

# Přispívá nedostatek EETs nebo 20-HETE k vysokému tlaku potkanů?

Jíchová Š.<sup>1,2</sup>, Kopkan L.<sup>1</sup>, Husková Z.<sup>1</sup>, Červenka L.<sup>1,2</sup>

1 - 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha  
2 - Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha

## Úvod a cíl

**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. 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.

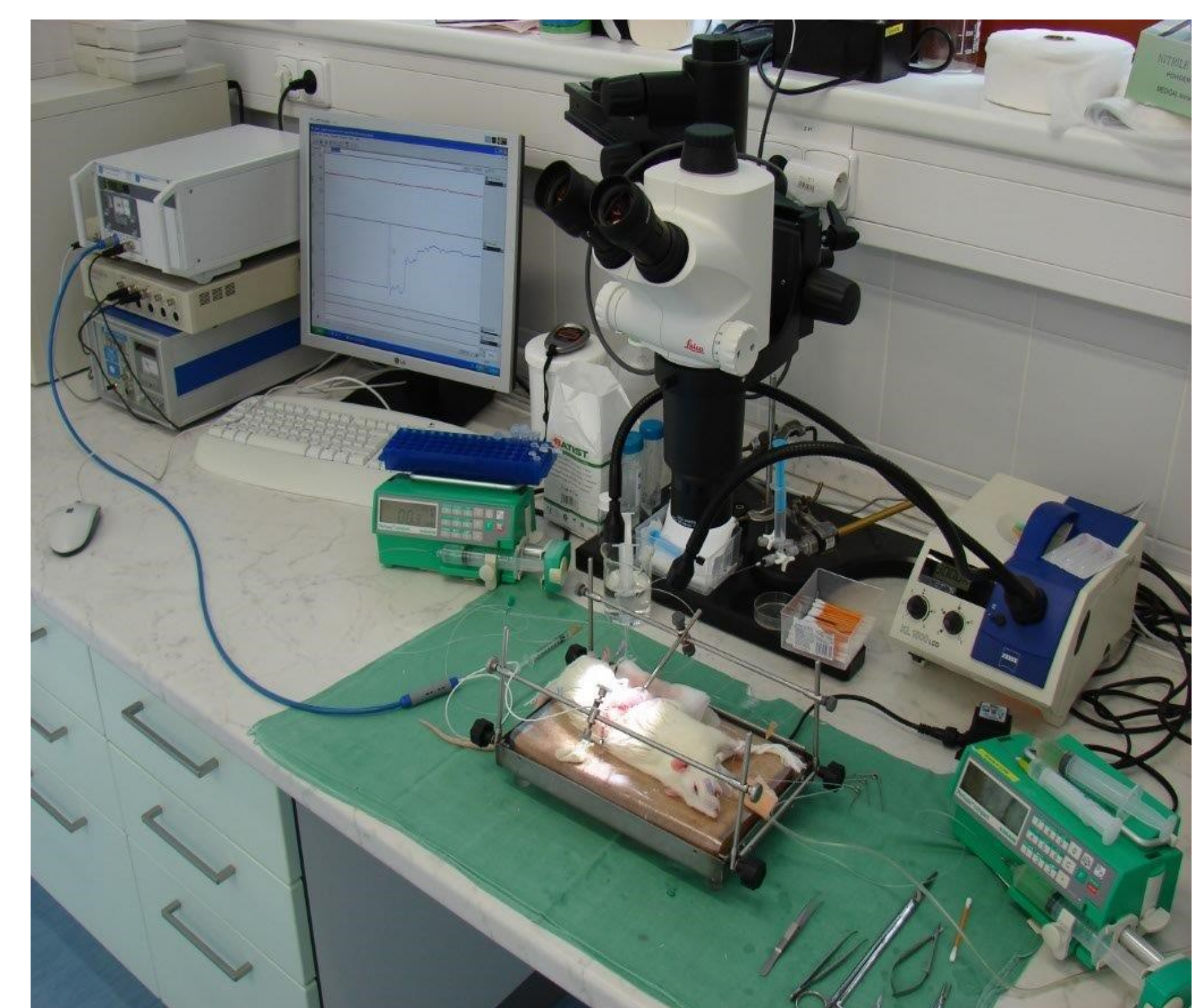
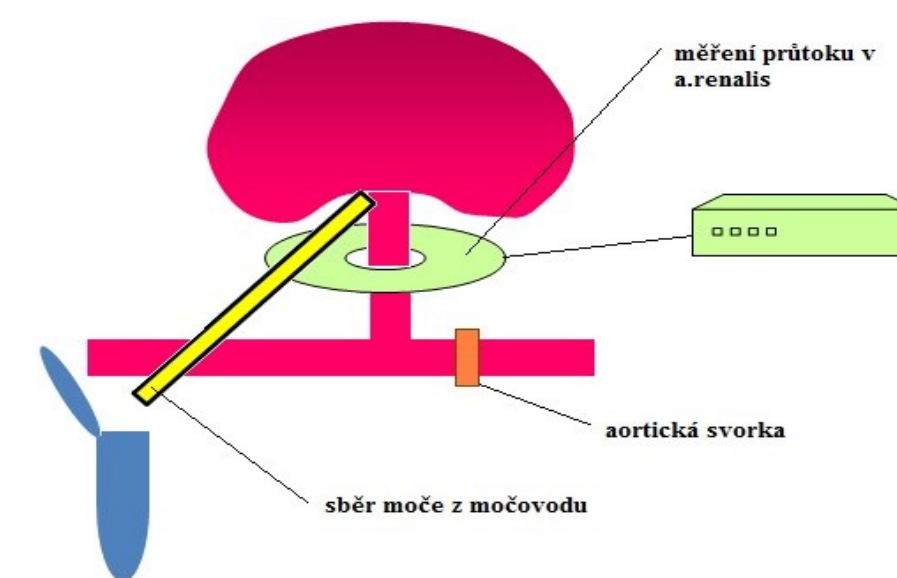
