weight showed a longer duration of malignant polymorphic ventricular tachycardias and therefore it caused an increased secondary coronary flow and higher cardiac output. In return for this, the hearts with higher body weight showed a longer duration of ventricular fibrillation and therefore caused a decreased secondary coronary flow and lower cardiac output.

Our experimental outcome demonstrated that induction and duration of the ventricular fibrillation were slightly increased with the body weight, contrary to secondary coronary flow. The generation and length of malignant ventricular tachyarrhythmias might be related to body weight, age, poly-morphology of hearts, and the differences in coronary flows caused

by reperfusion injury. Further ex vivo research and literature information are needed for a better understanding of these relations with exact dynamics.

---

*Acknowledgment: We would like to thank the ICRC for the animal facility and their technical support. This research is funded by MUNI/A/1262/2021.*



## Účinky farmakologickej inhibície RIP3 v in vivo modeli postinfarktového srdcového zlyhávania

Jarabicová I., Horváth C., Hrdlička J., Boroš A., Chudý M., Goncalvesová E., Neckář J., Kolář F., Adameová A.

*Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Fyziologický ústav Akadémie vied Českej republiky, Praha, Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a.s., Bratislava*

Strata buniek v dôsledku aktivácie nekroptózy predstavuje významnú súčasť patogenézy infarktu myokardu a srdcového zlyhávania (SZ). RIP3 (s receptorom-interagujúca proteínkináza 3) je kritickým komponentom signálnych dráh nekroptózy, ale môže byť zapojená aj do iných procesov, akými sú napríklad pyroptóza, zápal a oxidačný stres. Cieľom štúdie preto bolo preskúmať účinky farmakologického inhibítora RIP3, GSK'872, v animálnom modeli postinfarktového SZ in vivo. Okrem toho, translačným prístupom sme chceli overiť diagnosticko-prognostický potenciál sérových hladín RIP3 u pacientov so SZ s rôznou etiológiou a stupňom závažnosti.

Samcom potkanov rodu Wistar bol vyvolaný infarkt myokardu podviazaním prednej zostupnej vetvy ľavej koronárnej artérie po dobu 60 minút a následne sa po obnovení perfúzie nechali prežívať 7 dní. U liečenej skupiny zvierat bol RIP3 inhibítor aplikovaný ihneď po navodení reperfúzie každých 24 hodín po dobu 7 dní. Zmeny v srdcovej funkcii a morfológii boli hodnotené pomocou echokardiografie. Molekulárne signálne dráhy boli hodnotené pomocou SDS-PAGE a Western Blottingu a cirkulujúce hladiny RIP3 boli detegované s využitím ELISA.

Immunoblottová analýza odhalila zvýšenú expresiu hlavných nekroptotických markerov, pThr231/Ser232-RIP3 a exekučného pSer345-MLKL (mixed linkage kinase domain-like protein), v infarktovej časti zlyhávajúcich srdc, čo naznačilo odumieranie buniek srdca v dôsledku nekroptózy. Hoci látka GSK'872 potlačila tieto zmeny a redukovala nekroptózu, ejekčná frakcia a ľavokomorové diametre neboli ovplyvnené. Táto farmakologická intervencia nemala vplyv ani na zvýšené pro-pyroptotické hladiny NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3), kaspázy-1, interleukínu-1 $\beta$  a gasderminu D. Hoci cirkulujúce hladiny RIP3 boli u potkanov nezmenené, u pacientov so SZ boli sérové hladiny RIP3 zvýšené o 50% oproti zdravým jedincom, pričom tieto hladiny boli porovnateľné u pacientov s NYHA klasifikáciou II a III, ale boli vyššie v porovnaní s NYHA I.

Záverom možno konštatovať, že sme ako prví preukázali protektívny účinok farmakologickej inhibície RIP3 v dôsledku potlačenia nekroptózy na molekulárnej úrovni v in vivo modeli SZ, čo môže predstavovať perspektívny základ pre ďalšie skúmanie klinického potenciálu tejto intervencie. Taktiež sme identifikovali sérovú hladinu RIP3 ako potenciálny podporný biomarker v diagnostike a určovaní závažnosti SZ.

**Kľúčové slová:** nekroptóza, pyroptóza, s receptorom-interagujúca proteínkináza 3, srdcové zlyhávanie, infarkt myokardu

*Grantová podpora: APVV-20-0242, APVV-19-0540, VEGA 1/0016/20, VEGA 2/0104/22*

### **In vivo characterization of an animal model of chemotherapy-induced heart failure with reduced ejection fraction in ren-2 transgenic hypertensive rats**

*Gawrys O.<sup>1</sup>, Jíhová Š.<sup>1</sup>, Miklovič M.<sup>1</sup>, Husková Z.<sup>1</sup>, Kikerlová S.<sup>1</sup>, Škaroupková P.<sup>1</sup>, Vaňourková Z.<sup>1</sup>, Štěrba M.<sup>2</sup>, Červenka L.<sup>1</sup>*

*Center for Experimental Medicine IKEM, Praha<sup>1</sup>*

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University<sup>2</sup>*

Advances in cancer therapy have been associated with improved cancer outcomes resulting in increased number of long-term survivors. Unfortunately, all anthracyclines, including doxorubicin (DOXO), exhibit cardiotoxicity, consequently leading to heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF). Pharmacological strategies are dramatically less effective in this type of HF and therefore there is an urgent need for new therapeutic strategies. However, the prerequisite for any successful development of new treatment is the deep understanding of the disease pathophysiology. Unfortunately, the standardized model of chemotherapy-induced HFrEF is still not available. Therefore, we have decided to evaluate a new model of chemotherapy-induced HFrEF in Ren-2 transgenic rats (TGR), a strain characterized by hypertension and hyperactivity of RAS, which are the two most recognized risk factors for the development of chemotherapy-induced HFrEF. We have adapted a protocol of DOXO administration currently used in rabbits to develop chronic anthracycline cardiotoxicity.

Male TGR rats received five intravenous (i.v.) injections of DOXO (2 mg/kg of body weight, BW) once per week, resulting in a cumulative dose of 10 mg/kg of BW. The aim was to evaluate the effects on the survival (10 weeks), cardiac function and the impact of DOXO on organ weights.

The experiments revealed that the animals started rapidly to die 6 weeks after the last injection of DOXO and already by 10<sup>th</sup> week only 25% of rats was still alive (in comparison to 91% in the control group). Moreover, already 2 weeks after the last DOXO the echocardiography revealed development of HFrEF, i.e. the ejection fraction was significantly lower after DOXO (56±2 vs 83±1 % in control group,  $p < 0.05$ ).

Noteworthy, the i.v. route and smaller dose of DOXO proved to be superior over the standard model of DOXO-induced cardiomyopathy in rats, i.e. intraperitoneal injections over two weeks period at the cumulative dose of 15 mg/kg of BW. Our approach elicited typical changes of myocardial damage characteristic for DOXO-related late cardiotoxicity, but without the local injury of the peritoneum and severe damage of another organs.

On top of echocardiographic and morphometric evaluation we have measured a spectrum of markers (ANG II, norepinephrine, cardiac troponin T, natriuretic peptides) to further characterize this model, in particular the activation of regulatory systems, such as RAS and SNS and the level of fibrosis or oxidative stress.

Collectively, our present findings support the notion that this approach is suitable for the development of DOXO-induced HFrEF and it represent a solid basis for future studies evaluating the pathophysiological aspects, including the role of risk factors such as hypertension and increased RAS activity and for the development of novel therapeutic strategies to combat this disorder.

## Transplantation of the Heart. Method mitigating oxidative stress by perioperative administration of molecular hydrogen

Slezák J.<sup>1</sup>, Hulman M.<sup>2</sup>, Hudec V.<sup>2</sup>, Luptak J.<sup>2</sup>, Olejarova I.<sup>2</sup>, Ondrušek M.<sup>2</sup>, Gasparovic I.<sup>2</sup>, Sramaty R.<sup>2</sup>, Szeiffova Bacova B.<sup>1</sup>, Barancik M.<sup>1</sup>, Sykora M.<sup>1</sup>, Okruhlicova L.<sup>1</sup>, Tribulova N.<sup>1</sup>, Bolli R.<sup>3</sup>, Kalocayova B.<sup>1</sup>, LeBaron T.W.<sup>1,4,5</sup>, Ravingerova T.<sup>1</sup>, Zalesak M.<sup>1</sup>, Anđelova K.<sup>1</sup>, Kura B.<sup>1</sup>

Centre of Experimental Medicine, Institute for Heart Research, Slovak Academy of Sciences, Bratislava<sup>1</sup>

Department of Cardiac Surgery, Medical Faculty of the Slovak Medical University, National Institute of Cardiovascular Diseases, Clinic of Cardiac Surgery, Bratislava<sup>2</sup>

Institute of Molecular Cardiology, University of Louisville, Louisville, KY 40202, U.S.A.<sup>3</sup>

Molecular Hydrogen Institute, Enoch, UT 84721, USA<sup>4</sup>

Department of Kinesiology and Outdoor Recreation, Southern Utah University, Cedar City, UT 84720, USA<sup>5</sup>

**Introduction:** Although heart transplantation becomes a routine method of treatment, ischemic reperfusion damage to the heart after cold ischemic storage and subsequent reperfusion is the most critical part in restoring heart function as a pump. After the cold-induced ischemic asystole and cold storage, the initial reperfusion with warm oxygenated blood increases reactive oxygen species (ROS) including highly toxic nitrosyl and  $\cdot\text{OH}$  radicals. Anesthetics and hyperoxia used during anesthesia have also been shown to be involved in ROS formation and may represent an independent mortality risk factor. Moreover, often-needed electric shocks and repeated defibrillations cause significant cellular destruction in the ventricular myocardium, and oxidative stress, which can complicate the success of transplantation producing lipid peroxides and other oxidative stress products that damage the cardiomyocytes and interfere with the production of ATP by mitochondria.

**Methods:** Administration of hydrogen gas may mitigate the injury by selectively reducing the hydroxyl radical, a primary mediator of I/R, decrease lipid peroxidation (malondialdehyde), inflammation (TNF- $\alpha$ ), decreased activity of native antioxidant enzymes (Superoxide dismutase, Catalase, Glutathione peroxidase), and the improved resumption of pumping activity of 3 hours cold ischemia stored and implanted pig heart.

**Results:** Hydrogen-treated swine exhibited significantly less severe ventricular fibrillation than controls and improved histopathology findings. The addition of 4% inhaled hydrogen gas to inspiratory gases before the heart is taken from the donor, its cold storage, and after its implantation and subsequent warming up during its reperfusion, significantly decreased oxidative stress, markers of ischemia, inflammation, and peroxidation.

**Conclusion:** With proper precautions, hydrogen may be administered safely through conventional ventilators, in ECC oxygenators, and may represent a complementary therapy that can be easily incorporated into the current transplantation technique.

---

*Funding:* This research was funded by grants from Slovak Research and Development Agency (APVV-0241-11, APVV-15-0376, APVV-19-0317), grant from the Slovak Academy of Sciences (VEGA 2/0092/22 and 2/0063/18), grant from European Union Structural funds (ITMS 26230120009), grant (2018/7838:1-26CO), and grant from Ministry of Health of The Slovak Republic (2019/4-CEMSAV-1).

---

### **Vliv anestezie na rychlost průtoku ve větvích zadní mozkové tepny při transkraniálním dopplerovském vyšetření u potkana**

*Scheer P., Brhelová E., Goliašová S., Aksu A.D., Mikulík R., Hložková J.*

*Cerebrovaskulární skupina FNUSA-ICRC Brno; Ústav farmakologie a toxikologie FaF MUNI*

Volba anestezie má zásadní vliv na průběh a dopad trombembolické mozkové mrtvice v experimentech. Vzhledem k naší snaze produkovat a používat klinicky relevantní modely potřebujeme informaci o vlivu anestetik na průtok v mozkových cévách. Prvním krokem je popsat vliv anestezie u zdravých intaktních normotenzních zvířat. V dalších krocích u hypertenzních s metabolickým syndromem a dále v modelu okluze střední mozkové tepny u hypertenzních zvířat s metabolickým syndromem. Přednáška popisuje výsledky u normotenzní intaktní populace.

V příspěvku je porovnáván vliv 1/ celkové anestezii navozené úvodní inhalací 2,5% izofluranu, dále prohloubené a vedené aplikací směsí ketamin (5 mg/kg) + xylazin (35 mg/kg) i.m. (rozděleno do dvou míst a i.p. aplikovaného diazepam (2 mg/kg) a za 2/ vliv celkové anestezii navozené úvodní inhalací 2,5% izofluranu, dále prohloubené a vedené ketamin (5 mg/kg) + xylazin (35 mg/kg) i.m. a směsí 8% uretanu a 0,6% alfa-chloralosu v dávce 8 ml/kg aplikované i.p.

Transkraniální doppler je proveden pomocí ultrazvukového tomografu VEVO 2100, bez porušení integrity kůže a lebky jako neinvazivní opakovatelná registrace analogická s klinickou praxí.

Kombinace byly testovány na samcích outbredního kmene Wistar v širokém rozmezí hmotnosti 200-450 g.

V přednášce jsou diskutovány výsledky a vhodnost anestetických kombinací pro neurovaskulární výzkum.

**Vliv etofilinu, teofilinu a kombinace eto a theofilinu na dopplerovské průtoky v mozkových cévách u samců potkana***Hložková J., Brhelová E., Goliašová S., Aksu A.D., Scheer P.**Cerebrovaskulární skupina FNUSA-ICRC Brno; Ústav farmakologie a toxikologie FaF MUNI*

Jedním z potenciálních doplňkových přístupů k léčbě pacientů s mrtvicí je vedle trombolytické léčby použití neuroprotektivních a vazoaktivních léčiv. Methylxantinové deriváty (teofylin a jeho upravená verze etofylin) patří mezi vazoaktivní látky. Před „érou“ trombolytické léčby byly látky s vazodilatačním účinkem často používaným lékem u mozkového iktu. Detekovaný mechanismus, kterým OXANTIL (kompozitní přípravek – teofylin, etofylin) ovlivňuje cévní zásobení mozku u pacientů se stroke, ale chybí. Hypotézou tohoto návrhu je, že OXANTIL způsobuje vazodilataci mozkových tepen a zvyšuje počet otevřených anastomóz v mozkové cirkulaci. Vazodilatace usnadňuje perfuzi a tím distribuci kyslíku (případně i trombolytika) do postižené tkáně. Z literatury nejsou dostupná dostatečně masivní data, některé studie jsou ve fázi „proof of concept“ (např. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32568651/>), ale poskytují slibný klinický signál, který může podpořit budoucí rozsáhlejší klinickou studii. Předpokládáme, že rozšíření dat o vlivu oxantilu/teofilinu/etofylinu z animálního experimentu může být přínosem pro další studium použití této látky v klinickém výzkumu.

V přednášce jsou prezentovány změny průtoku v mozkových cévách detekované pomocí transkraniálního doppleru u potkana A/ bez léčby, nebo B/ léčených i. v. v dávce 6,4 mg/kg a 1,6 mg/kg etofilinem a teofilinen společně v jedné infuzi, C/ byl i.v. aplikován samostatně etofylin v dávce 6,4 mg/kg a D/ byl aplikován theofylin v dávce 1,6 mg/kg. Objem infuze byl vždy 0,5 ml/100 g ž. hm.

### **Multimodálne vyšetřovanie perfúzie tkaniva**

*Průčka P., Borik Š.*

*Katedra teoretickej elektrotechniky a biomedicínskeho inžinierstva*

Nepretržité monitorovanie vitálnych parametrov ľudského tela je dôležitým aspektom zdravotnej starostlivosti využívanej napríklad pri jednotke intenzívnej starostlivosti, geriatrickom oddelení, neonatológii či iných oddeleniach. Snímanie týchto parametrov je v súčasnosti realizované prostredníctvom kontaktných senzorov (fotopletyzmografia - PPG, elektrokardiografia - EKG a pod.). Za posledné roky však stúpa záujem o vyšetřovacie techniky umožňujúce snímanie vitálnych parametrov bezkontaktným spôsobom. Medzi tieto techniky zaraďujeme aj pomerne novú meraciu metódu, fotopletyzmozgrafické zobrazovanie (PPGI), vychádzajúcu priamo z konvenčnej fotopletyzmografie.

