

Garķežu acilkarnitīnu nozīme sirds išēmijas-reperfūzijas bojājuma attīstībā

*Kristīne Voļska, Jānis Kūka, Marina Makrečka-Kūka,
Marta Alonso Garcia-Mauriño¹, Maija Dambrova*

*Latvijas Organiskās sintēzes institūts, Farmaceitiskās farmakoloģijas laboratorija
¹ Madrides Komplutenses Universitāte, Farmācijas fakultāte, Spānija*

Ievads. Sirds šūnās galvenais enerģijas avots ir garķežu taukskābes (TS). Akūtas išēmijas gadījumā sirdī var uzkrāties garķežu TS un to metabolīti acilkoenzīmi A (acil-KoA) un acilkarnitīni (AK) un ietekmēt šūnu enerģijas metabolismu, samazinot šūnu izdzīvošanu stresa apstākļos.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Pētīt garķežu TS metabolītu izraisīto bojājumu sirds išēmijas-reperfūzijas (I-R) modelī un izolētos mitohondrijos. Pētījumā izmantoja *Wistar* žurku tēviņus. AK un acil-KoA koncentrāciju noteica sirds audos un mitohondrijos. Langendorfa modelī noteica TS un to metabolītu uzkrāšanos I-R laikā un ietekmi uz infarkta izmēru. AK daudzuma palielināšanai sirdis perfuzēja ar 2 μM palmitoilkarnitīnu (PK), bet, lai samazinātu AK sirds audos, žurkām 14 dienas vadīja metil-γ-butirotetainu. Mitohondriju frakcijās noteica PK uzkrāšanos. Mitohondriju funkciju novērtēšanai veica skābekļa patēriņa mērījumus.

Rezultāti. Miokarda išēmiskās zonas mitohondrijos TS metabolītu daudzums bija būtiski palielināts. Ar plūsmas citometriju sadalot no sirds išēmiskās zonas izolētos mitohondrijus, tika noteikts, ka bojāto mitohondriju populācija saturēja divas reizes vairāk nemetabolizētu TS un to metabolītu nekā veselie mitohondriji. TS metabolītu profila analīze ar UPLC-MS-MS parādīja, ka garķežu AK (850 nmol/g sirds audu), bet ne acil-KoA (11 nmol/g sirds audu), uzkrājas tādā koncentrācijā, kas izraisa mitohondriju bojājumu. AK uzkrāšanās starpmembrānu telpā izraisīja oksidatīvās fosforilācijas kavēšanu sirds mitohondrijos un sekojošu mitohondriju membrānas hiperpolarizāciju, kas stimulēja reaktīvo skābekļa savienojumu veidošanos. Sirdis, kuras pirms oklūzijas perfuzēja ar 2 μM PK, AK daudzums palielinājās divas reizes vairāk un infarkta izmērs bija par 33% lielāks kā kontroles grupā. Farmakoloģiska AK daudzuma samazināšana ar metil-γ-butirotetainu samazināja infarkta izmēru par 44%, salīdzinot ar kontroli.

Secinājumi. Garķežu AK akumulējas sirds mitohondrijos išēmijas laikā un izraisa mitohondriju funkciju traucējumus, kavējot oksidatīvo fosforilāciju, kā arī palielina I-R izraisīto sirds audu bojājumu. Garķežu AK daudzuma farmakoloģiska samazināšana var tikt izmantota sirds-asinsvadu saslimšanu ārstēšanā un profilaksē.

Pētījums veikts ar RSU zinātniskā projekta RSU ZP 09/2013 "Uz mitohondrijiem mērķētu vielu un to maisījumu aktivitātes izvērtēšana mitohondriju bojājumu ex vivo modelī" un Erasmus programmas atbalstu.