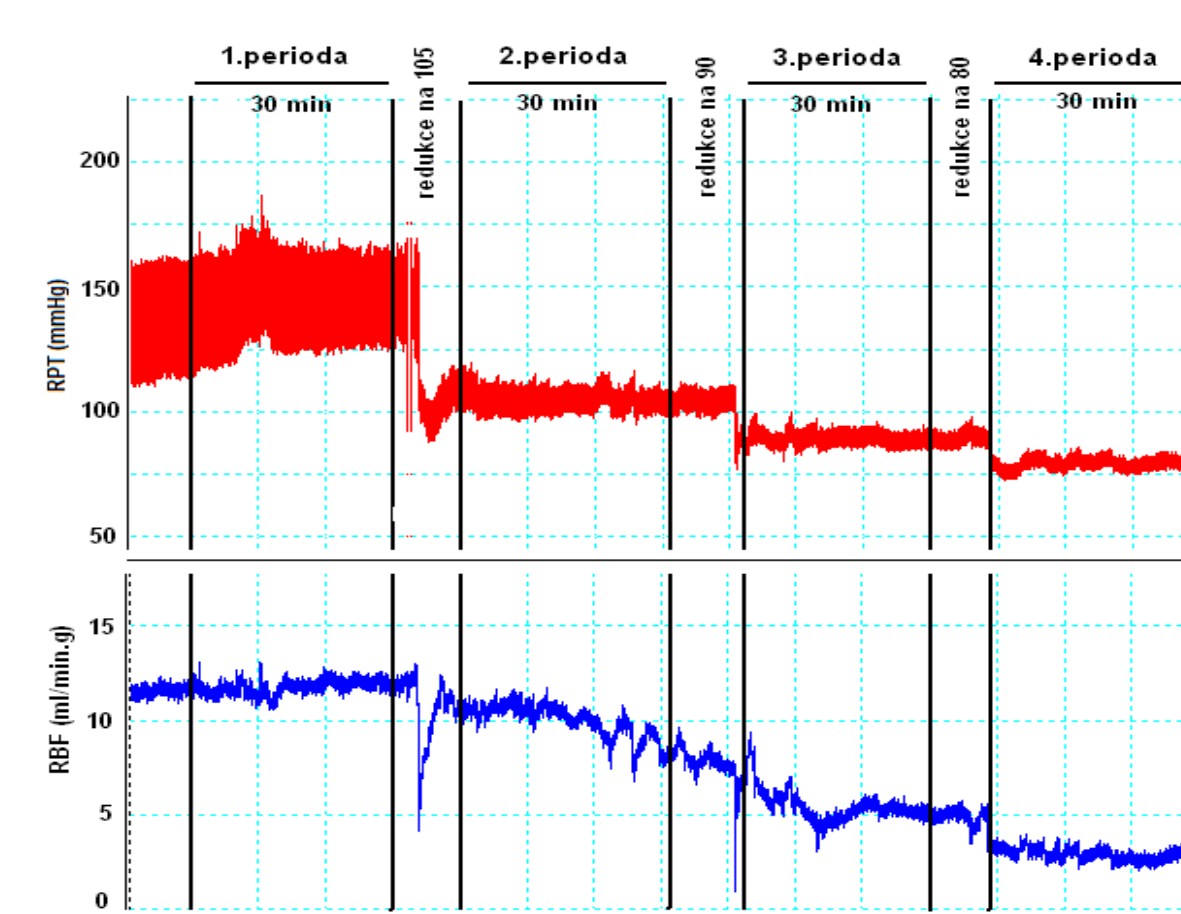
**Materiál a metody:** navýšení koncentrace EETs jsme zvolili dvojí přístup. V první části experimentu jsme podávali inhibitor solubilní epoxidové hydrolázy cAUCB (cis-4-[4-(3-adamantan-1-yl-ureido)cyclohexyloxy]benzoová kyselina, 26 mg.l<sup>-1</sup> v pitné vodě), enzymu zodpovědného za inaktivaci 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<sup>-1</sup> v pitné vodě. Pro zvýšení renální koncentrace 20-HETE jsme použili fenofibrát (Lipanthyl 265M) v dávce 3,2 g.kg<sup>-1</sup> diety.