Úvod prezentácie bude venovaný bezkontaktnému monitorovaniu vitálnych parametrov ľudského tela a snímaniu perfúzie tkaniva prostredníctvom fotopletyzmozgrafického zobrazovania a infračervenej termografie (IRT). Pozrieme sa na súčasné riešenie problematiky a na výhody kombinácie týchto dvoch meracích modalít pri snímaní perfúzie tkaniva.

V druhej časti prezentácie predstavíme návrh a realizáciu meracej zostavy tvorenej z monochromatickej kamery s prídavným umelým osvetlením (PPGI zložka) a dvomi termovíznymi kamerami (IRT zložka). Popíšeme nastavenia jednotlivých kamier a ich vzájomnú synchronizáciu spolu so zariadením pre akvizíciu referenčných signálov (PPG, EKG) Biopac MP36.

Záverečná časť bude venovaná popisu experimentu snímania perfúzie tkaniva na predlaktí ruky dvoch subjektov prostredníctvom prezentovanej meracej zostavy podľa vopred definovaného protokolu. Rozoberieme jednotlivé časti protokolu a spôsoby spracovania a analýzy zaznamenaných dát. V závere zhodnotíme dosiahnuté výsledky a poukážeme na možné výhľady do budúcnosti s využitím kombinácie týchto dvoch meracích metód.

## Multimodalitní imaging a jeho význam u pacienta s maligní vazospastickou angínou s mimonemocniční zástavou oběhu

Štípalová T., Rezek M., Panovský R.

*I. interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a LF MU*

Klinická prezentace: 45-letý pacient byl referován do našeho kardiocentra po mimonemocniční zástavě oběhu. Iniciálním EKG nálezem na místě zásahu byla fibrilace komor, byla poskytnuta rozšířená neodkladná resuscitace včetně orotracheální intubace a srdeční defibrilace s obnovením cirkulace. Emergentní selektivní koronarografie neprokázala žádnou významnou stenózu koronárních tepen.

Diagnostický postup a průběh hospitalizace: Pro podezření na myokarditidu pacient podstoupil magnetickou rezonanci srdce s nálezem vysoce suspektního subakutního infarktu myokardu v oblasti apexu, apikální poloviny interventrikulárního septa a inferoseptálně s typickým subendokardiálním ischemickým pozdním syćením, ejekční frakce levé komory 50 %. Pacient podstoupil opakované koronární angiografie, kde byly oproti prvotnímu nálezu pozorovány mnohočetné fokální spasmy omezující průtok ve více koronárních povodích s jejich úplným odezněním po intrakoronární aplikaci nitrátů. Pacientova medikace byla doplněna o depotní nitráty, statiny a blokátory kalciových kanálů v maximálních tolerovaných dávkách. V sekundárně preventivní indikaci byl implantován implantabilní kardioverter defibrilátor. Pacient byl propuštěn po deseti dnech v klinicky stabilizovaném stavu. Po čtyřech měsících byl rehospitalizován v okresní nemocnici pro opakované bolesti na hrudi. Brzy po přijetí dochází k zástavě oběhu pro fibrilaci komor, navzdory opakovaným defibrilačním výbojům z ICD a protrahované kardiopulmonální resuscitaci dochází k úmrtí pacienta. Pitevní nález potvrdil známky starého i nového infarktu myokardu bez průkazu trombů v koronárních tepnách.

Závěr a doporučení: Případ demonstruje mimo jiné roli multimodalitních zobrazovacích metod v diferencially diagnosticky nejasných klinických situacích. Mnohočetné koronární spasmy jsou méně častou příčinou akutního koronárního syndromu a jedná se o potenciálně vysoce závažný stav s možnými fatálními následky.

### **Přítomnost viru SARS-CoV-2 ve svalovině levé srdeční komory u osob zemřelých na COVID19**

*Šerý O., Vojtíšek T., Dziedzinská R., Kessler M., Králík P.*

*Laboratoř neurobiologie a patologické fyziologie, Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR, v.v.i.*

*Laboratoř DNA diagnostiky, Ústav biochemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita Ústav soudního lékařství Fakultní nemocnice u sv. Anny a LF MU*

V letech 2020 až 2022 jsme odebrali různé typy vzorků z 99 těl osob zemřelých na COVID-19 s cílem identifikovat příčinu úmrtí a zjistit rozšíření viru SARS-CoV-2 v jejich těle. Kromě vzorků z nosohltanu, oropharyngu a plic byly odebírány vzorky také ze svaloviny levé srdeční komory. Jako základní analytickou metodu jsme vybrali RealTime PCR s kvantifikací, která umožnila zjistit přesné množství virů SARS-CoV-2 v odebraném vzorku. Ze séra byla stanovována také přítomnost protilátek třídy IgG a IgM proti viru SARS-CoV-2. Na základě výsledků z pitvy i dalších analýz byla stanovena příčina úmrtí. U 53 pacientů jsme prokázali přítomnost viru v srdeční tkáni. Možnost kontaminace krví v tkáních nebo při pitvě byla vyloučena díky časté nepřítomnosti viru v séru a souběžné přítomnosti viru například v srdeční tkáni. Po statistickém zpracování výsledků se ukázal statisticky významný vztah mezi hladinou protilátek třídy IgG proti viru SARS-CoV-2 a přítomností viru v srdeční tkáni, kdy osoby s vyššími hladinami IgG měly méně často PCR pozitivní výsledek na virus v srdeční tkáni. Výsledky naší studie budou diskutovány na pozadí recentních poznatků o patogenezi SARS-CoV-2.



**Kardiomyocyty diferencované z lidských indukovaných pluripotentních buněk: Výhody a úskalí jejich využití při studiu dědičných arytmií***Bébarová M.<sup>1,2</sup>, Král M.<sup>1</sup>, Švecová O.<sup>1</sup>, Zelenák Š.<sup>3</sup>, Pacherník J.<sup>3</sup>, Bárta T.<sup>4</sup>, Novotný T.<sup>2</sup>**Fyziologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česká republika<sup>1</sup>**Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česká republika<sup>2</sup>**Ústav experimentální biologie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česká republika<sup>3</sup>**Ústav histologie a embryologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česká republika<sup>4</sup>*

**Úvod:** Experimentální studium podstaty dědičných arytmií je možné různými způsoby, od *in vitro* analýzy změn vlastností iontových kanálů transfekovaných na buněčné linii po *in vivo* zkoumání na animálním modelu. V posledních letech se stal slibným a čím dále častěji využívaným modelem pro studium dědičných arytmií model pacient-specifických kardiomyocytů diferencovaných z lidských indukovaných pluripotentních buněk (hiPSC-CM). Jeho výhody jsou nesporné. Získat se zcela minimální zátěží pro pacienta jeho vlastní kardiomyocyty a moci je podrobit, díky nekonečné možnosti množení hiPSC, prakticky jakkoli rozsáhlé řadě *in vitro* testů je ohromující a neumožňuje to žádný z dalších možných modelů. Na druhou stranu jde o technicky, časově i finančně velmi náročnou metodiku. Zásadním problémem je nezralost získaných hiPSC-CM. Žádný z diferenačních protokolů používaných v současnosti neumožňuje dosáhnout dostatečné zralosti srovnatelné s dospělými kardiomyocyty. To limituje přenos získaných poznatků do klinické praxe.

**Metodika:** Pro indukci vytvoření hiPSC a jejich následnou diferenciaci do hiPSC-CM trvající 30-60 dní byly využity dříve publikované standardní protokoly. Sedm dní před plánovaným měřením byly hiPSC-CM umístěny a kultivovány na *multielectrode arrays* (MEAs; 60-6wellMEA200/30iR-Ti). Poté proběhlo extracelulární snímání elektrické aktivity preparátu (MEA2100-Lite-System) při 37 °C po dobu 5 min, jednak v Tyrodově roztoku (kontrolní podmínky, CON; v mM: NaCl 140, KCl 5, MgCl<sub>2</sub> 1, CaCl<sub>2</sub> 1.8, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1, HEPES 5, glukóza 10; pH 7,4, NaOH) a dále po přidání 100 nM isoprenalinu (ISO). Ze získaných záznamů byly získány hodnoty délky cyklu (CL) a trvání potenciálu pole (FPD) během poslední minuty snímání, tj. v ustáleném stavu. FPD bylo korigováno na frekvenci pomocí rovnic dle Bazetta a Frideria (FPD<sub>c,B</sub> resp. FPD<sub>c,F</sub>). Korelace FPD, FPD<sub>c,B</sub> a FPD<sub>c,F</sub> s CL byla prověřena pomocí lineárního fitu dat a stanovením Pearsonova koeficientu *r*. Pro tuto práci byly použity záznamy s celkem 10 nezávislých vzorků „zdravých“ hiPSC-CM (tj. bez známé varianty v genech kódující srdeční iontové kanály a přidružené regulační proteiny). Normalita rozložení dat byla testována Shapiro-Wilkovým testem; data s normálním rozložením (Pearsonův koeficient *r*) - průměr ± SEM, ANOVA; data bez normálního rozložení (všechna mimo *r*) - medián (Q1, Q3), Mann-Whitneyův test.

**Výsledky:** Průměrné hodnoty CL a FPD byly 1,217 s (Q1 1,141, Q3 1,838), resp. 122,3 ms (Q1 112,9, Q3 284,0) u CON a 1,051 s (Q1 0,820, Q3 1,902), resp. 106,4 ms (Q1 95,6, Q3 235,4) u ISO (CON vs. ISO - *P* < 001 u CL i FPD). Po korekci FPD na frekvenci (FPD<sub>c,B</sub> a FPD<sub>c,F</sub>) jsme prověřili závislost FPD, FPD<sub>c,B</sub> a FPD<sub>c,F</sub> na CL s výslednými průměrnými hodnotami Pearsonova koeficientu *r* = 0,101 ± 0,084 (*r* signifikantní u 2 vzorků, u 1 při pozitivním *r*), -0,252 ± 0,135 (*r* signifikantní u 4 vzorků, u všech 4 s negativním *r*), resp. -0,157 ± 0,121 (*r* signifikantní u 3 vzorků,

u všech 3 s negativním  $r$ ) u CON a  $0,070 \pm 0,096$  ( $r$  signifikantní u 3 vzorků, u 2 při pozitivním  $r$ ),  $-0,530 \pm 0,149$  ( $r$  signifikantní u 8 vzorků, u všech 8 s negativním  $r$ ), resp.  $-0,459 \pm 0,150$  ( $r$  signifikantní u 8 vzorků, u všech 8 s negativním  $r$ ) u ISO. Jen u jednoho vzorku došlo v CON i ISO po korekci FPD na frekvenci k očekávanému zrušení signifikantní pozitivní korelace mezi FPD a CL. Korekce na frekvenci velmi často vedla k umělému vytvoření signifikantní negativní korelace mezi  $FPD_{c,B}$  resp.  $FPD_{c,F}$  a CL.

**Závěr:** Je zřejmé, že mezi FPD a CL u většiny námi naměřených vzorků hiPSC-CM nelze pozorovat významnou pozitivní korelaci oproti obvyklé pozitivní korelaci mezi intervaly QT a RR na EKG. Korekce na frekvenci pomocí rovnic dle Bazetta a Fridericia běžně užívaných v klinické praxi situaci spíše zhoršuje. V rámci analýzy obdobných dat se tedy zdá lepší zmíněnou korekci neprovádět, případně vyvinout specifický vzorec pro daný typ preparátu, což však bude možné až po naměření většího souboru dat.

---

*Podpořeno z projektu č. NU22-02-00348 poskytnutého Ministerstvem zdravotnictví ČR a z projektu č. MUNI/A/1343/2022 specifického vysokoškolského výzkumu, který poskytlo Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy ČR.*

**Vývoj síní: jsou hřebenité svaly homologní s komorovými trabekulami?***Neradilová C., Kvasilová A., Šaňková B., Vostárek F., Sedmera D.**Dětské kardiocentrum 2. LF UK a FN Motol, Anatomický ústav 1.LF UK*

Komorové trabekuly a hřebenité svaly v síních jsou morfologické známky diferenciací myokardu. Během pokusů jsme se věnovali faktorům ovlivňujícím vznik hřebenitých svalů a zaměřili jsme se na to, do jaké míry jsou podobné trabekulám.

Studovali jsme srdce kuřecích zárodků ve stádiu 19–29 dle tabulky stádií podle Hamburgera a Hamiltona (HH). Použili jsme metody whole mount a imunohistochemii. K zobrazení šíření vzruchů v myokardu síní jsme použili optické mapování. Historii proliferace myokardu síní jsme zkoumali pomocí label-dilution metody. Pomocí podvazu ouška levé síně jsme zasahovali do hemodynamiky při vývoji srdce.

Hřebenité svaly se začínají tvořit v síních ve stádiu 23-24 dle HH (4. den inkubace). Jejich poměr ke stěně síní postupně narůstá mezi stádii 24–29. Podvázání ouška levé síně zpomalilo šíření vzruchu a indukovalo ektopický pacemaker v ligované části síně. Vyřazení části levé síně z oběhu způsobilo kompletní inhibici tvorby hřebenitých svalů. Úplné hemodynamické odbřemenění srdce v kultuře rovněž vedlo k inhibici vývoje hřebenitých svalů, a ani mechanická stimulace síňového myokardu injekcí silikonové kapénky nevedla k jejich rozvoji. Na rozdíl od komorových trabekul, které mají nižší proliferační aktivitu než kompakta, proliferační aktivita v síních nevykazovala větší regionální rozdíly. Ačkoliv některé strukturální a funkční vlastnosti byly podobné, nacházíme i významné odlišnosti mezi myokardiální morfogenezí síní a komor.

---

*Podporováno: Czech Science Foundation 22-05271*

### **Internalizácia sarkolemy pri raste kardiomyocytov cicavcov**

*Novotová M., Kučera L., Gonçalvesová E., Zahradník I.*

*Oddelenie bunkovej kardiológie ÚEE, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava, Slovensko*

*Kardiologická klinika LF UK a NÚSCH, Bratislava, Slovensko*

Cytoarchitektúra srdcových myocytov reaguje na adaptáciu myokardu vyvolanú fyziologickými a patologickými procesmi. Extenzívne sa rozvíja najmä počas postnatálneho obdobia, ako odpoveď na zvýšenú pumpovaciu funkciu myokardu. V dospelosti reaguje na meniacu sa záťaž organizmu a na patologické zmeny vyvolané poškodením myokardu rôznej etiológie, ako sú napríklad infarkt, myokarditída, hypertenzia, ischémia, a podobne. Poznanie týchto procesov u laboratórných cicavcov pomáha lepšie pochopiť chorý a adaptujúci sa myokard u dospelých ľudí, kde je poznanie obmedzené nedostatkom experimentálneho materiálu pre etické obmedzenia.

V tejto práci porovnávame dynamiku tvorby sarkolemalných tubulov kardiomyocytov u mladých potkanov s oblasťami hypertrofie kardiomyocytov pacientov s akútnou systolickou dysfunkciou myokardu pozorovaných pomocou transmisnej elektrónovej mikroskopie. Sarkolema vytvára výbežky nad oblasťami podpovrchovej cytoplazmy v ktorých prebieha tvorba nových myofilamentov a myofibríl, typické pre hypertrofiu myocytov. Výbežky fúzujú so sarkolemou toho istého, alebo susedného myocytu a vytvárajú tak cytoplazmické inklúzie. Tieto inklúzie obsahujú materiál bazálnej membrány v prípade postnatálneho rastu alebo fibrózny materiál sarkolemy v prípade dospelých hypertrofujúcich myocytov. V konečnom dôsledku dochádza k radiálnemu rastu myocytov. V dozrievajúcom myokarde mladých jedincov je internalizácia sarkolemy prvým krokom v tvorbe tubulárnej siete a dyadických komplexov. V dospelom patologickom myokarde pri internalizácii sarkolemy dochádza aj k laterálnej fúzii myocytov.

