ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Magdalena Křížová

Školitel: PharmDr. Vokřál Ivan, Ph.D.

Název diplomové práce: Studium toxicity nově vyvíjených anthelmintik

Jedním z problémů současné veterinární medicíny je častý výskyt onemocnění způsobených parazitickými helminty. Léčba se často spoléhá pouze na použití aktuálně dostupných léčiv, u kterých nicméně dochází po určité době k rozvoji rezistence. Momentálně dostupná léčiva již v terapii často nestačí, a proto je důležitý neustálý výzkum a vývoj nových látek. Kromě vhodného mechanismu účinku a prokázání účinnosti proti helmintům, kteří jsou již na současná léčiva rezistentní, je během vývoje důležité myslet i na bezpečnost daných látek pro hostitelský organismus. Proto je jednou z důležitých fází vývoje nových léčiv také prokázání jejich bezpečnosti. K tomu se využívá studium toxicity, při kterém se využívají metody *in vitro*, *ex vivo* a i metody *in vivo*, které jsou stále nenahraditelnou součástí těchto studií.

Tato diplomová práce se zabývá právě studiem toxicity u dvou nově syntetizovaných látek OMK207 a OMK211, u kterých již byla prokázána účinnost proti nematodám. K tomuto testování byl zvolen jak model *ex vivo*, kde byly využity ultratenké myší jaterní řezy, tak i model *in vivo*, kdy byly testované látky podány myším kmene ICR pro stanovení LD50. V rámci *ex vivo* testování na jaterních řezech byly látky testovány do koncentrace 100 μM, což byl limit rozpustnosti. Hodnocení toxicity probíhalo pomocí měření hladiny ATP v řezech. Ani u jedné z testovaných látek nebyl prokázán statisticky významný vliv na životnost těchto řezů. Během *in vivo* testování bylo testováno, zda hodnota LD50 pro naše látky překračuje 2000 mg/kg ž. h. Zároveň byl během 14 dnů od podání sledován vliv těchto látek na chování a hmotnost jedinců, z důvodu možných projevů patologických změn. Jelikož všichni jedinci po podání látek přežili, hodnota LD50 u obou látek je vyšší než 2000 mg/kg ž. h., což je proti některým v současnosti používaným léčivům i několikanásobně vyšší. Pokud jde o chování myší po podání látek v prvních dnech byly pozorovány projevy apatie, ta však postupně u všech testovaných jedinců odezněla. U látky OMK207 došlo navíc u dvou jedinců k nekróze špičky ocasu, jiné známky patologie pozorovány nebyly. U jednoho jedince byly u látky OMK211 histologickou analýzou

zjištěny změny buněk ledvin, avšak bez potvrzené příčinné souvislosti s léčivem. V rámci provedených testů nebyla prokázána vysoká toxicita ani jedné z látek a obě látky se zdají být bezpečné pro další testovaní u cílového hostitelského organismu.