### Inhibice solubilní epoxidové hydrolázy:

Během akutního renálního pokusu v celkové anestezii byly potkanům stanoveny bazální hodnoty středního arteriální tlaku, průtoku krve ledvinou a odebírány vzorky moči a krve na stanovení hodnot glomerulární filtrace, vylučování sodíku a množství vyloučené moči. Po postoperační ekvilibraci (90min) byly měřeny 4 clearančové periody po 30 min, během nichž byl potkanovi postupně snižován tlak pomocí aortální svorky na 105 mmHg, 90 mmHg a 80 mmHg.

Bazální hodnoty	normotenzní	normotenzní + cAUCB	hypertenzní	hypertenzní + cAUCB
tělesná hmotnost (g)	327 ± 10	332 ± 9	340 ± 11	345 ± 12
MAP (mmHg)	110 ± 3	113 ± 2	149 ± 3@	123 ± 3*
GFR (ml.min <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> )	1,61 ± 0,17	1,83 ± 0,19	1,93 ± 0,27	1,85 ± 0,14
RBF (ml.min <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> )	6,18 ± 0,22	5,91 ± 0,45	7,42 ± 0,62	7,39 ± 0,61
U <sub>Na</sub> V (μmol.min <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> )	1,09 ± 0,37	0,98 ± 0,35	1,75 ± 0,36	0,54 ± 0,09*
FE <sub>Na</sub> (%)	0,91 ± 0,26	0,84 ± 0,22	1,27 ± 0,26	0,49 ± 0,08*
diuréza (μl.min <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> )	11,86 ± 2,94	9,98 ± 2,65	18,42 ± 2,42*	9,12 ± 1,49

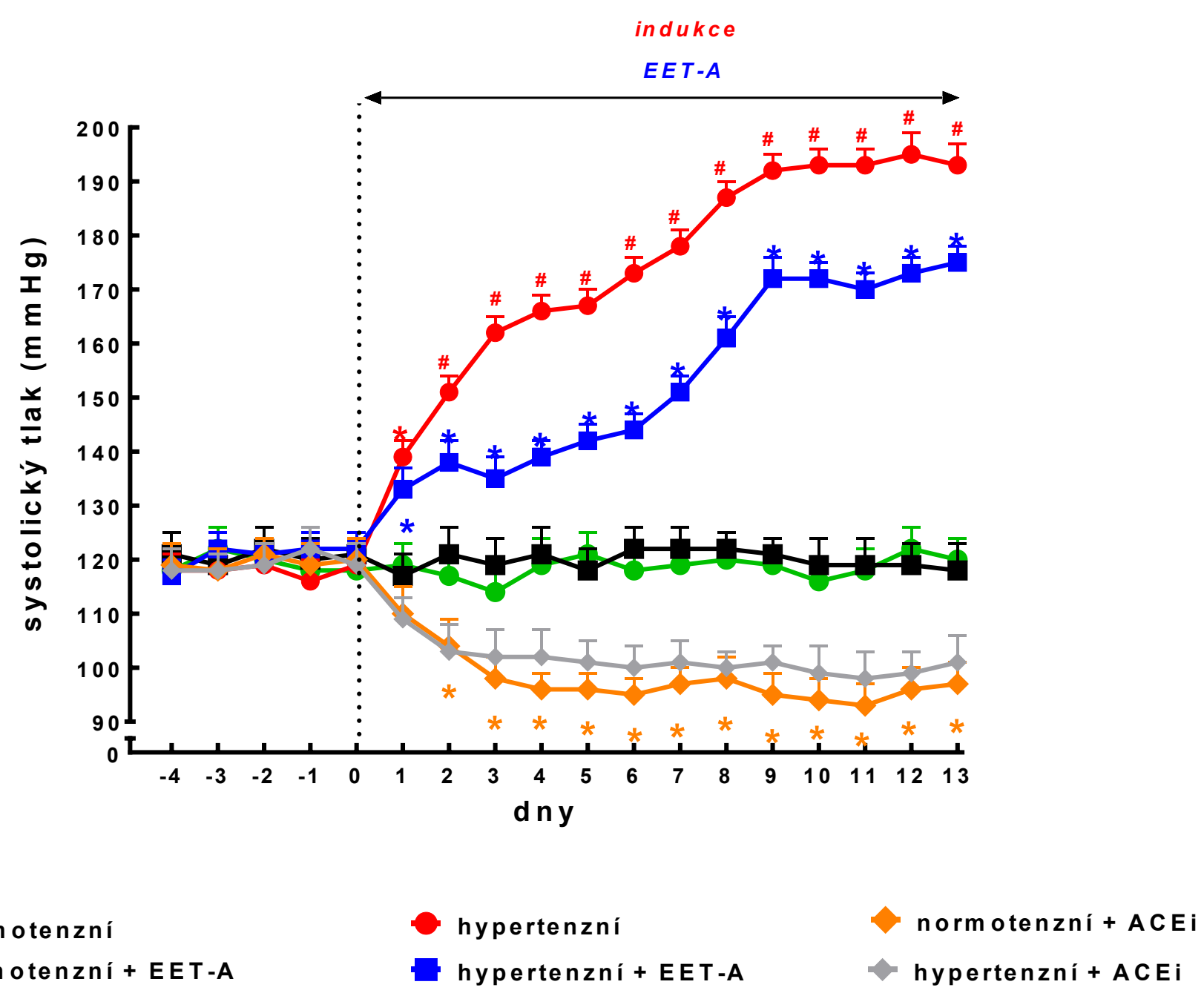
\* p < 0,05 vs. HanSD, @ p < 0,05 vs. všechny skupiny