Morfologická analýza odhalila postupnosť krokov vedúcich k štruktúrálnej adaptácii srdcových myocytov na podmienky určujúce funkciu myokardu a poskytla indície pre vysvetlenie vzniku patologických štruktúr v poškodenom myokarde.

---

*Práca bola financovaná z projektu VEGA 2/0182/21*

## **Ultraštruktúrna analýza kardiomyocytov pacientov so systolickou dysfunkciou myokardu**

*Zahradník I., Novotová M., Kučera L., Goncalvesová E.*

*Oddelenie bunkovej kardiológie ÚEE, Biomedicínske centrum SAV, v.v.i., Bratislava, SR, a Kardiologická klinika LF UK a NÚSCH, Bratislava, SR*

Funkcia a štruktúra srdca človeka je dobre známa hlavne vďaka všeobecnej podobnosti so srdcom cicavcov. Na bunkovej a molekulovej úrovni sa zvieracie modely odchyľujú, čo spôsobuje problémy v predikcii vývoja patológie a ich liečby. V tejto štúdii prezentujeme špecifické aspekty ultraštruktúry kardiomyocytov pacientov s akútnou systolickou dysfunkciou myokardu spojenou s vírusovou infekciou.

- Kardiomyocyty dilatovanej kardiomyopatie – interkalárne disky a dezmozómy, myofibrily a Z-disky.
- Kardiomyocyty infikované RNA vírusom SARS CoV 2 - replikácia a sekrécia
- Kardiomyocyty infikované obaleným DNA vírusom Herpes 6, 7
- Myokard pacienta infikovaného neobaleným DNA vírusom Parvo B19

Originálne obrazy získané pomocou elektrónovej mikroskopie umožňujú hlbší vhľad do patologických zmien ultraštruktúry srdcových svalových buniek a lepšie pochopenie ich zhoršenej systolickej kontrakcie.

---

*Práca bola financovaná z projektu VEGA 2/0182/21.*

### **Sex-linked differences in cardiac atrophy after mechanical unloading induced by heterotopic heart transplantation**

*Kolesár D.M., Kujal P., Mrázová I., Pokorný M., Škaroupková P., Sadowski J., Červenka L., Netuka I.*

*Department of Cardiovascular Surgery, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic*

There is no information about possible sex-related differences in unloading-induced cardiac atrophy. We aimed to compare the course of unloading-induced cardiac atrophy in intact (without gonadectomy) male and female rats, and in animals after gonadectomy, to obtain insight into the influence of sex hormones on this process. Heterotopic heart transplantation (HTx) was used as a model for heart unloading. Cardiac atrophy was assessed as the weight ratio of heterotopically transplanted heart weight (HW) to the native HW on days 7 and 14 after HTx in intact male and female rats. In separate experimental groups, gonadectomy was performed in male and female recipient animals 28 days before HTx and the course of cardiac atrophy was again evaluated on days 7 and 14 after HTx. In intact male rats, HTx resulted in significantly greater decreases in whole HW when compared to intact female rats. The dynamics of the left ventricle (LV) and right ventricle (RV) atrophy after HTx were quite similar to that of whole hearts. Gonadectomy did not have any significant effect on the decreases in whole HW, LV, and RV weights, with similar results in male and female rats. Our results show that the development of unloading-induced cardiac atrophy is substantially reduced in female rats when compared to male rats. Since gonadectomy did not alter the course of cardiac atrophy after HTx, similarly in both male and female rats, we conclude that sex-linked differences in the development of unloading-induced cardiac atrophy are not caused by the activity of sex hormones.

**New insights into the inactivation of ryanodine receptors***Zahradníková A., Iaparov B., Pavelková J., Zahradník I.**Department of Cellular Cardiology, Institute of Experimental Endocrinology, Biomedical Research Center, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovakia*

Ryanodine receptors are essential for excitation-contraction coupling of skeletal and cardiac muscle cells. Mutations of ryanodine receptors are related to congenital heart diseases, of which prime examples are malignant hyperthermia (MH) in RyR1 and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) in RyR2. At a low  $\text{Ca}^{2+}$  concentration, magnesium ions increase the  $\text{EC}_{50}$  of  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent activation of both RyR isoforms. At high  $\text{Ca}^{2+}$  concentrations, both  $\text{Ca}^{2+}$  and  $\text{Mg}^{2+}$  cause RyR inactivation, but the RyR1 isoform is inactivated at much lower concentrations than RyR2. Several MH and CPVT mutations affect the  $\text{Ca}^{2+}$ - and  $\text{Mg}^{2+}$ - dependent inactivation of RyRs.

To elucidate the mechanism of RyR inactivation and the differences between RyR1 and RyR2, we have used bioinformatic and structural analysis of 32 published RyR1 structures and 18 RyR2 structures in different gating states. We found that a stronger binding of  $\text{Ca}^{2+}$  to the putative inhibition site is predicted to occur in RyR2 than in RyR1, contrasting with the lower sensitivity of RyR2 to inhibition. The conformation of the inhibition site was found to differ significantly in RyR1 structures at sub-millimolar and millimolar  $[\text{Ca}^{2+}]$ , indicating its involvement in inactivation. The relative positions of the inhibition site and the central domain differed significantly in RyR1 and RyR2, independently of their gating state. Analysis of the allosteric pathways between the inhibition site and the four isoleucine residues forming the gating site showed that both RyR1 and RyR2 possess a pathway leading from the inhibition site to the ATP binding site and continuing to the gating site, while another pathway connecting the inhibition site with the gating residue via an inter-monomer interaction exists only in RyR1. Based on these findings we created a gating model of the ryanodine receptor that quantitatively explains the differences in the regulation of open probability of RyR1 and RyR2 by divalent ions by the different strength of allosteric coupling between binding of divalent ions to the inhibition site and the thermodynamic stability of the inactivated state in the two isoforms.

---

*The work was supported by the grants APVV-21-0443 and VEGA 2/0182/21.*

### **Control of intracellular pH by sodium-calcium exchanger and its physiological applications**

**Babula P., Hokýnková A., Křižanová O.**

*Fyziologický ústav, Lékařská fakulta MU*

*Klinika popálenin a plastické chirurgie, společná pracoviště s Fakultní nemocnicí Brno, Lékařská fakulta, MU*

Intracellular pH is one of the key parameters of cellular homeostasis. It has a function in many physiological processes; on the other hand, its changes correspond to extracellular signals, which may be hypoxia or nutrient deprivation. Intracellular pH is also an important parameter in cell death processes. This paper highlights the importance of sodium-calcium exchanger in the modulation of intracellular pH in the process of apoptosis. It also discusses the current knowledge of intracellular pH changes in the wound healing process.

---

*This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic by the grant No. NU21-09-00541, „The role of oxidative stress in pressure ulcers treatment in a patient with spinal injury“.*



**Vplyv obezity na kardiálnu chronotropnú a vaskulárnu odporovú zložku baroreflexu**

Čerňanová Krohová J.<sup>1</sup>, Czippelová B.<sup>1</sup>, Turianiková, Z.<sup>1</sup>, Kuricová M.<sup>2</sup>, Černochová D.<sup>2</sup>, Faes L.<sup>3</sup>, Javorka M.<sup>1</sup>

Ústav fyziológie a Martinské centrum pre biomedicínu (BioMed Martin), Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin, Slovensko<sup>1</sup>

Detské oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav n.o. Ľubochna, Slovensko a Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin, Slovensko<sup>2</sup>

Department of Engineering, University of Palermo, Italy<sup>3</sup>

Predchádzajúce štúdie poukázali na to, že obezita môže viesť k poškodeniu funkcie baroreflexu. Vzhľadom na to, že poškodenie tejto funkcie môže zohrávať veľmi dôležitú úlohu v patogenéze dysregulácie krvného tlaku vrátane hypertenzie, v tejto štúdii sme sa zamerali na hodnotenie zmien v kardiálnej chronotropnej (modulujúcej frekvenciu srdca) a obvykle nehodnotenej vaskulárnej odporovej (modulujúcej vaskulárnu rezistenciu) zložke baroreflexu u mladých obéznych pacientov.

Zmeny vzájomných vzťahov kardiovaskulárnych parametrov odrážajúcich funkciu baroreflexu v súvislosti s prítomnosťou obezity sme sledovali u 47 mladých jedincov, ktorí boli rozdelení do dvoch skupín podľa indexu telesnej hmotnosti a veku na 24 obéznych (skupina O, 17 žien, 7 mužov, vek 17,4 (2,5) r.) a 23 zdravých probandov (kontrolná skupina, 16 žien, 7 mužov, vek 17,5 (2,6) r.). Neinvasívne sme kontinuálne pri každom údere srdca zaznamenávali stredný krvný tlak (StrTK) pomocou volume-clamp metódy (Finometer Pro, FMS, Holandsko) a RR intervaly pomocou EKG (CardioFax ECG-9620, NihonKohden, Japonsko). Srdcový výdaj (CO) bol zaznamenaný pomocou impedančnej kardiografie (CardioScreen® 2000, Medis). Následne sme periférnu vaskulárnu rezistenciu (PVR) vypočítali ako pomer StrTK a CO. Spektrálne spriahnutie (silu vzájomných vzťahov medzi StrTK a RR alebo PVR vo frekvenčnej oblasti) a zosilnenie (baroreflexnú senzitivitu, pomer medzi veľkosťou zmien StrTK a RR alebo PVR) kardiálnej chronotropnej (StrTK RR) a vaskulárnej odporovej zložky (StrTK PVR) sme hodnotili v nízkofrekvenčnom pásme (LF, 0,04 – 0,15 Hz) za rôznych fyziologických podmienok (ľah v pokoji, ortostatická záťaž (head-up tilt, HUT), zotavenie v ľahu a mentálna aritmetika).

Spektrálne zosilnenie vaskulárnej odporovej zložky bolo signifikantne nižšie v skupine O v porovnaní s kontrolami počas celého protokolu ( $P \leq 0,046$ ), s výnimkou mentálnej záťaže. Signifikantne nižšie hodnoty spektrálneho zosilnenia kardiálnej chronotropnej zložky v O skupine sme zaznamenali len počas HUT fázy ( $P = 0,004$ ). Signifikantné rozdiely medzi skupinami v hodnotách spektrálneho spriahnutia sme nepozorovali.

Výsledky naznačujú, že poškodenie funkcie baroreflexu v súvislosti s obezitou, ktoré ovplyvňuje nielen reguláciu frekvencie srdca, ale aj reflexnú reguláciu vazomotoriky, môže byť jedným z faktorov prispievajúcich k budúcemu rozvoju hypertenzie v tejto rizikovej skupine.

---

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0283/21.

### **Baroreflex sensitivity and ischemia-reperfusion arrhythmogenesis in spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats: effect of pyridostigmine**

*Boroš A.<sup>1</sup>, Neckář J.<sup>1</sup>, Hrdlička J.<sup>1</sup>, Zicha J.<sup>2</sup>, Behuliak M.<sup>2</sup>*

*Laboratory of Developmental Cardiology<sup>1</sup> and Laboratory of Experimental Hypertension<sup>2</sup>,  
Institute of Physiology, Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic*

Sympathetic overactivity or parasympathetic deficiency is a common characteristic of cardiovascular diseases including hypertension. Potentiation of parasympathetic activity has been proven as beneficial in slowing or reversing cardiovascular disease progression. The spontaneously hypertensive rat (SHR) is a well-defined animal model of hypertension and sympathetic overactivity and parasympathetic deficiency. The aim of this study was to determine if parasympathetic potentiation by administration of pyridostigmine (PYR), a reversible acetylcholinesterase (AChE) inhibitor, could reduce mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR), improve baroreceptor reflex sensitivity (BRS) and reduce the incidence and severity of ischemia-reperfusion (IR) induced arrhythmias in SHRs.

Five-month-old SHR and Wistar-Kyoto rats (WKY) were either administered PYR acutely (0.25 mg/kg i.v.) or chronically for 8 weeks in drinking water (25 mg/kg/day). We measured MAP, HR, BRS and HR response to methylatropine (MA). In separate groups, acute myocardial infarction (AMI) was induced after acute or chronic PYR treatment, incidence and severity of IR-induced arrhythmias was evaluated.

In comparison to WKY rats, SHRs have increased MAP ( $181 \pm 5$  vs.  $123 \pm 23$  mmHg), increased HR ( $352 \pm 11$  vs.  $291 \pm 5$  bpm), lower BRS ( $-0.87 \pm 0.15$  vs.  $-2.12 \pm 0.12$  bpm/mmHg), and decreased MA HR response ( $73 \pm 10$  vs.  $137 \pm 14$  beats). Untreated SHRs also had an increased total number of ischemic premature ventricular complexes (PVCs;  $1074 \pm 306$  vs.  $367 \pm 135$ ) and duration of ischemic tachyarrhythmias ( $106 \pm 34$  vs.  $28 \pm 16$  s). Both PYR treatments reduced plasma AChE activity (-75% and -60% for acute and chronic PYR, respectively). HR was reduced in both strains with acute and chronic PYR, but the effect was more pronounced after acute PYR (acute:  $-32 \pm 6$  vs.  $-49 \pm 8$  bpm; chronic:  $-22 \pm 6$  vs.  $-18 \pm 13$  bpm for WKY and SHR, respectively). Only chronic PYR reduced MAP in both strains ( $-16 \pm 2$  vs.  $-12 \pm 2$  mmHg in WKY and SHR, respectively). Both acute and chronic PYR enhanced BRS in SHRs ( $-2.13 \pm 0.23$  vs.  $-1.79 \pm 0.21$  bpm/mmHg). The MA response in SHRs was enhanced by acute PYR ( $145 \pm 11$  bpm) and chronic PYR ( $120 \pm 14$  bpm). PYR treatment had an antiarrhythmic effect solely in WKYs when given acutely. It reduced the total number of PVCs ( $19 \pm 8$ ) and prevented tachyarrhythmias ( $1 \pm 0.7$  s). Neither treatment produced significant changes in other groups.

Both acute and chronic PYR treatments were successful in improving BRS and reducing HR in SHRs through potentiation of parasympathetic tone as indicated by an increased MA response and chronic PYR reduced MAP in both strains. However, PYR had no beneficial effect on IR-induced arrhythmias in SHRs.

---

*Supported by GACR 21-03810S.*

## Hodnocení sarkopenie pomocí umělé inteligence predikuje celkové přežívání pacientů po katetrizační náhradě aortální chlopně

*Pekař M.<sup>1,2</sup>, Jiravský O.<sup>1</sup>, Novák J.<sup>2,3</sup>, Branny B.<sup>1</sup>, Balušík J.<sup>1</sup>, Daniš D.<sup>4</sup>, Hečko J.<sup>1,5</sup>, Kantor M.<sup>1</sup>, Blaha L.<sup>1</sup>, Neuwirth R.<sup>1</sup>*

*Nemocnice AGEL, Třinec-Podlesí<sup>1</sup>*

*Fyziologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno<sup>2</sup>*

*II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno<sup>3</sup>*

*The Jackson Laboratory for Genomic Medicine, Farmington, CT, USA<sup>4</sup>*

*VŠB - Technická univerzita, Ostrava<sup>5</sup>*

**Úvod:** Sarkopenie je závažným systémovým onemocněním, které je spjato s řadou zdravotních komplikací a snižuje celkové přežívání. U pacientů se závažnou aortální stenózou, kteří nejsou indikováni k otevřenému kardiologickému výkonu pro závažnou polymorbiditu, může být provedena ve vybraných případech miniinvasivní katetrizační náhrada aortální chlopně (TAVI). Tito pacienti jsou však křehcí a je u nich často rozvinutá sarkopenie a tento stav vede ke sníženému přežívání. Hodnocení sarkopenického statusu pomocí umělé inteligence z dostupných CT skenů se ukazuje jako jednoduchý nástroj pro stratifikaci těchto pacientů do skupiny nízkého a vysokého rizika úmrtí z jakékoli příčiny.

