

Abstrakt

Plicní cévní řečiště se odlišuje od systémového reakcí na hypoxii. Akutní hypoxie způsobuje vazokonstrikci (HPV), která je nezbytná pro udržení optimálního pO_2 v organismu, chronická hypoxie plicní hypertenzi (HPH) a pokud je organismus vystaven hypoxii kolem porodu (perinatální hypoxie), tak navodí dlouhodobé změny ve vlastnostech plicních cév, které zvyšují náchylnost k plicní hypertenzi v dospělosti. Při reakci hladkých svalových buněk plicních arterií (PASMCs) na hypoxii dochází k depolarizaci membrány inhibicí napětově řízených draselných (Kv) kanálů. Mezi nimi mají KCNQ (Kv7) kanály důležité elektrofyziologické vlastnosti, které naznačují jejich klíčovou roli v reakci na hypoxii.

Specifický blokátor KCNQ kanálů linopirdin navozuje reaktivitu izolovaných plic perfundovaných sodným roztokem na akutní hypoxii (priming), ale sám o sobě bez předchozího primingu nezpůsobuje vazokonstrikci, působí tedy na plicní cévy podobně jako akutní ventilační hypoxie. Navíc potencuje HPV a tím brání zvětšení HPV nespecifickým Kv blokátorem 4-aminopyridinem. Zdá se tedy, že pro HPV má inhibice KCNQ kanálů klíčovou roli.

U potkanů vystavených 3-5 denní hypoxii (normobarická komora, FiO_2 0,1) jsme zkoumali vlastnosti plicního cévního řečiště pomocí závislosti perfúzního tlaku na zvyšujícím průtoku (P/Q křivky). U hypoxických potkanů, na rozdíl od kontrol, linopirdin nezpůsobuje vazokonstrikci. Ztráta vazokonstrikční odpovědi na linopirdin byla doprovázena snížením exprese mRNA Kv7.4 kanálů, množství Kv7.4 proteinu nebylo ovlivněno. Naproti tomu specifický KCNQ aktivátor flupirtin dilatoval pouze plicní cévy z hypoxických potkanů, nikoliv z normoxických. Navíc podávání flupirtinu (30 mg/kg/den) v průběhu expozice hypoxii zabránilo zvýšení plicní cévní rezistence a normalizovalo odpověď na akutní hypoxii. Naše výsledky ukazují na downregulaci Kv7.4 kanálů v průběhu časně fáze rozvoje HPH a možnost ovlivnění rozvoje HPH podáváním KCNQ aktivátoru flupirtinu.

Změny navozené perinatální hypoxií (2 týdny v normobarické komoře, FiO_2 0,12) jsou více vyjádřené u samic. Dospělé perinatálně hypoxické samice mají vyšší plicní cévní rezistenci a větší reaktivitu na KCl. U perinatálně hypoxických potkanů obou pohlaví je větší citlivost plicních cév na linopirdin. KCNQ kanály se podílí na vazokonstrikční odpovědi na KCl u samic nezávisle na expozici perinatální hypoxii, ale u samců pouze po expozici hypoxii v perinatálním období. Aktivita KCNQ kanálů se tedy podílí na odlišné reaktivitě perinatálně hypoxických plicních cév a je odpovědná i za pohlavní rozdíly.