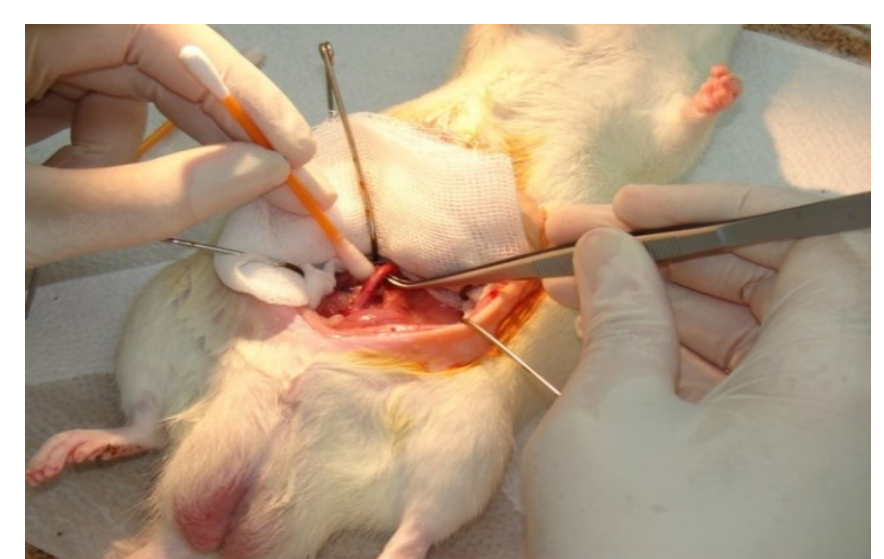
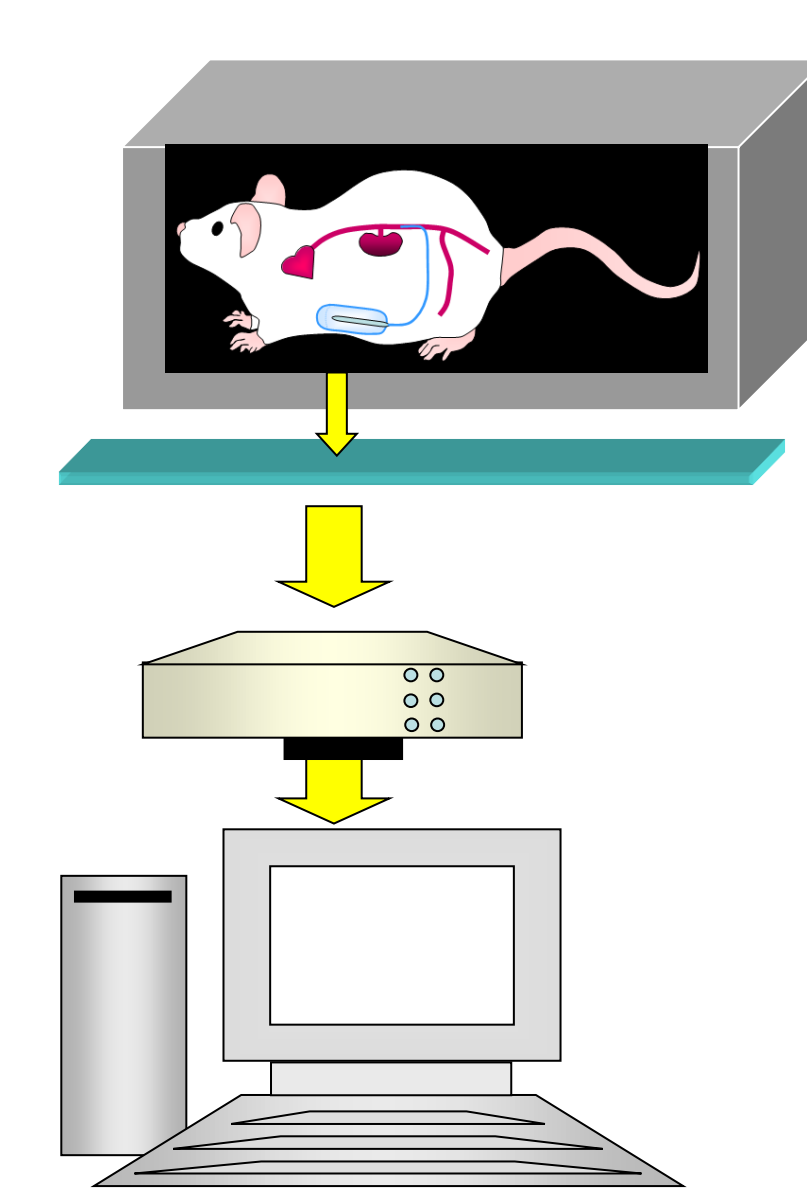