**Metody:** Z prospektivně běžící databáze pacientů, kteří podstoupili TAVI, byly identifikovány osoby s dostupným diagnostickým CT skenem zachycujícím aortu včetně oblasti L3. Pomocí neuronové sítě (AutoMATiCA) byla provedena segmentace transverzálních skenů na úrovni L3 a získané parametry (plocha a denzita intramuskulárního, viscerálního a subkutánního tuku a svalů) byly analyzovány pomocí Coxova univaričního a multivaričního modelu pro spojitě a kategorické proměnné k určení regresního odhadu doby přežití. Studie byla schválena etickou komisí Nemocnice AGEL (EK 301/22) a byla zaregistrována na Clinical Trials (NCT05672160).

**Výsledky:** Do studie bylo zařazeno 866 pacientů (median/IQR: věk 79,7 / 74,9 - 83,3 let; BMI 28,9 / 26,0 - 32,6). Analýza přežití byla provedena na všech automaticky získaných parametrech denzity a plochy svalů a tuků. Bylo zjištěno, že index plochy svalů ke čtvrtci výšky (SMI) a denzita viscerálního (VAT) a denzita subkutánního tuku (SAT) predikují celkové přežívání pacientů po TAVI: SMI HR 0.987 (95% CI (0.976-0.997); p = 0.014), VAT HR 1.016 (95% CI (1.003-1.029); p = 0.019) a SAT HR 1.015 (95% CI (1.005-1.024); p = 0.003).

Pro jednoduché rozdělení pacientů do skupiny nízkého / vysokého rizika byla provedena dichotomizace spojitých proměnných a hraniční hodnoty byly určeny maximalizací log rank skóre: diferenciací pacientů na sarkopenických a nesarkopenických pomocí SMI, VAT a SAT dle hodnot 41.01 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, -95.40 HU a -95.48 HU v respektive, bylo nalezeno, že sarkopeničtí pacienti mají o 24%, 32% a 37% vyšší riziko úmrtí z jakékoli příčiny.

**Závěr:** Automatické hodnocení sarkopenického statusu napomáhá odhadovat zvýšené riziko úmrtí z jakékoliv příčiny u pacientů po TAVI a může tak pomoci v indikačním procesu a periprocedurální péči o tyto pacienty.

---

*Poděkování: Podpořeno specifickým výzkumem na Masarykově univerzitě MUNI/A/1343/2022*

### **Plazmatické hladiny FSTL1 a FSTL5 predikují obnovu funkce levé komory u pacientů s nově zjištěnou dilatační kardiomyopatií**

*Novák J., Horak M., Fialova Kucerova J., Kucera J., Jelinkova S., Kuruczova D., Rotrekl V., Krejci J., Uldrijan S., Fojtik P., Valcikova B., Tomandlova M., Tomandl J., Zlámal F., Bienertova-Vasku J.*

*II. interní klinika Lékařské Fakulty Masarykovy Univerzity a Fakultní Nemocnice u Sv. Anny v Brně*

**Úvod:** Nově zjištěná dilatační kardiomyopatie (RODCM) představuje diagnostickou a terapeutickou výzvu - část pacientů s touto diagnózou dosáhne při léčbě obnovy funkce levé komory (LK), druhá část pacientů nikoliv. Doposud neexistuje jednoduchý klinický či laboratorní parametr, který by umožnil odhadnout prognózu konkrétního pacienta. Follistatin-like 1 (FSTL1), 4 (FSTL4) a 5 (FSTL5) proteiny jsou kardiokiny zapojené do procesů regenerace a remodelace myokardu, jejichž exprese se mění po prodělaném infarktu myokardu. Plazmatické hladiny FSTL1 jsou zvýšené u pacientů se srdečním selháním, hladiny FSTL4 a FSTL5 nebyly zatím u pacientů se srdečním selháním stanoveny. S ohledem na jejich biologické role bylo cílem studie zhodnotit, zda plazmatické hladiny těchto proteinů predikují obnovu funkce levé komory u pacientů s RODCM.

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno celkem 30 pacientů s diagnózou RODCM. Dle výsledku endomyokardiální biopsie byli pacienti rozděleni na pacienty s biopsicky potvrzeným zánětem myokardu (myokarditidou,  $n = 17$ ) a bez zánětu (dilatační kardiomyopatie,  $n = 13$ ). Všichni pacienti podstoupili echokardiografické vyšetření v době stanovení diagnózy a následně po 6 měsících, v obou časových bodech byla stanovena funkční třída pomocí NYHA klasifikace. Při vyšetření v 6. měsíci byla hodnocena obnova funkce LK od počátku potíží a pacienti byli rozděleni na ty s obnovou funkce LK (zvýšení EF nad 50%) a bez obnovy funkce LK. U všech pacientů byly stanoveny plazmatické hladiny FSTL1, FSTL4 a FSTL5 pomocí komerčně dostupných ELISA kitů (Cusabio Technology LLC).

**Výsledky:** Plazmatické hladiny FSTL1, 4 a 5 se nelišily mezi pacienty s myokarditidou a dilatační kardiomyopatií. Hladiny FSTL1 pozitivně korelovaly s obnovou funkce LK vyjádřenou pomocí EF LK ( $p = 0.0122$ ), zatímco hladiny FSTL5 negativně korelovaly se změnou funkční třídy NYHA ( $p = 0.0287$ ). V logistických regresních modelech adjustovaných k věku, BMI, pohlaví a základní diagnóze každé zvýšení hladiny FSTL1 o 100 ng/mL zvyšovalo šanci na obnovu funkce LK o 35% (OR 1.35, 95% CI 1.11 - 2.12), a podobně pak každé zvýšení FSTL5 o 10 ng/mL snižovalo šanci na zlepšení třídy NYHA o 47% (OR 0.53, 95% CI 0.28 - 0.85).

**Závěr:** Plazmatické hladiny FSTL1 a FSTL5 predikují časnou obnovu funkce levé komory u pacientů s RODCM. Výsledky je nyní třeba validovat na větší kohortě pacientů.

---

*Podpořeno grantovým projektem NU22-02-00418 uděleným Agenturou pro Zdravotnický výzkum České republiky.*

**Expresí miRNA spojená s DNA damage response během rozvoje chronické antracyklinové kardiomyopatie u králíků**

*Adamcová M., Párová H., Lenčova-Popelová O., Kollárová-Brázdová P., Baranová I., Mazurová Y., Lux K., Štěřba M.*

*Ústav fyziologie, Ústav klinické biochemie a diagnostiky, UK, Lékařská fakulta v Hradci Králové a FN Hradec Králové, Ústav farmakologie, Ústav histologie a embryologie, UK, Lékařská fakulta v Hradci Králové*

Poškození DNA (DDR) je nyní považováno za kritický moment v patogenezi antracyklinové kardiomyopatie, které nastává po specifické interakci antracyklinových protinádorových léčiv s topoizomerázou II beta. Prevence této interakce pomocí genetického nebo farmakologického přístupu poskytuje účinnou kardioprotekci. Protože je známo, že některé miRNA regulují DDR, zaměřili jsme se na popis těchto změn během vývoje chronické antracyklinové kardiotoxicity.

Kardiotoxicita byla vyvolána u králíků léčených daunorubicinem (DAU, n=9; 3 mg/kg, týdně; po dobu 5 a 10 týdnů) a porovnána s kontrolami (n=7, fyziologický roztok ve stejném režimu). První analýza byla provedena po 5 cyklech DAU, kdy jsme našli první známky kardiotoxicity, tj. signifikantně zvýšený plazmatický cTnT (medián 0,018 vs. 0,006 µg/l, p<0,001), ale bez jakékoli významné změny systolické funkce LK. Druhá analýza byla provedena po 10 cyklech DAU, kdy byly vyšší hladiny cTnT (medián 0,069 vs. 0,006 µg/l, p<0,05) doprovázeny významnou systolickou dysfunkcí LK a histopatologickými znaky chronické antracyklinové kardiotoxicity.

Hladiny proteinu p53, jako hlavního regulátoru DDR, významně vzrostly ve skupině králíků léčených DAU v obou časových intervalech ve srovnání s kontrolami (p<0,05). V obou intervalech jsme našli také výrazné změny u miRNA zapojených do DDR, zejména u rodiny miR-34, rodiny miR-21 a miR-504. Po pěti týdnech aplikace DAU se miR-34a-3p zvýšila 3,9 x (p<0,001), miR-34a-5p 6,2 x (p<0,001) a miR-34c-5p 2,0 x (p<0,01). Po deseti týdnech léčby DAU byla miR-34a-5p výrazně up-regulována (76 x, p<0,001), zatímco miR-34a-5p a miR-34c-5p vykazovali relativně nižší zvýšení exprese (7,1 x, p<0,01, resp. 10,3 x, p<0,001). Navíc exprese miR-34a-5p korelovala s cTnT jako časným markerem kardiotoxicity (R=0,765, p<0,001) a později i se srdeční dysfunkcí LK (R=0,746, p<0,001).

V plazmě byla po 10 týdnech léčby významně zvýšena pouze miR-34a-5p (4,2 x, p<0,001) a její plazmatické hladiny korelovaly s expresí v myokardu (R=0,893, p<0,001). Přestože miR-34a-5p není kardiálně specifická, může být využívána jako biomarker daunorubicinové kardiotoxicity. Závěrem lze říci, že myokardiální dysregulace exprese miRNA, které jsou zapojené do DDR (zejména miR-34a-5p) jsou časnou známkou vývoje chronické antracyklinové kardiotoxicity, která předchází jak systolické dysfunkci, tak morfologickým změnám myokardu. Upregulace rodiny miR-34a zřejmě slouží jako pozitivní zpětná vazba, která zesiluje chronickou p53-zprostředkovanou DDR v srdci a pravděpodobně odráží i závažnost toxického poškození myokardu.

### **The effect of exercise training on cardiovascular parameters and glucose tolerance in obese rats**

*Bervanlou R. N.<sup>1</sup>, Zahradnikova A. jr.<sup>1</sup>, Cagalinec M.<sup>1</sup>, Novak A.<sup>2</sup>, Dzurisova D.<sup>3</sup>*

*Department of Cellular Cardiology, Institute of Experimental Endocrinology, Biomedical Research Center of the Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovakia<sup>1</sup>*

*Faculty of Natural Sciences, Comenius University in Bratislava, Bratislava, Slovakia<sup>2</sup>*

*Faculty of Medicine, Slovak Medical University, Bratislava, Slovakia<sup>3</sup>*

Obesity remains a global health concern, contributing significantly to the rising prevalence of cardiovascular diseases and impaired glucose tolerance. This study investigates the potential therapeutic benefits of exercise training on cardiovascular parameters and glucose tolerance in obese rats.

The potential influence of exercise training on cardiovascular parameters encompasses key indicators of cardiovascular health. These parameters include blood pressure, heart rate, and cardiac parameters, which collectively provide insights into the efficiency and overall function of the cardiovascular system. Additionally, we sought to evaluate the effect of exercise training on glucose tolerance, a pivotal aspect of metabolic health. By examining changes in glucose tolerance, our study aimed to shed light on how exercise may modulate glucose metabolism in obese individuals and understanding how exercise impacts these parameters was vital for assessing the potential cardiovascular benefits of exercise training in the context of obesity-related health conditions.

By this mean, obese rats were subjected to a treadmill exercise training program, while the control group had no intervention. The exercise regimen consisted of moderate-intensity aerobic exercise sessions 5 days a week. Cardiovascular parameters, including blood pressure, ECG, and ejection fraction were monitored regularly. Glucose tolerance was assessed by the intraperitoneal glucose injection and measuring blood glucose levels at 30-minute intervals after glucose administration up to two hours.

Therefore, by examining the impact of exercise training on these critical health indicators, this study sought to contribute valuable insights into the potential benefits of exercise training in mitigating the health risks associated with obesity. These findings may ultimately inform evidence-based approaches for managing obesity-related complications and enhancing the overall well-being of individuals struggling with excess weight.

---

*The work was supported by the grant VEGA 2/0182/21*

**Poměr plazminogen/plazmin jako ukazatel bezpečnosti trombolytické léčby**

*Brhelová E., Toul M., Slonková V., Mičan J., Hložková J., Scheer P., Opatřilová R., Thalerová S., Aksu D.A., Damborský J., Prokop Z., Mikulík R.*

*Masarykova univerzita, Farmaceutická fakulta, Ústav chemických léčiv*

Ischemická cévní mozková příhoda je jedním z nejčastějších kardiovaskulárních onemocnění. Její farmakologická léčba aktuálně nedosahuje požadovaných výsledků zejména pro nižší efektivitu, neúplnost rekanalizace a výskyt vedlejších účinků. Cílem výzkumu je najít léčivo/ léčiva nebo jejich kombinaci poskytující rychlý efekt v lýze trombu s minimalizací podané dávky a tím i eliminací nežádoucích účinků ve formě intrakraniálního krvácení. Nedílnou součástí testování nových trombolitik a jejich kombinací je včetně efektivity i jejich bezpečnost. Pozornost je věnována hodnocení výskytu a intenzitě intrakraniálního krvácení, velikosti ischemického ložiska, jakož i koncentracím biochemických markerů poškození tkání ischemií.

Pro vlastní studii bezpečnosti trombolitik používáme experimentální model okluze střední mozkové tepny u potkana. Hodnocení ischemického poškození mozkové tkáně a výskyt hemoragické transformace se provádí pomocí  $\mu$ CT a na mozkových řezech makroskopicky, histologicky. V krevní plazmě je měřena koncentrace plazminogenu a plazminu a je stanoven jejich vzájemný poměr.

Podle literatury ukazuje nízká hodnota poměru plazminogen/plazmin na zvýšenou plazminémii, která je předpokladem vzniku nežádoucích hemoragií v mozkové tkáni. Systémová plazminémie vede nejen k fibrinolýze, ale i k fibrinogenolýze a tím dochází k systémovému krvácení. Naopak elevace hodnoty poměru plazminogen/plazmin je znakem dostatku plazminogenu pro účinnou bezpečnější trombolýzu.

V prvním kroku byla ke stanovení koncentrace plazminogenu a plazminu využita komerční sendvičová ELISA esej. Vzhledem k předpokládané vyšší přesnosti, menší časové náročnosti a nižší ekonomické zátěži je hlavní myšlenkou projektu využít k analýze krevní plazmy potkanů léčených trombolitiky HPLC.

Optimalizace analytické metody RT-HPLC ke kvantitativní analýze krevní plazmy pro stanovení plazminogenu a plazminu aktuálně probíhá. Společně s výrobcem chromatografických kolon cílíme k procesu efektivního používání HPLC k rozboru krevní plazmy. K dispozici je nyní sada výsledků poměru plazminogen/plazmin stanovených pomocí ELISA souprav z projektu testování selektivity trombolytických proteinů. Tyto výsledky jsou pro náš účel informativní, předběžné a poukazují na výhodu využití poměru plazminogen/plazmin k hodnocení bezpečnosti trombolitik. V současnosti jsou naplánovány další in vivo experimenty zaměřené na testování bezpečnosti efektivních trombolitik.

Globální vizí projektu je nejen poukázat na možnost využití poměru plazminogen/plazmin pro hodnocení bezpečnosti trombolytické terapie a na korelaci výsledků s výskytem i intenzitou intrakraniálního krvácení, ale i na srovnání dvou analytických metod ke stanovení koncentrace plazminogenu a plazminu. Aktivní translace výsledků projektu do vlastní klinické praxe by mohla zajistit rychlejší, efektivnější a ekonomicky přátelštější léčbu pacientů s cévní mozkovou příhodou.

### **24 hodinové monitorování krevního tlaku u mladých žen užívajících hormonální antikoncepci: pilotní studie**

*Budínská X., Pírek O., Nováková Z.*

*Fyziologický ústav LF MU*

Arteriální krevní tlak (TK) je parametr, který se vyznačuje značnou variabilitou vyplývající z komplexní interakce hemodynamických faktorů, neuronálních reflexů, hormonálních, behaviorálních a environmentálních podnětů. Proto 24hodinové monitorování krevního tlaku (ABPM) poskytuje více údajů o sledovaném jedinci, které lépe korelují s poškozením cílových orgánů u hypertenze a s celkovým kardiovaskulárním rizikem pacienta. V chronobiologických studiích se pro hodnocení 24 hodinového kolísání krevního tlaku využívá kosinorová analýza.

