

ABSTRAKT

Hypoxická plicní vazokonstrikce (HPV) je fyziologickým mechanismem, který zajišťuje optimální okysličování krve v plicích. Dlouhodobá hypoxie však způsobuje vznik hypoxické plicní hypertenze (HPH). Na patogenezi HPH se podílí poškození cév reaktivními sloučeninami kyslíku (ROS). Oxidační stres může způsobit rozpáření NO syntázy a následnou produkci superoxidu místo NO.

Vazokonstrikce plicních cév je umožněna zvýšením intracelulární koncentrace Ca^{2+} v hladkých svalových buňkách v cévní stěně. Cévní tonus je však možno regulovat i beze změn koncentrace Ca^{2+} , a to změnami senzitivity hladkých svalových buněk k vápníku. Zvýšení senzitivity k Ca^{2+} se uplatňuje při HPV i v patogenezi HPH. Tato práce se zaměřuje na tři mechanismy, které by mohly ovlivnit zvýšenou senzitivitu k vápníku při HPV a HPH: (1) inhibice Rho kináz, (2) snaha o spřažení NO syntázy a (3) vazodilatační účinek inhibitorů tyrosinkináz.

Indukce plicní hypertenze byla provedena umístěním laboratorních potkanů do normobarické hypoxické komory (10% O_2) nebo kombinací hypoxie a blokády receptoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru.

(1) Vliv akutní a chronické inhibice Rho kináz fasudilem byl studován na závislosti perfuzního tlaku na průtoku (P/Q) v izolovaných perfundovaných plicích. Akutní inhibice Rho kináz u zvířat s HPH snížila bazální tonus plicních cév. Chronická inhibice Rho kináz během hypoxie podle tohoto modelu snížila vzestup plicní cévní rezistence.

(2) Vliv exogenního podání tetrahydrobiopterinu (BH₄, kofaktor NO syntázy) byl studován na izolovaných perfundovaných plicích, izolovaných plicních cévách a na koncentraci NO ve vydechovaném vzduchu u živých zvířat. Podání BH₄ mělo vazodilatační účinek, který byl vyšší u kontrolních než u hypoxických zvířat. BH₄ zvýšil koncentraci NO ve vydechovaném vzduchu. Tyto účinky mohou být zablokovány inhibitory NO syntázy.

(3) Inhibitory tyrosinkináz (imatinib, nilotinib, sorafenib) měly silné vazodilatační účinkyna normální i hypertenzní izolované plicnice. Na jejich efektu se podílí aktivace fosfatázy lehkého řetězce myozinu (snížení senzitivity k vápníku). Akutní podání imatinibu snížilo tlak v pravé komoře bez velkého vlivu na systémový tlak u živých potkanů s plicní hypertenzí.

Zvýšená senzitivita k vápníku při chronické hypoxii může být ovlivněna Rho kinázovými a tyrosinkinázovými inhibitory. Obě tyto skupiny látek mají silné plicní vazodilatační účinky. Podání BH₄ zvyšuje produkci NO. Příčinou menšího účinku u hypoxických zvířat může být rozpáření NO syntázy při chronické hypoxii. Zhoršení produkce NO při chronické hypoxii se také může podílet na vzestupu kalciové senzitivity.

Regulace senzitivity hladkých svalových buněk k intracelulární koncentraci vápníku je důležitým mechanismem v regulaci vaskulárního tonu.