

## **Úloha remodelace membránových fosfolipidů, oxidativního stresu a PKC- $\delta$ v kardioprotektivním účinku chronické hypoxie.**

*Úvod:* Kardiovaskulární choroby jsou nejčastější příčinou morbidity a mortality v rozvinutých zemích světa, proto se se řada experimentálních a klinických studií zabývá otázkou jak zvýšit toleranci myokardu k ischemicko/reperfúznímu (I/R) poškození. Předkládaná rigorózní práce se zabývá studiem mechanismů podílejících se na indukci endogenní kardioprotekce po adaptaci na intermitentní výškovou (IHA) hypoxii a vlivem diety obohacené tuky s různým zastoupením mastných kyselin (MK). Zaměřili jsme se na změny ve složení lipidů séra a srdečních buněk, expresi proteinkinázy C (PKC)  $\delta$  a  $\epsilon$ , na markery oxidačního stresu a aktivitu antioxidantních enzymů v myokardu. Studovali jsme také roli reaktivních forem kyslíku (ROS) v kardioprotektivním účinku IHA hypoxie s použitím antioxidantu N-acetylcysteinu (NAC).

*Metodika:* Experimenty byly prováděny na dospělých samcích potkana kmene Wistar. IHA hypoxie byla navozena v barokomoře, nadmořská výška 7000 m, 8 h denně, 5 dní v týdnu, 25 expozií. Zvířatům byla podávána standardní dieta a v dietním pokusu dieta obohacená 10% sádla (saturované - SFA a mononenasycené MUFA), 10% kukuřičného oleje (n-6 polynenasycené MK, PUFA) a 10% rybího oleje (n-3 PUFA). NAC byl aplikován subkutánně v dávce 100 mg/kg před expozií hypoxii.

*Výsledky:* Adaptace na IHA hypoxii snížila koncentraci difosfatidylglycerolu (fosfolipid vnitřní mitochondriální membrány), snížila podíl n-6 PUFA ve prospěch n-3 PUFA a zvýšila index nenасыcenosti v levé (LV) i pravé (RV) komoře myokardu. IHA hypoxie snížila velikost infarktu myokardu, zvýšila hladinu ROS a zvýšila expresi PKC  $\delta$ . Podání antioxidantu NAC tyto efekty eliminovalo. Poměr n-6/n-3 PUFA v sérových a srdečních lipidech koreloval s tímto poměrem v podávané dietě. V srdečních triacylglycerolech a fosfolipidech byla kyselina arachidonová (20:4n-6) a linolová (18:2n-6) nahrazena kyselinou dokosahexaenovou (22:6n-3) u diety s rybím olejem. N-3 dieta zvýšila hladinu produktů lipoperoxidace (konjugované dieny) v srdci. Adaptace na IHA dále snížila poměr n-6/n-3 PUFA v lipidech krevního séra a v LV myokardu u všech dietních skupin a stimulovala aktivitu katalázy u PUFA diet. Podávání diety o různém zastoupení MK mělo vliv jak na velikost infarktu myokardu (IM), tak na počet a závažnost I/R arytmií. Co se týče normoxické kontroly, po n-6 dietě byla velikost IM menší ve srovnání s n-3 dietou. IHA hypoxie snížila velikost IM u zvířat s SFA a n-3 dietou, ale neměla již vliv na velikost IM u n-6 diety. Naopak n-3 dieta měla benefiční vliv na I/R arytmiie, které snížila u normoxické kontroly a prakticky je odstranila po adaptaci na IHA hypoxii. Expresí PKC  $\delta$  byla v negativní korelaci s velikostí IM jak u kontroly, tak po adaptaci na chronickou hypoxii.

*Závěr:* Naše výsledky naznačují, že k protektivnímu účinku adaptace na IHA hypoxii může přispívat snížení podílu aerobního ve prospěch anaerobního metabolismu, zvýšení podílu protektivních n-3 PUFA v sérových a membránových fosfolipidech. Potvrdili jsme, že v protektivním mechanismu se jako důležité signální molekuly uplatňují ROS a PKC  $\delta$ . Dieta s různým zastoupením MK ovlivňuje velikost IM mechanismem, ve kterém také významnou roli hraje PKC  $\delta$ . Dieta obohacená rybím olejem má jednoznačně největší antiarytmický efekt.