Cílem této práce bylo zjistit, zdá užívání hormonální antikoncepce (HAK) ovlivňuje krevní tlak a jeho variabilitu v průběhu 24 hodin.

V rámci projektu jsme vyšetřovali mladé ženy (18-22 let), bez závažných onemocnění a neužívajících pravidelně žádné léky. Ženy jsme rozdělili do několika skupin: kontrolní skupina bez HAK v anamnéze (K), ženy užívající HAK s antiandrogenní aktivitou (AA) a ženy užívající HAK s antiandrogenní a antimineralkortikoidní aktivitou (AAM). Doba užívání HAK byla vždy více než 6 měsíců.

U všech osob jsme monitorovali krevní tlak po dobu 24 hodin přístrojem Schiller BP-102 plus. V denním režimu (7.00–22.00 hod) byl tlak měřen v intervalech 30 minut, v nočním období (22.00–7.00 hod) po 60 min. V každé podskupině jsme 24hodinový profil systolického (STK) a diastolického (DTK) tlaku vyhodnotili metodou kosinorové analýzy.

Výsledky pilotní studie ukazují na rozdílný trend hodnot STK a DTK u kontrolní a HAK skupin. Lze uzavřít, že HAK se podílí na změnách v cirkadiánním kolísání krevního tlaku.

---

*Podpořeno: Specifický výzkum MUNI A/1343/2022.*



---

**Effect of Nicorandil on cardiovascular system in normal and hypertensive conditions after experimentally induced myocardial infarction****Cebová M., Barta A., Pecháňová O.***Institute of Normal and Pathological Physiology Centre of Experimental Medicine Slovak Academy of Sciences*

Myocardial infarction (MI) remains the leading cause of death worldwide. While there is not easily to identify the first pathogenic cause of MI, the consequences are characterized by ischemia, chronic inflammation and tissue degeneration. MI prognosis is conditioned by a series of risk factors, including hypertension, that worsen the prognosis of MI by inducing the release of oxidative and inflammatory mediators in the heart. The signaling molecule nitric oxide (NO) decreases blood pressure and protects the heart at different levels. The aim of the study was to investigate the effect of Nicorandil, NO donor, on selective biochemical parameters within discreet myocardial zones after experimentally induced MI. To induce MI, the left descending coronary artery was ligated in 2 groups of 16-week-old WKY rats. In one group, NO production was inhibited by L-NAME (20 mg/kg/day) administration 4 weeks prior to ligation and NO donor was administered at a dose of 4 mg / kg to myocardium prior the reperfusion. Sham operations were performed on both groups as a control. 7 days after MI, we evaluated levels of nitric oxide synthase (NOS) activity, eNOS, iNOS and NF $\kappa$ B/p65 protein expressions in ischemic, injured and non-ischemic zones of the heart. MI led to increased NOS activity in all investigated zones of myocardium in L-NAME group. Nicorandil highlighted this increasing even more. eNOS expression was increased in the injured zone only after MI of L-NAME animals. Conversely, iNOS expression increased in the infarcted zone may contribute to inflammatory process and irreversible necrotic changes. NO donor nicorandil administered before restoration of perfusion significantly increased NOS activity / eNOS expression in normotensive groups. The protective effect of NO donor is probably associated with modulation of the NF $\kappa$ B/p65 - related signaling pathway. Although MI and increased vascular reperfusion of the heart may lead to an inflammatory process and irreversible necrotic changes, persistent elevated level of NOS expression / activity may act as a compensatory mechanism for improvement of myocardial perfusion and this could prevent further cardiac dysfunction and heart failure development. Our results can help to elucidate the role of NO during MI, as well as to clarify the potential effects of exogenously delivered NO donor during MI.

---

*Supported by: VEGA 2/0132/20 and APVV-22-0271.*

### **Trandolapril na rozdíl od pyridostigminu specificky mění acetylcholinovou signalizaci v srdci potkanů kmene SHR a WKY**

*Hejnová L.<sup>1</sup>, Boroš A.<sup>2</sup>, Hrdlička J.<sup>2</sup>, Neckář J.<sup>2</sup>, Behuliak M.<sup>2</sup>, Novotný J.<sup>1</sup>*

*Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, Praha, ČR<sup>1</sup>*

*Fyziologický ústav AV ČR, Praha, ČR<sup>2</sup>*

Ischemická choroba srdeční (IHS) je spojena s nerovnováhou v autonomním nervovém systému. V této práci jsme se zaměřili na studium vlivu zvýšené aktivity parasymptiku vyvolané aplikací inhibitoru acetylcholinesterázy pyridostigminu na cholinergní přenos v srdci spontánně hypertenzních potkanů (SHR). Současně s účinky pyridostigminu jsme sledovali vliv ACE inhibitoru trandolaprilu, který je používán v léčbě vysokého krevního tlaku. Po ovlivnění zvířat (potkani kmene SHR a WKY) podáváním pyridostigminu (25 mg/kg/den) nebo trandolaprilu (1 mg/kg/den) v pitné vodě po dobu 8 týdnů, byla měřena produkce acetylcholinu, množství cholinacetyltransferázy, muskarinových receptorů, trimerních G proteinů a aktivita adenylátcyklázy ve vzorcích z levé komory srdeční. Inhibice aktivity acetylcholin esterázy pyridostigminem byla ověřena stanovením celkové aktivity cholinesteráz v plazmě.

Produkce acetylcholinu byla za kontrolních podmínek stejná u obou kmenů potkanů. SHR potkani ovlivnění jak pyridostigminem nebo trandolaprilem vykazovali vyšší produkci acetylcholinu v porovnání s WKY. V rámci kmene bylo zjištěno signifikantní zvýšení jen u potkanů ovlivněných trandolaprilem. Celková aktivita cholinesteráz v plazmě byla pyridostigminem snížena přibližně o 50 % u obou kmenů. Trandolapril snížil aktivitu cholinesterázy na 80 % pouze u potkanů SHR. Množství cholinacetyltransferázy, muskarinových receptorů a G proteinů se nezměnilo. Bazální a NaF stimulovaná aktivita adenylátcyklázy se nelišila mezi kmeny a obě látky na ni neměly vliv. Naopak forskolinem stimulovaná maximální aktivita adenylátcyklázy byla u potkanů SHR snížena v porovnání s WKY a trandolapril ji posílil na úroveň srovnatelnou s WKY.

Závěrem lze shrnout, že inhibice acetylcholinesterázy pyridostigminem neměla žádný významný vliv na acetylcholinovou signalizaci v levé komoře srdeční potkanů SHR a WKY. Naproti tomu léčba trandolaprilem u SHR potkanů zvýšila hladinu acetylcholinu, snížila jeho rozklad a zvýšila maximální forskolinem stimulovanou aktivitu adenylátcyklázy. Nižší maximální hodnota aktivity adenylátcyklázy u potkanů SHR byla kompenzována léčbou trandolaprilem na úroveň potkanů WKY.

## **Vliv časně konstrikce abdominální aorty na funkci a geometrii srdce a samců a samic potkanů Wistar**

*Hrdlička J.<sup>1</sup>, Papoušek F.<sup>1</sup>, Pešková M.<sup>1</sup>, Zabrodská E.<sup>2</sup>, Neckář J.<sup>1</sup>, Olejníčková V.<sup>1,2</sup>*

*Laboratoř vývojové kardiologie, Fyziologický ústav AV ČR, Praha<sup>1</sup>*

*Anatomický ústav, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha<sup>2</sup>*

Srdeční remodelace vyvolaná tlakovým přetížením vede ke změnám struktury a funkce myokardu a může vyústit v srdeční selhání. Časná postnatální konstrikce abdominální aorty (AAC) je unikátní experimentální model s postupným vývojem tlakového přetížení. Pohlavní rozdíly ve změnách srdeční funkce a geometrie u tohoto experimentálního modelu dosud nebyly popsány. Cílem práce bylo zjistit vliv zvýšené tlakové zátěže aplikované v časném postnatálním období na funkci a geometrii levé komory (LK) u samců a samic potkanů Wistar. U mláďat (2. postnatální den) byla provedena AAC v suprarenální oblasti pomocí templátu o průměru 0,25 mm. U kontrolních skupin byla aorta obnažena bez konstrikce. Srdeční funkce a geometrie byla hodnocena echokardiograficky 90. postnatální den.

Relativní hmotnost srdce byla ve srovnání s odpovídající kontrolní skupinou vyšší u samic i samců s AAC o 113 % a 108 %. Diastolické tloušťka přední a zadní stěny LK byly u zvířat s AAC zvýšeny o 29 % a 38 % u samic a o 22 % a 27 % u samců. Diastolický průměr LK byl ve srovnání s kontrolní skupinou zvýšený pouze u samců s AAC (o 15 %). Systolická funkce LK byla ve srovnání s odpovídajícími kontrolními skupinami signifikantně zhoršená u samic i samců s AAC (frakční zkrácení  $32,9 \pm 1,9$  % vs.  $43,6 \pm 0,9$  % a  $30,3 \pm 1,4$  vs.  $42,1 \pm 1,1$  %).

Naše data ukazují, že AAC v časném postnatálním období vede ke srovnatelné míře kardiomegalie a zhoršení systolické funkce u potkanů obou pohlaví. Další zkoumání bude zaměřeno na potenciální pohlavní rozdíly ve struktuře myokardu, převodního systému a metabolických změnách.

---

*Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU21J-02-00039.*

### **Vliv diabetu mellitu 2. typu na expresi NPB/W signálního systému v srdci diabetického potkana**

*Chottová Dvořáková M., Šmrhová T., Tůma Z., Pandey S.*

*Ústav fyziologie, Lékařská fakulta v Plzni, Karlova Univerzita*

Diabetes mellitus je v současnosti jednou z celosvětově nejrozšířenějších chorob s neustále narůstající incidencí a prevalencí. Srdeční autonomní neuropatie, tedy poškození autonomní nervové tkáně inervující srdce vlivem dlouhodobé hyperglykémie, se řadí mezi jeho hlavní komplikace. Vedle klasických mediátorů, jako jsou noradrenalin a acetylcholin, se zde uplatňují i neadrenergní necholinergní přenašeče. Mezi ně řadíme také neuropeptid B (NPB) a neuropeptid W (NPW), které společně se svým receptorem NPBWR1 vytváří NPB/W signální systém. Jejich lokalizace a funkce byla dosud popsána a zmapována především v centrálním nervovém systému, kde se mimo jiné uplatňují v modulaci zánětlivé odpovědi, neuroendokrinních funkcí a autonomního nervového systému. Již v minulých letech byly prokázány rozdílné sérové hladiny obou neuropeptidů u diabetických pacientů, což naznačuje jejich potenciální roli v patofyziologii tohoto onemocnění.

Srdce diabetických a kontrolních potkanů byla vypreparována, rozdělena na jednotlivé oddíly a následně zamrzena. Ze získaných vzorků byla izolována celková RNA nebo protein. Část vzorků obsahující koronární arterie z tkáně levé komory srdeční byla navíc zpracována metodou laserové mikrodisekce a využita pro vlastní izolaci RNA a proteinu. RNA byla podrobena reverzní transkripci a následně kvantitativní PCR analýze pro zjištění exprese sledovaných genů. Proteiny byly analyzovány metodou Western Blot a imunofluorescenčně.

V analýze RT-qPCR jsme pozorovali v diabetických vzorcích trojnásobně zvýšenou expresi mRNA pro preproNPB v pravé komoře, pro preproNPW v levé síni a pro NPBWR1 v DRG. Naopak, exprese mRNA pro NPBWR1 byla u diabetických potkanů nižší v levé komoře. V WB analýze byl pozorován významný pokles obsahu proteinu NPBWR1 v levé komoře u diabetických potkanů. Přítomnost NPBWR1 byla také potvrzena ve vzorku kardiomyocytů a buněk hladké svaloviny koronárních tepen získaným prostřednictvím laserové mikrodisekce. Navíc byla detekována specifická imunoreaktivita NPB a NPW v nervových vláknech inervujících intrakardiální ganglia, stejně jako v tělech nervových buněk těchto ganglií, nervových vláknech mezi kardiomyocyty a v buňkách hladkého svalstva koronárních cév.

Signální systém NPB/W se podílí na regulaci srdečních funkcí a dlouhodobý diabetes vede ke změnám exprese jednotlivých členů tohoto signálního systému v každém srdečním oddílu odlišně, což souvisí s odlišnou morfologií a funkcí jednotlivých částí srdce.

**Funkční analýza varianty S1021Qfs\*98 v kanálu KCNH2 ( genu hERG)***Janková N.<sup>1</sup>, Král M.<sup>1</sup>, Švecová O.<sup>1</sup>, Pacherník J.<sup>2</sup>, Novotný T.<sup>3</sup>, Běbarová M.<sup>1,3</sup>**Fyziologický ústav LF MU<sup>1</sup>**Ústav experimentální biologie PFF MU<sup>2</sup>**Interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Brno a LF MU<sup>3</sup>*

Úvod: Draslíkový kanál KCNH2, jehož pór-formující podjednotka je kódována genem hERG, hraje významnou roli v repolarizaci srdeční tkáně. Proto se často stává tématem prací v oblasti kardiologie. V případě mutací snižujících funkci kanálu (tzv. loss-of-function) dochází ke zpoždění repolarizace srdeční tkáně, což vede k prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu (asociace se syndromem dlouhého QT typu 2, LQT2, který představuje 30 – 45 % všech LQT) a ke vzniku arytmií, které mohou vyústit až v náhlou srdeční smrt. V rámci našeho projektu se zabýváme možným genetickým podmíněním idiopatické fibrilace komor. U jednoho z probandů byly identifikovány dvě mutace v KCNH2, S1021Qfs\*98 a A228V. Funkční analýza první z nich je tématem tohoto příspěvku.

Metodika: Měření provádíme metodou whole cell patch clamp, konkrétně v módu voltage clamp, při 37 °C na wild-type (WT) a mutovaných (S1021Qfs\*98) KCNH2 kanálech přechodně exprimovaných na buněčné linii CHO (z angl. Chinese hamster ovary). Pro zpřesnění výsledků bylo prováděno i měření u netransfekovaných CHO buněk. Měřený proud byl aktivován protokolem sestávajícím ze dvou impulzů trvajících 2 s, u prvního bylo vnučované napětí variabilní a postupně se zvyšovalo od -50 do +50 mV (po 10 mV; záznam byl využit pro určení časového konstanty aktivace  $\tau$ ), druhý impulz dosahoval napětí -50 mV (záznam byl využit pro stanovení velikosti proudu a po normalizaci rovněž pro určení napětí, kdy proud dosahuje poloviční aktivace  $V_{1/2}$ , a sklonu této křivky  $k$ ); klidové napětí -80 mV, stimulační frekvence 0,08 Hz.

Výsledky: Ze získaných výsledků vyplývá, že testovaná mutace vedla k signifikantnímu poklesu proudu (při 0 mV: 219,4 pA u WT vs. 65,3 pA u S1021Qfs\*98;  $P < 0,01$ ,  $n = 17$  a  $18$  u WT, resp. S1021Qfs\*98). Napěťová závislost ustálené aktivace nevykazovala u mutace signifikantní změny ( $V_{1/2} = -2,75$  mV a  $k = 8,64$  u WT vs.  $V_{1/2} = 4,06$  mV a  $k = 8,90$  u S1021Qfs\*98;  $P > 0,05$ ,  $n =$  viz výše). Rovněž  $\tau$  nebylo při většině napětí rozdílné (při 0 mV: 714,6 ms u WT vs. 571,6 ms u S1021Qfs\*98;  $P > 0,05$ ,  $n = 19$  a  $14$  u WT, resp. S1021Qfs\*98).

