

Abstrakt

Úvod: Metabolickou dráhou cytochromů P-450 vznikají z kyseliny arachidonové dvě hlavní skupiny produktů: epoxyeikosatrienové kyseliny (EETs) a 19 a 20-hydroxyeikosatetraenové kyseliny (19- a 20- HETE). Tyto metabolity hrají důležitou roli v regulaci krevního tlaku, zánětlivých reakcích organismu, regulaci vylučování sodíku a dalších důležitých fyziologických procesech.

Hypotéza: Naše studie byly založeny na hypotéze, že abnormality v produkci a zároveň funkci těchto metabolitů vznikající cestou cytochromu P450, významným způsobem přispívají k patofyziologii angiotenzin II-dependentní formy hypertenze.

Cíl: Zjistit, zda zvýšením koncentrací těchto metabolitů v ledvinné tkáni dosáhneme příznivého účinku výši krevního tlaku u ANG II – dependentního potkaního modelu hypertenze.

Metodika: K navýšení koncentrace EETs jsme zvolili dvojí přístup. V první části experimentu jsme podávali inhibitor solubilní epoxidové hydrolázy cAUCB (cis-4-[4-(3-adamantan-1-yl-ureido)cyclohexyloxy]benzoová kyselina, 26 mg.l⁻¹ v pitné vodě), enzymu zodpovědného za inaktivaci biologicky aktivních forem EETs. V druhé části experimentu jsme použili syntetický EETs analog EET-A (sodium 2-(Z-(13-(3-pentyl)ureido)-tridec-8-enamido) malonát) v dávce 10 mg.kg⁻¹ v pitné vodě. Pro zvýšení renální koncentrace 20-HETE jsme použili fenofibrát (Lipanthyl 265M) v dávce 3,2 g.kg⁻¹ diety.

Výsledky: Léčba sEH i analogem EET-A zmírnila rozvoj maligní hypertenze u našich potkaních modelů, nicméně zřejmě hlavně díky oslabení vazokonstrikční osy RAAS a aktivaci té vazodilatační. Léčba fenofibrátem také skutečně významně oslabovala rozvoj maligní hypertenze, nicméně jsme u těchto zvířat nenaměřili zvýšenou koncentraci 20-HETE, ačkoliv jsme u nich v souladu s literaturou pozorovali aktivaci CYP4A enzymu (zodpovědný za tvorbu 20-HETE u potkanů). Zdá se, že hlavní mechanismus snížení krevního tlaku byl v této části především spojen s interakcí fenofibrátu přímo s genem pro renin Ren2, čímž byla utlumena prohypertenzní osa RAAS.

Závěr: Potvrdili jsme naši hypotézu, že intrarenální nedostatek EETs významně přispívá k patofyziologii angiotenzin II-dependentní formy hypertenze u našich potkaních modelů.