

Úloha lipidů a reaktivních forem kyslíku v kardioprotektivním mechanismu chronické hypoxie

Kardiovaskulární choroby, zejména ischemická choroba srdeční je jednou z nejčastějších příčin morbidity a mortality ve vyspělých zemích. Jednou z možností, jak chránit srdce před ischemicko-reperfúzním poškozením je adaptace organismů na hypoxické podmínky spojené s vysokou nadmořskou výškou. Dlouhodobá adaptace na chronickou hypoxii zvyšuje srdeční odolnost vůči akutnímu ischemicko-reperfúznímu poškození, což se projevuje zlepšením obnovy kontraktility srdce, zmenšením velikosti infarktu myokardu a snížením počtu a závažnosti srdečních arytmií.

Adaptace organismů na chronickou hypoxii je spojená se zvýšeným oxidačním stresem. Je známo, že v podmínkách akutní ischemie a reperfúze má oxidační stres škodlivé účinky na myokard, ale reaktivní formy kyslíku (ROS) tvořené v průběhu adaptace na chronickou hypoxii se naopak podílejí na indukci kardioprotekce. Výsledky naší studie ukázaly, že adaptace na chronickou hypoxii vede ke zvýšení aktivity i exprese manganové superoxiddismutázy (MnSOD) v srdečních mitochondriích potkana. Důkazem, že ve zvýšené regulaci tohoto enzymu jsou klíčové ROS, byly výsledky experimentu s antioxidantem N-acetylcysteinem (NAC), který redukoval jak zvýšenou aktivitu, tak i expresi MnSOD vyvolanou adaptací na chronickou hypoxii.

Důležitou strukturní složkou buněčných membrán, zajišťující řadu životně důležitých procesů jsou lipidy, které jsou též významným cílem ROS. Naše studie ukázala zvýšenou hladinu konjugovaných dienů (primární metabolické meziprodukty lipoperoxidací) v srdci po dietě obohacené rybími oleji, což je v souladu s vyšší citlivostí n-3 polynenasycených mastných kyselin k oxidačnímu stresu. Zvýšená hladina konjugovaných dienů v srdci potkanů, kterým byla podávána dieta obohacená rybími oleji, koresponduje s nálezem většího infarktu myokardu u této skupiny zvířat. Na druhé straně, ale stejná skupina vykazovala nižší incidenci a vážnost komorových arytmií.

Ukázali jsme, že adaptace na chronickou hypoxii zvyšuje oxidační stres, který je spojený s indukcí endogenní kardioprotekce. Aktivace mitochondriální MnSOD a proteinkinázy C (PKC) delta paralelně se zvýšenou produkcí ROS negativně koreluje se snížením velikosti infarktu myokardu. Potlačení těchto efektů antioxidantem NAC, naznačuje důležitou roli ROS-dependentní signální dráhy v mechanismu kardioprotekce chronické hypoxie. Z práce vyplývá, že jak lipidová dieta, tak chronická hypoxie vedou ke změnám ve složení mastných kyselin sérových a srdečních lipidů. Tyto změny ovlivňují kardioprotektivní adaptační odpovědi myokardu spojené se signální dráhou zahrnující ROS a PKC.