Závěr: Dosavadní měření ukázala, že mutace S1021Qfs\*98 působí signifikantní pokles proudu o zhruba 70 %, jde tedy jednoznačně o loss-of-function mutaci. Nebyl však patrný žádný signifikantní posun v časové a napěťové závislosti aktivace proudu. V současné době se zaměřujeme na studium dalších funkčních charakteristik S1021Qfs\*98-KCNH2 kanálů, např. jeho inaktivace a deaktivace.

---

*Podpořeno z projektu č. NU22-02-00348 poskytnutého Ministerstvem zdravotnictví ČR a z projektu č. MUNI/A/1343/2022 specifického vysokoškolského výzkumu, který poskytlo Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy ČR.*

### **Účinek neuropeptidu B a neuropeptidu W na funkci komorového myokardu diabetického potkana**

*Jarkovská D., Pandey S., Tůma Z., Šmrhová T., Chottová-Dvořáková M.*

*Ústav fyziologie a Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova*

Kardiovaskulární autonomní neuropatie představuje závažnou komplikaci diabetu mellitu (DM), která negativně ovlivňuje kvalitu života a přežití jedinců s DM. Kromě signálních systémů klasických neurotransmiterů jsou diabetem ovlivněny signální systémy různých neurotransmiterů, například NPB/W, který se skládá z neuropeptidu B (NPB), neuropeptidu W (NPW) a jejich receptorů NPBWR1 (člověk, potkan) a NPBWR2 (člověk). Pozorované změny v plazmatické hladině NPB a NPW u pacientů i potkanů postižených diabetem naznačují potenciální roli signálního systému NPB/W v patofyziologii DM.

Kontrolním ( $n = 10$ ) a diabetickým potkanům (Zucker Diabetic Fatty,  $n = 10$ ) byla ve věku 40 týdnů po cervikální dislokaci odebrána srdce, na nichž byla následně provedena PCR analýza a enzymatická izolace komorových kardiomyocytů. V levých komorách diabetických potkanů byla detekována signifikantně nižší relativní exprese receptoru NPBWR1 (0,54násobek oproti kontrole,  $p = 0,046$ ), zatímco exprese obou neuropeptidů nebyla diabetem významně ovlivněna. Aplikace NPB ( $0,1 \mu\text{mol/l}$ ) na kardiomyocyty *in vitro* způsobila nárůst amplitudy vápníkových přechodů jak u kontrolních, tak u diabetických potkanů, bez signifikantního vlivu na zkrácení sarkomery během kontrakce. V případě NPW ( $0,1 \mu\text{mol/l}$ ) vykazovaly stejný efekt na vápníkové přechody překvapivě pouze buňky ze srdcí diabetických zvířat, doprovázený navíc statisticky významným nárůstem kontrakce oproti kontrolám.

Naše zjištění naznačují, že neuropeptid W by mohl být potenciálním terapeutickým cílem pro kompenzaci kontraktální dysfunkce v diabetického srdci.

**Cardioprotective potential of topoisomerase II inhibitor XK469 against anthracycline cardiotoxicity in vitro and in vivo**

*Jirkovská A., Keresteš V., Kubeš J., Applová L., Kollárová P., Lenčová-Popelová O., Melnikova I., Karabanovich G., Bavlovič-Piskáčková H., Štěřbová-Kovaříková P., Roh J., Štěřba M., Šimůnek T. Univerzita Karlova, Farmaceutická a Lékařská fakulta v Hradci Králové*

Anthracyclines, such as doxorubicin (adriamycin), daunorubicin, or epirubicin, rank among the most effective agents in classical anticancer chemotherapy. However, cardiotoxicity remains the main limitation of their clinical use. Topoisomerase II $\beta$  has recently been identified as a plausible target of anthracyclines in cardiomyocytes. We examined the putative topoisomerase II $\beta$  selective agent XK469 as a potential cardioprotective agent and designed several new analogues. Contrary to the previous reports, XK469 inhibited both topoisomerase isoforms ( $\alpha$  and  $\beta$ ) and did not induce topoisomerase II covalent complexes in cells. The cardioprotective potential of XK469 was studied on established models on which dexrazoxane (ICRF-187), the only cardioprotectant used in clinical practice, was cardioprotective. The initial study in rat neonatal cardiomyocytes revealed that XK469 prevented daunorubicin-induced toxicity at slightly higher concentrations than dexrazoxane. Consistent with dexrazoxane, preincubation with XK469 prior to daunorubicin resulted in a significant decrease in p53 phosphorylation. Neither XK469 nor dexrazoxane compromised the daunorubicin antiproliferative effect in HL-60 leukemic cells. However, when administered to rabbits to evaluate its cardioprotective potential in vivo, XK469 did not decrease daunorubicin-induced cardiac toxicity in either acute or chronic settings. Moreover, XK469 did not affect DNA damage caused by daunorubicin measured by Comet Assay or the immunodetection of the Ser139 phosphorylated form of H2AX. In addition, prolonged and continuous exposure of rat neonatal cardiomyocytes to XK469 increased toxicity in a concentration-dependent manner. In conclusion, despite the promising characteristics of XK469, long-term cardiomyocyte treatments and in vivo experiments do not indicate cardioprotective potential of XK469.

### **Vliv vybraných bisfenolů na diferenciaci H9c2 buněk**

*Jirkovský E., Macáková B., Gardianová A., Mladěnka P.*

*Katedra farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova*

Bisfenoly jsou chemické sloučeniny používané při výrobě plastů, které znečišťují životní prostředí v nanomolárních koncentracích. Ačkoliv jsou přímé toxické účinky „environmentálně relevantních“ koncentrací kontroverzní, obavy panují ohledně jejich účinků jako chemických disruptorů ovlivňujících rozličné buněčné funkce na základě jejich strukturní podobnosti s estrogény. U zvířat byly popsány negativní účinky bisfenolu A a S, včetně ovlivnění srdeční diferenciaci. Avšak velmi málo je známo o bezpečnosti dalších derivátů bisfenolu A. Cílem této studie proto bylo stanovit cytotoxicitu a účinek vybraných analogů bisfenolu A na mateřské a diferencované buňky H9c2. V pilotním experimentu jsme testovali cytotoxicitu bisfenolu BP, M, PH a S po 24, 48 a 72hodinové inkubaci s mateřskými buňkami H9c2 v širokém koncentračním rozsahu. Na základě výsledků jsme vybrali bisfenoly BP, M a S v netoxických koncentracích (1 uM až 10 nM), které byly následně po dobu 24 hodin inkubovány s buňkami diferencovanými různými protokoly. Všechny diferenciacní protokoly trvaly 9 dní a lišily se v složení kultivačního média (DMEM): 1) obsahem fetálního bovinního séra (1 nebo 10 %), 2) přidávkou all-trans retinové kyseliny (ATRA; 0 nebo 10 nM) a 3) každodenní výměnou kultivačního média. V poslední fázi byl studován vliv bisfenolů a každodenní výměny diferenciacního média (DMEM + 10 % FBS + ATRA) na výsledek diferenciaci hodnocený pomocí relativní genové exprese vybraných markerů diferenciaci specifických pro buňky srdečního a kosterního svalstva (srdeční troponin T, myogenin, GATA4 a Hand2). Výsledky ukázaly, že studované bisfenoly nevykazovaly rozdíl v toxicitě vůči diferencovaným buňkám. Vliv expozice bisfenoly na expresi zvolených markerů byl nejednotný a byl pozorován pouze u některých markerů a látek, stejně tak jako vliv diferenciacního protokolu.

---

*Studie byla podpořena Výzkumným programem Univerzity Karlovy Cooperatio Pharmaceutical Sciences.*



**Inhibition of JAK/STAT pathway abolishes the cardioprotective effect of mild cold***Kašík P., Galatík F., Horníková D., Elsnicová B., Csomová M., Žurmanová J.M.**Charles University, Faculty of Science, Department of Physiology, Prague, Czech Republic*

We are searching innovative methods to enhance endogenous signaling pathways that safeguard or enhance cardiovascular health. Our latest research has unveiled an unconventional approach involving exposure to mild cold, which improves the heart's resilience against myocardial infarction, without inducing hypertension or myocardial hypertrophy. Based on these results we are aiming to detect molecular mechanisms behind the cardioprotective regime.

Adult male rats were acclimated to 9°C for 5 weeks (CA) and control (C) groups were kept in 24°C for the same period of time. Two parallel groups of animals (Ci, CAi) were injected with inhibitor (AG490; MedChemExpress) of JAK/STAT 3 days (each day) before the end of the acclimation. After that we performed an ischemia/reperfusion injury protocol and analyzed the extent of myocardial infarction in each animal. Additionally, we employed a spectrophotometric mitochondrial swelling analysis and mitochondria respiration assay using oxygraph Oroboros O2K. We found that the inhibition of JAK/STAT pathway diminishes the cardioprotective effect of cold acclimation and abolished improved the mitochondria resistance to Ca<sup>2+</sup> overload.

Our research findings indicate that moderate cold exposure can limit infarct size, through JAK/STAT signaling pathway while simultaneously improving mitochondrial resistance without affecting mitochondrial respiration. Understanding the precise mechanisms underlying this protective effect could be crucial for the successful translation of this approach into preventive or therapeutic strategies for patients with cardiovascular diseases.

---

*This research has been supported by the Charles University Grant Agency (GAUK, no. 375221)*

### Změny spontánní aktivity derivovaných kardiomyocytů s variantou Y4734C-RYR2 za vybraných arytmogenních podmínek

Král M.<sup>1</sup>, Švecová O.<sup>1</sup>, Zelenák Š.<sup>2</sup>, Pacherník J.<sup>3</sup>, Bárta T.<sup>3</sup>, Syňková I.<sup>4</sup>, Zídková J.<sup>4</sup>, Lietava S.<sup>5</sup>, Novotný T.<sup>5</sup>, Bébarová M.<sup>1,5</sup>

Fyziologický ústav, LF, MU<sup>1</sup>

Ústav experimentální biologie, PŘF, MU<sup>2</sup>

Ústav histologie a embryologie, LF, MU<sup>3</sup>

Centrum molekulární biologie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a Fakultní nemocnice Brno<sup>4</sup>

Interní kardiologická klinika LF MU a Fakultní nemocnice Brno<sup>5</sup>

**Úvod:** Idiopatická fibrilace komor (iKF) je život ohrožujícím stavem i u mladých dospělých. U části pacientů trpících tímto onemocněním je možné detekovat varianty v genech kódujících strukturu srdečních iontových kanálů. Tak tomu bylo i u našeho probanda s iKF, u něhož byla objevena doposud neznámá varianta Y4734C v genu pro ryanodinový receptor typu 2 (RYR2). Běžně bývají patologické varianty v RYR2 spojovány s katecholaminergní polymorfní komorovou tachykardií (CPVT). Stejně tak je tomu i u sestry probanda se stejnou variantou v RYR2, avšak proband známky CPVT nevykazuje. Jelikož u pacienta vznikla iKF z neznámých příčin, zkoumali jsme spontánní aktivitu pacient-specifických kardiomyocytů derivovaných z lidských indukovaných pluripotentních buněk (hiPSC-CM) za vybraných arytmogenních podmínek.

**Materiál a metody:** Pro měření byly použity hiPSC-CM probanda s iKF (IF), sestry probanda s CPVT (CPVT), synovce probanda coby zdravé příbuzné kontroly (WT) a dále zdravé nepříbuzné kontroly (M67). Jejich spontánní aktivita byla snímána pomocí metody microelectrode array v kontrolním roztoku (Tyrodův roztok 5 mM K<sup>+</sup>, 37°C; zkr. Tyr 5 mM K<sup>+</sup>), v roztoku se sníženou koncentrací draslíku (Tyrodův roztok 3 mM K<sup>+</sup>, 37°C; zkr. Tyr 3 mM K<sup>+</sup>), po přidání isoprenalinu (ISO) a za zvýšené teploty (40°C). Hodnocena byla délka cyklu (CL) a jeho krátkodobá variabilita (STVCL). Získaná data neměla normální rozložení, proto jsou střední hodnoty udávány jako medián a mezikvartilové rozmezí (IQR) a použity byly neparametrické statistické testy.

**Výsledky:** Hodnoty CL se u jednotlivých testovaných skupin hiPSC-CM statisticky významně nelišily. Statisticky významné zkrácení CL bylo pozorováno u IF mezi Tyr 3 mM K<sup>+</sup> + Tyr 3 mM K<sup>+</sup> + ISO + 40°C a u M67 mezi Tyr 5 mM K<sup>+</sup> a Tyr 3 mM K<sup>+</sup> + ISO. STVCL se statisticky významně lišilo jen mezi M67 a IF v Tyr 3 mM K<sup>+</sup> + ISO + 40°C. Mezi jinými skupinami nebo uvnitř skupin za různých podmínek nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v STVCL.

**Závěr:** Pilotní data prokázala, že změny CL nejsou mezi skupinami a často ani v rámci skupin signifikantní. Významný je zejména nález signifikantně vyšší STVCL u IF po kumulaci tří potenciálně proarytmogenních stimulů relevantních pro klinickou praxi, tj. hypokalémie, β-adrenergní stimulace a horečky.

---

Podpořeno z projektu č. NU22-02-00348 poskytnutého Ministerstvem zdravotnictví ČR a z projektu č. MUNI/A/1343/2022 specifického vysokoškolského výzkumu, který poskytl Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy ČR.

## Změny distribuce konexinu 43 a rychlosti šíření vzruchu v myokardu potkana během postnatálního vývoje

*Olejníčková V., Zabrodská E., Boroš A., Holzerová K., Neffeová K., Sedmera D.*

*Anatomický ústav, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha ; Laboratoř vývojové kardiologie, Fyziologický ústav AV ČR, Praha*

Během postnatálního vývoje se mění lokalizace konexinu 43 (Cx43) na povrchu kardiomyocytu, což vede ke změnám v rychlosti šíření vzruchu (CV) v longitudinální a transverzální směru (CVL a CVT). Jak se během postnatálního vývoje mění celkové a membránově vázané množství Cx43 však není známo. Cílem práce bylo zmapovat množství a distribuci Cx43 spolu s elektrofyziologickými parametry v jednotlivých postnatálních etapách vývoje.

Ve studii byla použita srdce potkanů kmene Wistar odebraná 1., 4., 6., 11., 20., 30., 40., 60. a 90. postnatální den (PD). Množství Cx43 v junkční frakci (JF; membránově vázané) a non-junkční frakci (NJF; volné) myokardu bylo spolu s celkovým množstvím Cx43 stanoveno Western blotem. CVL a CVT byly analyzovány ze stimulované levé komory za pomoci optického mapování. Elektrofyziologická měření v jednotlivých vývojových stádiích byla doplněna o měření délky a tvaru akčního potenciálu (APD30 a APD80) a analýzy aktivačního vzoru.

Naše výsledky ukázaly, že celkové množství Cx43 v srdečním homogenátu vzrostlo od 1. PD do 4. PD na 135 % a následně klesalo až do konce sledovaného období. Množství Cx43 v JF nebylo signifikantně rozdílné, i když byl zaznamenán mírný trend k poklesu, významnější po 30. PD. Naproti tomu množství Cx43 v NJF stouplalo do 20. PD (235 % vs. PD 1) a následně postupně kleslo na původní hodnoty. Největší nárůst v CVL i CVT byl zaznamenán mezi 1. PD a 6. PD, a to o 86 % a 26 %. Aktivační vzor se během sledovaného období významně nelišil. Největší změny ve tvaru i délce akčního potenciálu (vyjádřená jako ADP80) byly nalezeny mezi 1. a 6. PD.

Naše data ukazují, že celkové množství membránově vázaného Cx43 se během celého postnatálního vývoje signifikantně neliší. Zdá se tedy, že změny v lokalizaci Cx43 na povrchu kardiomyocytu pozorovatelné v průběhu vývoje ani jeho celkové zastoupení neovlivňuje množství Cx43 vázaného v membráně. Podstatné změny v celkovém množství Cx43, nárůstu CV i tvaru a délce APD jsme pozorovali kolem 4. PD. Vyšší zastoupení Cx43 v NJF, zřetelné zejména kolem 20. PD, naznačuje možné intracelulární přesuny Cx43. Výsledky této práce budou sloužit jako podklad pro následné studie.