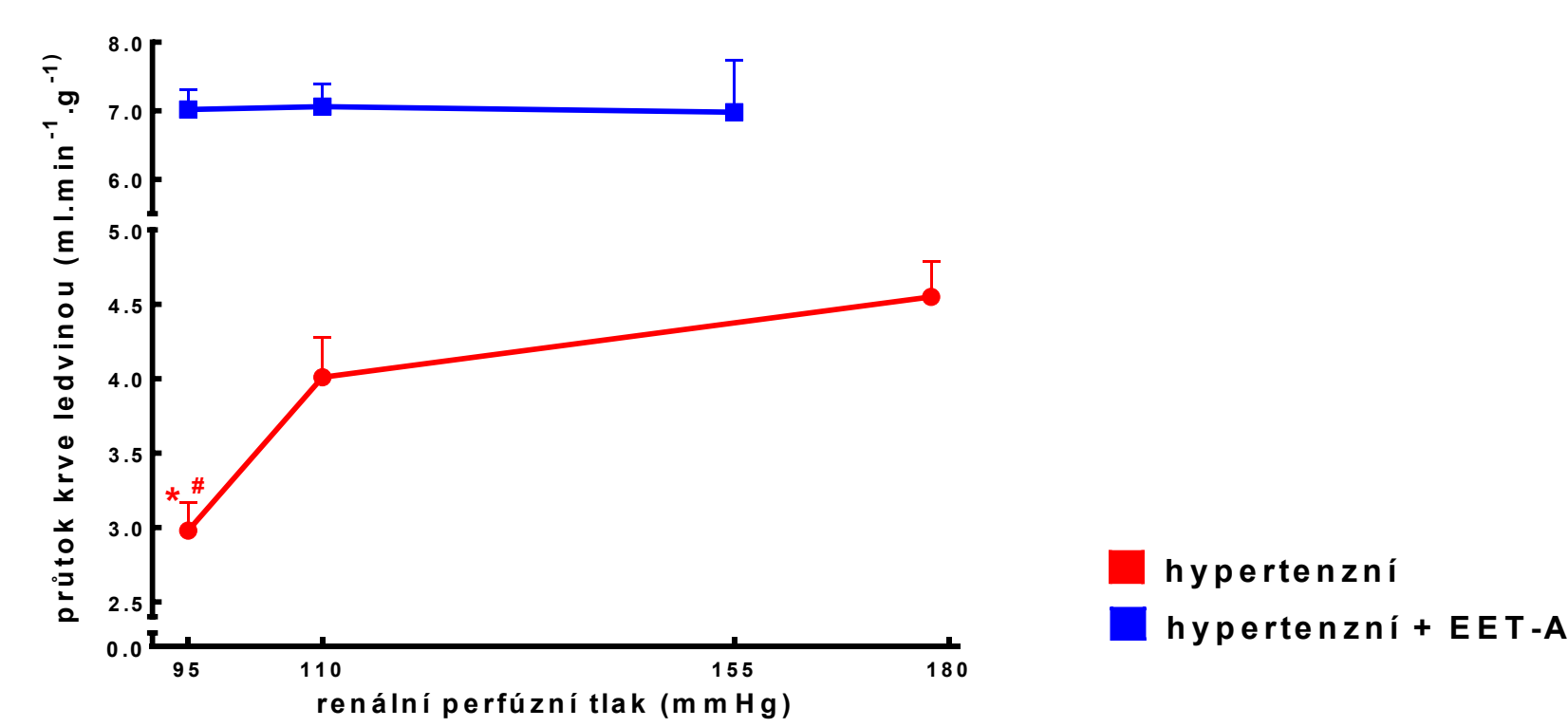
### Podávání syntetického analogu EETs:

Během akutního renálního pokusu v celkové anestezii byly potkanům opět stanoveny bazální hodnoty středního arteriální tlaku, průtoku krve ledvinou a odebírány vzorky moči a krve na stanovení hodnot glomerulární filtrace, vylučování sodíku a množství vyloučené moči. Po postoperační ekvilibraci (90min) byly měřeny 3 clearančové periody po 30 min, během nichž byl potkanovi postupně snižován tlak pomocí aortální svorky na 110 mmHg a 95 mmHg. Navíc jsme u zvířat kontinuálně sledovali rozvoj hypertenze pomocí telemetrických sond.

\* p < 0,05 vs. normotenzní skupina, # p < 0,05 vs. všechny skupiny

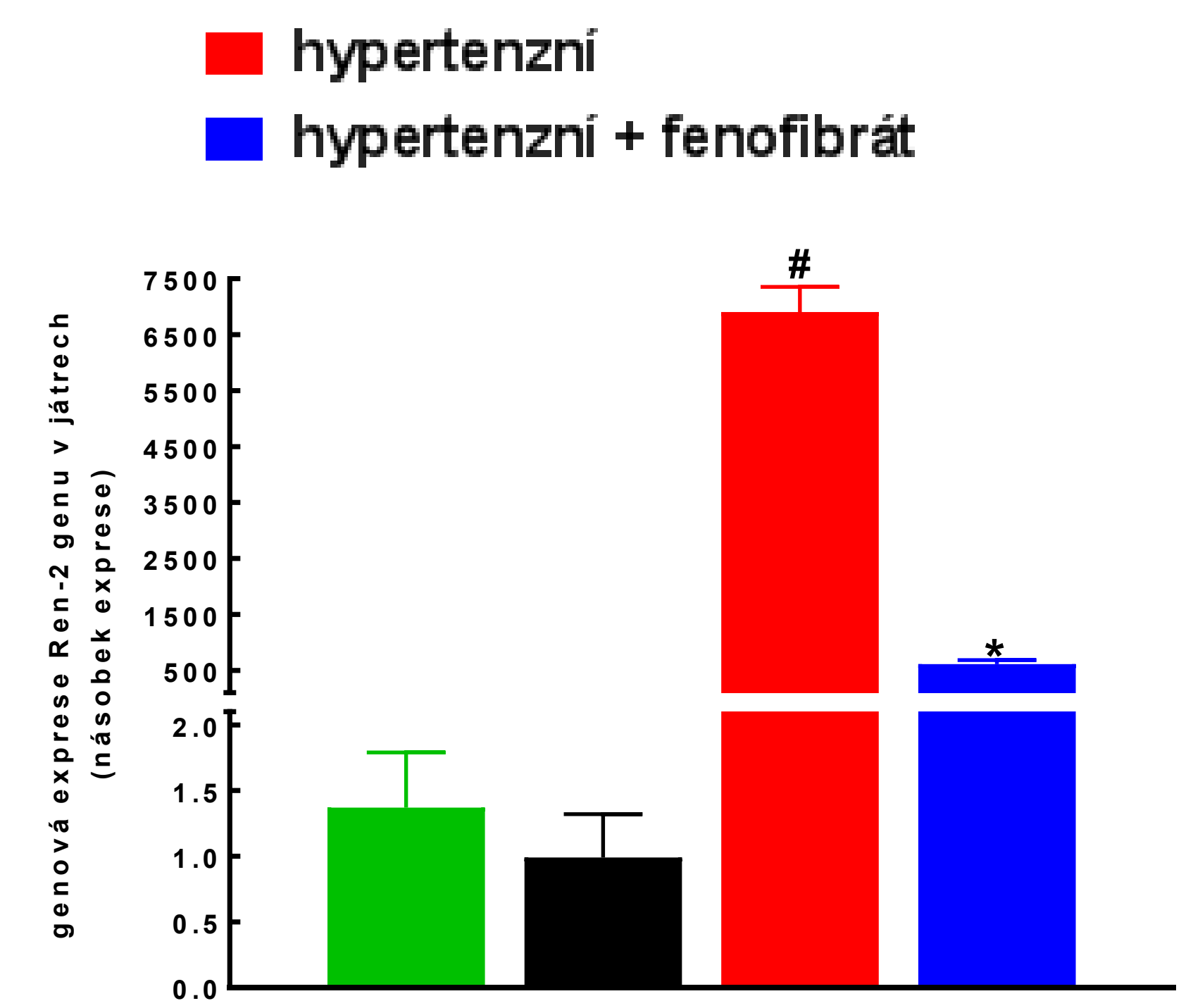
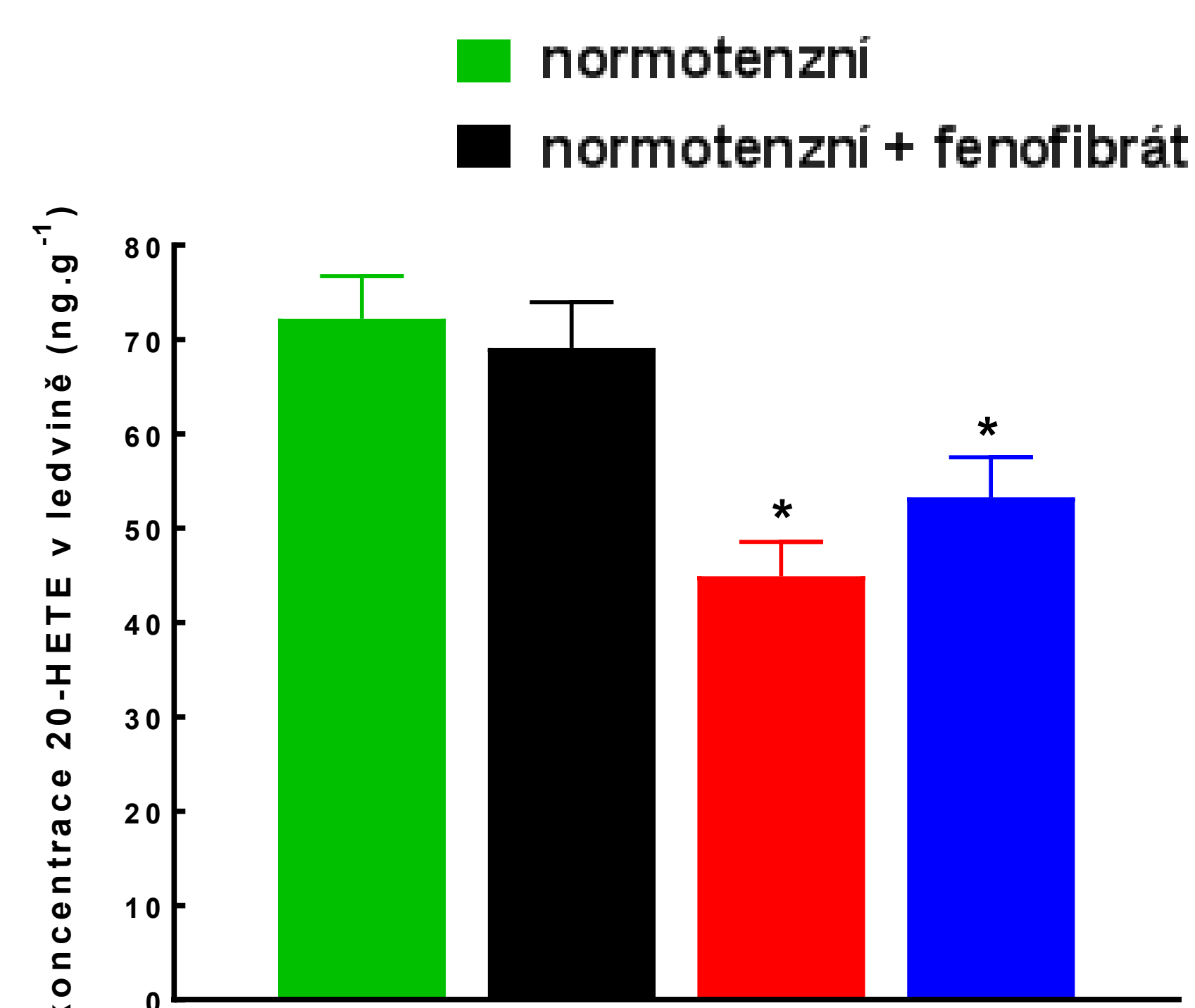
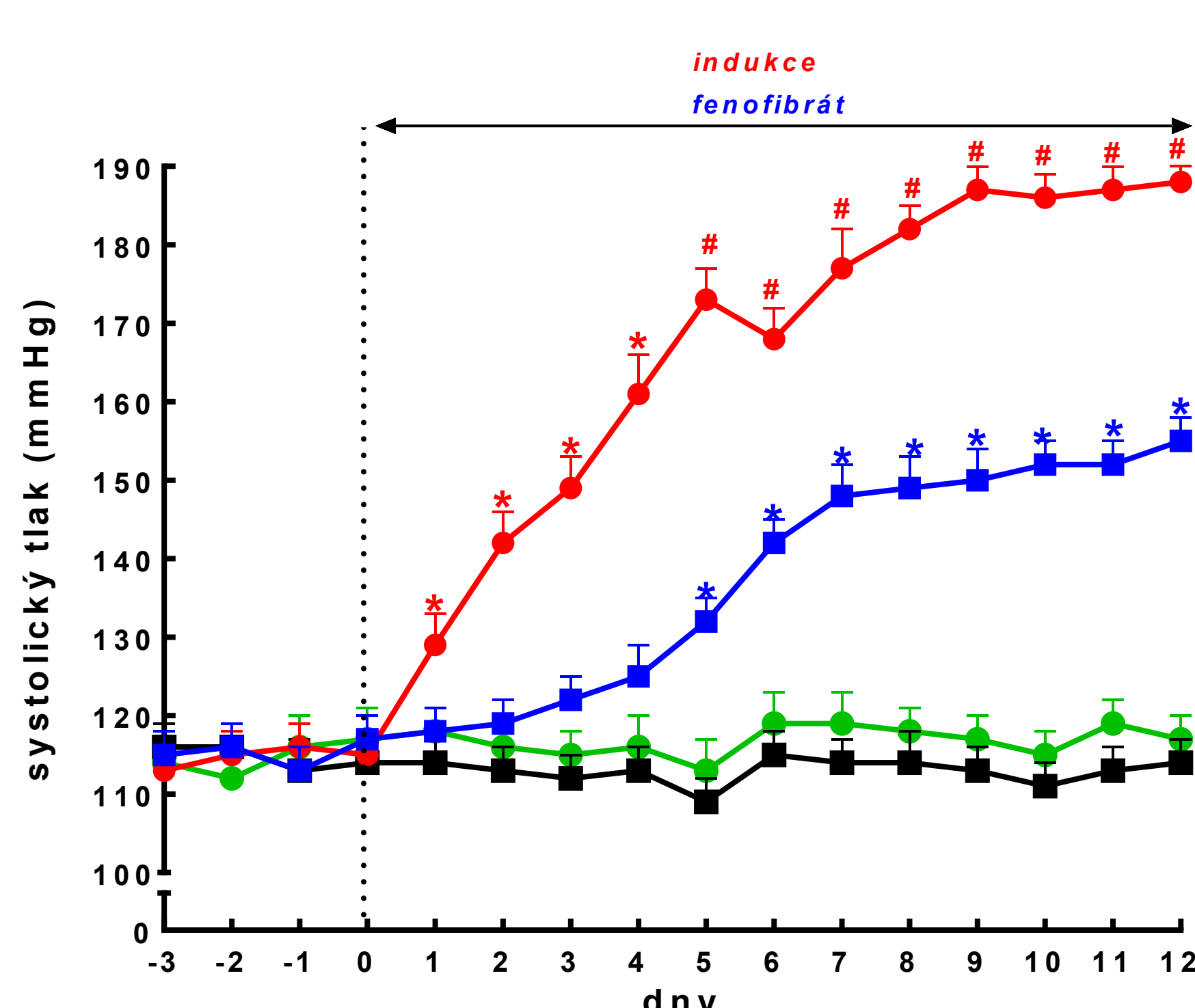


bazální hodnoty	normotenzní	normotenzní + EET-A	hypertenzní	hypertenzní + EET-A
MAP (mmHg)	114 ± 3	115 ± 4	179 ± 3*	156 ± 4*#
GFR (ml.min <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> )	1,22 ± 0,25	1,16 ± 0,19	1,06 ± 0,28	1,17 ± 0,22
RBF (ml.min <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> )	7,81 ± 0,54	8,04 ± 0,47	4,89 ± 0,24*	7,02 ± 0,61
U <sub>Na</sub> V (μmol.min <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> )	0,76 ± 0,27	0,79 ± 0,26	1,19 ± 0,28	1,07 ± 0,24
diuréza (μl.min <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> )	8,92 ± 0,71	9,22 ± 0,61	16,18 ± 2,61*	16,02 ± 2,12*



### Podávání fenofibrátu:

Stejný protokol jak akutního renálního pokusu (redukce tlaku na 100 mmHg a 90 mmHg). V oddělené sérii měření průběhu hypertenze opět pomocí telemetrických sond.



\* p < 0,05 vs. normotenzní skupina, # p < 0,05 vs. všechny skupiny

## Závěr:

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