---

*Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU21J-02-00039.*

### **Exploring the Potential of Immortalized Cardiomyocytes: Comparative Characterization of Proliferative and Differentiated AC16 Cell Lines**

*Opletalová B.<sup>1,2</sup>, Alán L.<sup>1</sup>, Hayat H.<sup>1</sup>, Marković A.<sup>1</sup>, Alánová P.<sup>1</sup>*

*Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences<sup>1</sup>*

*Department of Physiology, Faculty of Science, Charles University<sup>2</sup>*

Due to a shortage of human heart tissue, most studies rely on alternative approaches including animal and cell culture models. Isolated adult and neonatal primary cardiomyocytes have been the most extensively used for in vitro research, but their usage is limited due to their short culture lifespan, the need for a large number of animals, and the limited genetic manipulation possibilities. Therefore, immortalized cardiomyocyte cell line AC16, which is generated from SV40 transformed fibroblasts fused with adult human ventricular cells, might be a great alternative as it closely mimics human cardiomyocytes. Despite the increasing number of articles employing AC16 cells, the comparative characterization of proliferative and differentiated cell lines has not been performed yet; thus, their limitations are unknown. Therefore, our primary aim is to conduct a comparative analysis of these two stages, with a particular emphasis on cell metabolism, mitochondrial function and hypoxic signalling.

The AC16 cell line was subjected to two distinct treatment conditions. The proliferative cell line was cultured in the recommended cultivation medium. On contrary, differentiated cell line was maintained in differentiation mitogen-deficient medium enriched with 2% horse serum, Insulin-Transferrin-Selenium (ITS) and All-trans-retinoic acid (ATRA) for a duration spanning from 8 to 10 days. The investigation of metabolic attributes involved the evaluation of oxygen consumption upon various substrates, alongside proteomics and immunoblotting. Additionally, we assessed the response to hypoxic conditions (1% O<sub>2</sub>) undertaken via protein analyses, as well as cell death after anoxia/reoxygenation protocol.

Our findings revealed substantial disparities between proliferative and differentiated AC16 cells across all experimental assays. In the context of metabolic alterations, notable modifications were observed in expression levels of different mitochondrial proteins associated with metabolism and mitochondrial dynamics as well as in the rate of mitochondrial respiration. Similarly, distinctions in hypoxic response were evident.

Despite the work is still in progress, we conclude that AC16 cell line is a proper option for molecular research in cardiovascular field due to its fast cultivation and easy transfection. Furthermore, our findings indicate extensive changes in cellular metabolism and other associated properties upon AC16 cell line differentiation, underscoring the necessity for careful consideration of these distinctions in experimental design.

---

*The study was supported by the Charles University, project GA UK No 270623.*

## Hodnocení změn kardiovaskulárního systému u mladých uživatelék hormonální antikoncepce z hlediska rychlosti pulzové vlny: pilotní studie

*Pírek O., Budínská X., Nováková Z.*

*Fyziologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno*

Hormonální antikoncepce (HAK) představuje spolehlivý a snadno dostupný prostředek ochrany proti početí. Z různých indikací ji v rámci ČR užívá přes 30 % žen ve fertilním věku, statisticky však má podíl jejich uživatelék v populaci již více než 15 let sestupnou tendenci. Z průzkumů vyplývá, že příčinou tohoto jevu jsou nejčastěji obavy z nežádoucích účinků, mezi něž se řadí mimo jiné riziko žilních trombóz či zvýšená arteriální tuhost.

Cílem naší studie bylo určit vliv užívání HAK na kardiovaskulární systém mladých žen se zaměřením na arteriální tuhost.

Studie se účastnily ženy ve věku 18 až 22 let. Před přijetím do studie byly ženy požádány o vyplnění krátkého dotazníku, na jehož základě byly ze studie vyloučeny ženy se závažnými onemocněními, chronickou medikací či nespĺňující další výběrová kritéria. Respondentky byly dle užívaného typu HAK rozděleny do následujících skupin – kontrolní skupina bez HAK v anamnéze (K), uživatelky HAK s antiandrogenní aktivitou (AA) a uživatelky HAK s antiandrogenní a antimineralkortikoidní aktivitou (AAM). Pro zařazení do skupin AA a AAM musely respondentky užívat kombinovanou monofázickou HAK alespoň 6 měsíců před termínem měření. Každá z respondentek byla měřena 2x, a to ve folikulární a luteální fázi téhož menstruačního cyklu. K měření rychlosti pulzové vlny a dalších parametrů byl využit aplanační tonometr SphygmoCor (AtCor Medical, Austrálie) a přístroj VaSera (Fukuda Denshi, Japonsko). Každé z účastnic byly změřeny následující parametry: systolický (SBP) a diastolický tlak krve (DBP), cardio-ankle vascular index (CAVI), karotido-femorální rychlost pulzové vlny (cfPWV) a subendocardial viability index (SVI). Ke statistické analýze dat byl využit software Statistica 13.5.

Data získaná v rámci této pilotní studie poukazují na existenci rozdílů v kardiovaskulárních parametrech mezi kontrolní skupinou a antikoncepčními skupinami.

Přestože s farmaceutickým vývojem došlo k postupné optimalizaci složení HAK, získané výsledky poukazují na možný vliv na arteriální tuhost a přidružené parametry kardiovaskulárního systému. Vzhledem k charakteru těchto pilotních dat je nezbytná další analýza a pravděpodobně také dodatečný sběr dat pro tvorbu rozsáhlejší skupiny respondentek.

---

*Tato studie vznikla v rámci projektu Specifického výzkumu Masarykovy Univerzity „Zátěž kardiovaskulárního systému od A po Z“ MUNI/A/1343/2022 a za podpory programu P-Pool.*

### Vplyv kvercetínu na kardiovaskulárne parametre a ischemicko-reperfúzne poškodenie srdca u starnúcich potkanov

*Štrapec J.<sup>1,2</sup>, Ferenczyová K.<sup>1</sup>, Kindernay L.<sup>1</sup>, Kaločayová B.<sup>1</sup>, Tóthová L.<sup>3</sup>, Barteková M.<sup>1,4</sup>*

*Ústav pre výskum srdca, Centrum experimentálnej medicíny, Slovenská akadémia vied, Bratislava<sup>1</sup>*

*Prírodovedecká fakulta, Univerzity Komenského, Bratislava<sup>2</sup>*

*Ústav molekulárnej biomedicíny, Lekárskej fakulty Univerzity Komenského<sup>3</sup>*

**Úvod:** Ischemická choroba srdca a infarkt myokardu patria medzi najzávažnejšie kardiovaskulárne ochorenia. Kvercetín (QCT) je prírodný flavonoid, ktorý patrí medzi látky s pozitívnymi účinkami na kardiovaskulárny systém, vrátane jeho ochranného pôsobenia pri ischemicko-reperfúznom (I/R) poškodení srdca. Avšak väčšina štúdií dokumentujúcich priaznivý účinok QCT na I/R poškodenie srdca bola doposiaľ realizovaná výlučne na mladých zvieratách bez pridružených komorbidít. Vzhľadom na to, že sa v klinickej praxi stretávame s I/R poškodením srdca (napr. vo forme akútneho infarktu myokardu) najmä u pacientov s vyšším vekom, prípadne s pridruženými komorbiditami a komedikáciami, bolo cieľom našej práce objasniť pôsobenie QCT na krvný tlak, I/R poškodenie srdca a oxidačný status u starnúcich jedincov, konkrétne u 24-mesačných potkanov kmeňa Wistar.

**Metodiky:** Počas 6 týždňov sme aplikovali QCT perorálne v dávke 20mg/kg/deň pričom, sme na dennej báze sledovali biometrické parametre experimentálnych zvierat. Krvný tlak potkanov sme merali prostredníctvom chvostovej pletyzmografie pred začatím a po ukončení podávania QCT. Po uplynutí 6 týždňov boli zvieratá uvedené do hlbkej anestézy. Srdcia boli vyňaté, umiestnené na Langendorffovu aparatúru a následne boli vystavené 30 min ischemii/120 min. reperfúzii. Pomocou TTC farbenia sme stanovili veľkosť infarktového ložiska a počas prvých 40 minút reperfúzie sme sledovali obnovu funkčných parametrov srdca. Účinok QCT na molekulárne dráhy kardioprotekcie sme pozorovali pomocou metódy Western blott, pričom sme sa zamerali na stanovenie expresie proteínov zapojených do RISK signálnej dráhy (Akt, PKC- $\epsilon$ , eNOS a GSK-3 $\beta$ ), antioxidačné enzýmy (SOD1 a SOD2) a markery apoptózy (Bax/Bcl-2). Tiež sme sledovali vplyv QCT na oxidačný stres potkanov z krvnej plazmy so zameraním na marker peroxidácie lipidov TBARS, marker oxidácie proteínov AOPP, marker antioxidačnej kapacity FRAP, marker úrovne glykozylácie proteínov fruktozamin a marker karbonylového stresu AGEs.

**Výsledky:** Naša štúdia ukázala, že chronická aplikácia QCT neprinesla priaznivý kardioprotektívny účinok na obnovu srdca po ischemii, práve naopak, pozorovali sme trend zhoršenia obnovy funkčných parametrov srdca. Signifikantne zvýšené hladiny parametrov FRAP a AOPP naznačujú pro-oxidačné pôsobenie QCT u starnúcim animálnom modeli. Zároveň sme však zaznamenali trend znižovania TBARS po podaní QCT, čo poukazuje na jeho potenciálne antioxidačné pôsobenie. Administrácia QCT starnúcim jedincom významne znížila expresiu PKC- $\epsilon$ , avšak neovplyvnila expresiu zvyšných proteínov zapojených do RISK signálnej dráhy a nemala vplyv ani na expresiu antioxidačných enzýmov SOD1 a SOD2. Avšak naše výsledky odhalili signifikantný pokles pomeru Bax/Bcl-2, čo naznačuje zníženie miery apoptózy u starších jedincov vplyvom QCT.

**Záver:** Naše výsledky naznačujú, že QCT nemá významný kardioprotektívny potenciál u starších jedincov. Jednou z možných príčin môže byť nedostatočná aktivácia RISK dráhy,

ako aj inhibovaný antioxidačný potenciál QCT u starnúcich jedincov. Na druhej strane si QCT u starnúcich jedincov zachováva anti-apoptotický potenciál, ktorý však nie je spojený s benefičným účinkom na I/R poškodenie. Z tohto dôvodu sa javí, že podávanie QCT s cieľom vyvolania kardioprotekcie vo vyššom veku ako neperspektívne.

---

*Práca bola podporená grantmi: APVV-21-0194 a VEGA 2/0104/20.*

### **Etiopatogeneze hypertenze při vysokém příjmu soli a nadbytku aldosteronu u potkana**

*Šilhavý J., Mlejnek P., Šimáková M., Musilová A., DiCarlo S.E., Kurtz T.W., Pravenec M.*

*Fyziologický ústav AV ČR, Praha*

*Michigan State University, East Lansing, USA*

*University of California, San Francisco, USA*

Na soli závislá hypertenze představuje hlavní příčinu kardiovaskulární mortality. Nejčastější formou sekundární hypertenze je primární aldosteronismus, který se může vyskytovat až u 30% dospělých s esenciální hypertenzí, avšak dosud u nich nebyl diagnostikován. Hemodynamické faktory určující střední arteriální tlak jsou srdeční výdej (SV) a systémová vaskulární rezistence (SVR). Cílem studie bylo zjistit, zda aldosteron vyvolá vznik hypertenze při zvýšeném příjmu soli v důsledku abnormální úrovně SV nebo SVR.

U dvouměsíčních uninefektomovaných Sprague-Dawley potkanů byl měřen SV na vzestupné aortě pomocí Dopplerovy ultrazvukové sondy a krevní tlak a srdeční frekvence byly měřeny telemetricky. První 2 týdny kontinuálního měření dostávali potkani dietu s nízkým obsahem soli (0.25% NaCl). Pak byly potkanům implantovány osmotické minipumpy s infuzí aldosteronu nebo vehikula a potkani dostávali dietu s nízkým obsahem soli další 2 týdny. Následně po dobu 4 týdnů dostávali potkani dietu s vysokým obsahem soli (4% NaCl).

Potkani dostávající aldosteron a dietu s vysokým obsahem soli, ve srovnání s potkany s vehikulem, měli významně vyšší krevní tlak (byli citliví k soli), nižší srdeční frekvenci, snížený SV (rozdíl nebyl statisticky významný), významně zvýšenou SVR a vyšší tepový objem. Předpokládáme, že se SV snížil v důsledku zpomalení srdeční frekvence, když baroreceptory snížily sympatickou nervovou aktivitu, aby zabránily zvýšení krevního tlaku.

Podávání soli a aldosteronu, ve srovnání s kontrolami s vehikulem, způsobuje zvýšení krevního tlaku (citlivost k soli) v důsledku vyšší SVR, zatímco SV vykazoval tendenci ke snížení. Tyto výsledky představují důkaz pro důležitou úlohu vasodysfunkční teorie vývinu hypertenze při nadbytku soli a aldosteronu.



## Nástrahy hodnocení křivky elektrické aktivity u pacient – specifických kardiomyocytů diferencovaných z lidských indukovaných pluripotentních buněk

Švecová O.<sup>1</sup>, Král M.<sup>1</sup>, Zelenák Š.<sup>2</sup>, Pacherník J.<sup>2</sup>, Bárta T.<sup>3</sup>, Novotný T.<sup>4</sup>, Bébarová M.<sup>1,4</sup>

Fyziologický ústav LF MU<sup>1</sup>

Ústav experimentální biologie PřF MU<sup>2</sup>

Ústav histologie a embryologie LF MU<sup>3</sup>

Interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Brno a LF MU<sup>4</sup>

**Úvod:** Zavádění nových modelů do výzkumu chorob s sebou kromě výhod obvykle nese řadu limitací a problémů. To se týká i atraktivního modelu pacient-specifických kardiomyocytů diferencovaných z lidských pluripotentních kmenových buněk (hiPSC-CM). Použitím vhodných metod měření je možné zaznamenat elektrickou aktivitu hiPSC-CM, která je tvarově podobná EKG. Hodnocení takového záznamu pak umožňuje získat hodnoty délky cyklu (CL) a trvání potenciálu pole (FPD), které jsou analogií intervalů RR a QT na EKG záznamu. Při vyhodnocování experimentálních záznamů jsme se setkali s problémem správného stanovení vrcholu pomalé repolarizační složky, který určuje konec intervalu FPD. Cílem této práce je diskutovat správnost určení FPD u hiPSC-CM.

**Metodika:** K zaznamenávání elektrické aktivity hiPSC-CM byla využita technika multielectrode arrays (MEA2100-Lite-System) s vzorkovací frekvencí 10 kHz a použitím filtrů horní a dolní propust 1 Hz, resp. 3,5 kHz. Měření bylo prováděno na buněčném modelu hiPSC-CM (zdravé hiPSC-CM, tj. WT-RYR2, a pacient-specifické hiPSC nesoucí variantu Y4734C v RYR2, tj. Y4734C-RYR2) po dobu 5 min v kontrolním Tyrodově roztoku při teplotě 37 °C. Poslední minuta záznamu elektrické aktivity byla vyhodnocena v programu pCLAMP 9.2 (Molecular Devices) a následně byla provedena analýza FPD.

**Výsledky a diskuze:** Analýza FPD u hiPSC-CM s sebou nese určité komplikace. Záznamy elektrické aktivity se u těchto buněk v jednotlivých měřeních tvarově významně odlišují. FPD definujeme jako dobu trvání mezi první pozitivní/negativní výchytkou potenciálového pole, která je rychlá, s vysokou amplitudou a odpovídá depolarizační složce a vrcholem druhé pozitivní/negativní výchytky potenciálového pole, která je pomalá, s nízkou amplitudou a odpovídá repolarizační složce elektrické aktivity preparátu. Ve získaných experimentálních záznamech elektrické aktivity hiPSC-CM se objevuje problém s detekcí vrcholu pomalé repolarizační složky FPD, protože v záznamu pozorujeme více výchylek potenciálového pole v repolarizační oblasti signálu. Pro zlepšení detekcí byl použit Besselův filtr (mezní kmitočet 50 Hz). Stále zde však zůstává nejasnost v určení vrcholového bodu pomalé repolarizační složky určující konec FPD. Získané průměrné hodnoty FPD se mezi testovanými buněčnými modely WT-RYR2 (n = 9) a Y4734C-RYR2 (n = 8) hiPSC-CM signifikantně nelišily, avšak byla patrná tendence ke nižším hodnotám FPD u Y4734C-RYR2 hiPSC-CM s mediánem 0,226 s (Q1 0,197 s; Q3 0,306 s) vs. 0,348 s (Q1 0,116 s; Q3 0,629 s) u WT-RYR2.

**Závěr:** Správnost stanovení FPD je významně závislá na tvaru zaznamenané křivky elektrické aktivity, který může být ovlivněn řadou parametrů charakterizujících použitý vzorek, např. úrovní diferenciace použitých hiPSC-CM, jejich kvalitou, homogenitou, podílem zastoupení různých podtypů hiPSC-CM (komorové vs. síňové), charakterem vzorku (2D vs. 3D) atd. Rovněž

je klíčová vhodná úprava surového záznamu, např. pomocí filtrů. Zjištěné průměrné hodnoty FPD se pohybují v obvyklém rozmezí pro hiPSC-CM.

---

*Podpořeno z projektu č. NU22-02-00348 poskytnutého Ministerstvem zdravotnictví ČR a z projektu č. MUNI/A/1343/2022 specifického vysokoškolského výzkumu, který poskytlo Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy ČR.*

## Detekce infarktu myokardu s využitím vektorkardiografických záznamů

Vondrák J.

Vysoká škola báňská – Technická univerzita Ostrava

Vektorkardiografie (VKG) je alternativní formou 12 svodového EKG pro měření elektrické aktivity srdce. Měření probíhá ve třech navzájem kolmých anatomických rovinách: sagitální, frontální a horizontální, a srdeční aktivita je následně popsána třemi smyčkami, které představují jednotlivé fáze srdečního cyklu. Výhody a přínosy 12 svodového EKG nelze nikterak zpochybňovat, nicméně bylo potvrzeno, že v některých případech dosahuje Vektorkardiografie vyšší sensitivity v porovnání s konvenčním EKG, např. v diagnostice zvětšení síní či hypertrofie pravé komory. V posledních letech je stále více pozornost věnována do oblasti automatizovaného zpracování jak EKG, tak VKG záznamů pro podporu diagnostiky, což může následně usnadnit práci lékařům a urychlit případnou léčbu. Cílem této studie bylo vyhodnotit skutečnou informativní hodnotu VKG záznamů v rámci automatizovaného zpracování pro detekci infarktových stavů. K tomuto účelu bylo použito celkem 300 záznamů s diagnózou infarktu myokardu a 80 fyziologických záznamů. Pro účely automatizovaného zpracování byly extrahovány příznaky analyzující morfologické vlastnosti jednotlivých smyček, které jsou postiženy příslušnou patologií. Bylo extrahováno celkem 15 VKG příznaků, přičemž u 10 byla potvrzena jejich výpovědní hodnota s využitím statistického Mannova – Whitneyova testu. Mezi relevantní (p-hodnota  $<0.05$ ) VKG příznaky patří tedy: Plocha pod QRS a T smyčkou; maximální a střední rychlost šíření QRS a T smyčky; maximální vzdálenost QRS smyčky od jejího těžiště; maximální vektor QRS a T smyčky; a délka QRS smyčky. Těchto 10 relevantních VKG příznaků bylo následně použito jako vstupy do tří různých metod strojového učení, které jsou v literatuře nejčastěji využívány v rámci zpracování EKG a VKG záznamů, za účelem zvýšení úspěšnosti detekce. Mezi testované klasifikační metody spadaly: K-nejbližších sousedů (KNN), metoda podpůrných vektorů (SVM) a neuronové sítě (ANN). Na základě experimentálně nastavovaných hyperparametrů jednotlivých klasifikátorů dosáhla nejvyšší přesnosti metoda SVM s přesností detekce 90.8 %, sensitivitou 94.8 % a specificitou 75.3 %. Výsledky získané v této práci mohou být užitečné pro podporu diagnostiky v rámci automatizované detekce infarktu myokardu. Kromě analyzovaných VKG příznaků v této práci lze extrahovat další jak v časové, tak frekvenční oblasti, které mohou být přínosné pro zlepšení přesnosti detekce.

### **Effect of low dose l-name pretreatment on no/ros balance and vasoactivity in l-name/salt – induced hypertensive rats**

*Vranková S., Zemančíková A., Török J., Pecháňová O.*

*Centre of Experimental Medicine, Slovak Academy of Sciences, Institute of Normal and Pathological Physiology, Bratislava, Slovakia*

**Introduction:** NADPH oxidase–dependent reactive oxygen species (ROS) overproduction and decreased nitric oxide (NO) bioavailability lead to vascular dysfunction and development of hypertension.

**Methods:** The goal of our study was to analyze an effect of salt diet and NO synthase inhibition with NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) on blood pressure (BP), arterial reactivity, NO production, as well as ROS level in adult rats pretreated with low dose of L-NAME (2 mg/kg/day) for three weeks. Higher dose of L-NAME (40 mg/kg/day), or salt diet (8% NaCl), or combination of both were applied for the following four weeks.

**Results:** Administration of L-NAME in low dose had no effect on BP but enhanced the expression of NO synthase. Both higher dose of L-NAME and salt diet elevated BP, decreased NOS activity, and impaired the endothelium-dependent arterial relaxation. However, salt diet did not increase ROS production and sympathoadrenergic arterial contractions in low dose L-NAME-pretreated rats. Combination of salt diet with higher dose of L-NAME did not evoke additive decrease of NOS activity, but it caused elevation of CD concentration and NOX2 protein expression.

**Conclusion:** In conclusion, these findings indicate that chronic low dose of L-NAME treatment has a potential to trigger adapting mechanisms deserving further investigation.

---

*This study was supported by research grants: APVV-22-0271 and VEGA 2/0118/21.*

---

## **Atrioventricular junction development: insights into functional remodeling in chick hearts**

*Zábrodská E., Kvasilová A., Neffeová K., Sedmera D., Olejníčková V.*

*Institute of Anatomy, First Faculty of Medicine, Charles University*

Proper functional remodeling of the atrioventricular junction (AVJ), resulting in a sole myocardial connection in the annulus fibrosus (His bundle), is crucial for post-septated heart development. The presence of myocardial accessory pathways (APs) bypassing the annulus fibrosus can lead to ventricular pre-excitation and may result in severe tachyarrhythmias.

The aim of our study was to functionally characterize AVJ remodeling and the reduction of myocardial atrioventricular connections throughout chick cardiogenesis. At embryonic days (ED) 14, 16, and 18, we employed optical mapping in retrogradely perfused hearts to determine atrioventricular delay and to locate the APs. Measurements were conducted under normal conditions and after atrioventricular node conduction slowing induced by adenosine injection. Hematoxylin-Eosin/Alcian Blue and Picrosirius Red staining were used for morphological validation of the APs.

We observed a decreased proportion of hearts with electrically active APs, decreasing from 60% at ED 14 to 50% at ED 16 and 20% at ED 18, respectively. At ED 14, most of the APs were detected under normal conditions and were distributed around the AVJ. However, the majority of APs were detected after adenosine perfusion only at ED 16 and 18 and were mostly located on the right side. This was accompanied by a trend toward decreased atrioventricular delay during the studied period. The progression of AVJ fibrotization with the disappearance of APs was confirmed by histological analysis.

Our study provides insights into the functional remodeling of the AVJ throughout chick development. This could help to elucidate spatiotemporal characteristic of proper AVJ isolation and understanding of arrhythmias associated with presence of APs.

---

*Supported by the program project of the Ministry of Health of the Czech Republic with reg. no. NU21J-02-00039.*

### **Otoky a bolest obou dolních končetin jako následek trombózy dolní duté žíly při vrozené anomálii: kazuistika**

*Boženková E., Tinková A., Skopal L., Hofírek I., Novák J.*

*II. interní klinika Lékařské Fakulty Masarykovy Univerzity a Fakultní Nemocnice u Sv. Anny v Brně*

**Úvod:** Žilní trombembolismus představuje 3. nejčastější kardiovaskulární onemocnění a zahrnuje dvě samostatné, ale vzájemně provázané, jednotky: hlubokou žilní trombózu a plicní embolii. Nejčastěji se setkáváme s hlubokou žilní trombózou dolních končetin, která se projevuje náhle vzniklým jednostranným otokem a bolestí v postižené končetině. Trombózy proximálních etází žilního řečiště jsou vzácnější, a patří mezi ně i trombóza dolní duté žíly, která vede k tzv. syndromu dolní duté žíly projevujícím se jako bolestí zad, bolestí a otoky obou dolních končetin.

**Popis případu:** Popisujeme případ 41-letého doposud zdravého muže, který se dostavil původně na neurologickou ambulanci pro 10 dní trvající bolesti v zádech, jdoucí do obou dolních končetin a postupně narůstající otoky a přidávající se bolest na hrudi. Neurolog vyloučil vertebrogenní příčinu potíží a pacienta předal na interní ambulanci, kde provedeno klinické a laboratorní vyšetření s vyslovením podezření na plicní embolizaci či disekci aorty. Následně proto provedena CT-angiografie plicnice a aorty, která vyloučila obě uvedené jednotky, ale odhaluje paraaortální solidní masy (prakticky kolem celého průběhu aorty) - pacient proto přijat ke komplexnímu došetření na interní pracoviště. V rámci došetření provedeno mj. i ultrazvukové vyšetření cév dolních končetin, které odhaluje rozsáhlou trombózou obou femorálních a pánevních žil a trombózu dolní duté žíly. Kompletizací klinických a laboratorních vyšetření a druhým čtením provedeného vstupního CT se pak ukazuje, že popisované solidní masy představují zcela atypicky probíhající dolní dutou žílou zanikající v oblasti jater - drenáž z dolních končetin pak zajišťují přestavěné a dilatované vena azygos a hemiazygos.

**Závěr:** U pacientů přicházejících s bolestmi a otoky obou dolních končetin většinou zvažujeme příčinu potíží kardiální (např. srdeční selhání) či neurologickou (např. lumboischiadický syndrom). Syndrom pokračující vena azygos a hemiazygos (Azygos and hemiazygos continuation syndrome) je vzácná vrozená anomálie, která ještě vzácněji, při kumulaci dalších rizikových faktorů, může vést ke vzniku trombózy v dolní duté žíle.

---

*Podpořeno projektem Diferenciální diagnostika a odhad prognózy vnitřních nemocí 6 (MUNI/A/1377/2022).*

**Rozšíření QRS komplexu v souvislosti a myokardiální fibrózou u potkana***Laška M., Nádeníček J., Stračina T., Nováková M.**Fyziologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno*

Detekce EKG představuje základní vyšetřovací metodu v diagnostice onemocnění kardiovaskulárního systému. Projevy elektrické aktivity srdce jsou náchylné na morfologické změny v srdeční tkáni. Rozvoj myokardiální fibrózy vede ke změnám šíření depolarizační vlny v myokardu, a tím i ke změnám vzhledu EKG křivky. Cílem experimentu bylo detekovat šířku QRS komplexu u potkanů s indukovanou myokardiální fibrózou. Bylo použito celkem 11 samců potkana kmene Sprague-Dawley ve věku 6 týdnů. Zvířata byla náhodně rozdělena do dvou skupiny: s myokardiální fibrózou (FIB) a kontrolní (CON). Pro navození myokardiální fibrózy byl využit DOCA/salt model. U skupiny FIB byla provedena unilaterální nefrektomie. Dále byl u této skupiny podáván deoxykortikosteron acetát (20 mg/týden, s.c.). Navíc, zvířata měla přístup pouze k pitné vodě s přidavkem solí NaCl (0,9 %) a KCl (0,3 %). Kontrolní skupina zvířat podstoupila sham operaci, bylo podáváno vehikulum (arašídový olej; 0,2 ml/týden, s.c.) a zvířata pila vodu bez přidavku solí. Po třech týdnech bylo u zvířat v celkové anestezii zaznamenáno EKG. Záznam byl hodnocen v prostředí LabChart 8 Pro (AD Instruments) s využitím automatické detekce R kmitů. QRS komplex u skupiny FIB byl statisticky významně širší než u skupiny CON. Toto rozšíření bylo způsobeno zpomalením šíření depolarizační vlny v remodelovaném myokardu. Výsledky analýz poskytují důkazy o změnách v EKG parametrech souvisejících s myokardiální fibrózou u potkanů, což může mít praktický význam pro další využití DOCA/salt modelu ve výzkumu myokardiální remodelace.

---

*Podpořeno projektem MUNI/A/1343/2022.*

### **Vliv časně sociální izolace na chování a genovou expresi sigma 1 receptoru u samců a samic laboratorního potkana**

*Rafčíková J., Nádeníček J., Dziedzinská R., Sýkorová S., Rejtar V, Zeman T., Bartáková A., Nováková M., Šerý O., Stračina T.*

*Fyziologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno; Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR, v. v. i., Brno; Ústav biochemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno*

Absence sociálních vztahů se řadí k rizikovým faktorům rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, které jsou asociovány s vysokou mortalitou. Časná sociální izolace navíc ovlivňuje vyrávání centrálního nervového systému, a proto může mít vliv na projevy chování i na řízení autonomních funkcí organismu. Cílem této práce bylo zjistit, zda časná sociální izolace u potkanů ovlivní jejich chování, expresi vybraných genů a zda mezi danými parametry existují mezipohlavní rozdíly. Do experimentu bylo zařazeno 10 samců a 10 samic potkana kmene Wistar ve věku 3 týdnů, rozdělených do dvou skupin: izolovaně ustájení jedinci (I, n=5) umístění v chovných nádobách samostatně a bez přímého zrakového kontaktu s okolními zvířaty; kontrolní skupina (S, n=5) tvořena jedinci ustájenými v sociálních skupinách. Po 13 týdnech podstoupila zvířata standardizované behaviorální testy pro hodnocení lokomoce a prvků anxiózního a depresivního chování. Poté byly odebrány vzorky ze srdce (síně, levá komora) a mozku (hippocampus) pro hodnocení relativní exprese genu sigma 1 receptoru. Data byla následně statisticky zpracována. U testu nuceného plavání hodnotící depresivní chování došlo k signifikantnímu nárůstu doby trvání pasivity u sociálně izolovaných samic (ve srovnání se skupinově ustájenými jedinci stejného pohlaví), zatímco u samců nedošlo k signifikantním rozdílům mezi skupinami. Opačná situace byla zaznamenána u testu na vyvýšeném křížovém bludišti. V něm samci skupiny I trávili signifikantně méně času v otevřeném rameni a více času v uzavřeném rameni v porovnání se samci skupiny S. U samic v tomto testu nebyly zjištěny žádné rozdíly mezi skupinami. Tyto výsledky poukazují na zvýšený výskyt prvků depresivního chování u sociálně izolovaných samic a prvků anxiózního chování u sociálně izolovaných samců. Při hodnocení relativní exprese genu sigma 1 receptoru nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi testovanými skupinami I a S u ani jednoho pohlaví. Nicméně, u samic byla zjištěna významná pozitivní korelace mezi expresí sigma 1 receptoru a dobou aktivního pohybu při testu nuceného plavání, zatímco negativní korelace byla pozorována mezi expresí sigma 1 receptoru a dobou trvání pasivity při této zkoušce. Pro bližší pochopení role sigma 1 receptoru v hippocampu v souvislosti s časnou sociální izolací a vývojem depresivního chování bude nezbytné provést další výzkumné studie.

---

*Podpořeno projektem MUNI/A/1343/2022.*