10. Streszczenie w języku polskim

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęściej występujących schorzeń układu krążenia. Szacuje się, iż problem ten może dotyczyć nawet połowy ludzkiej populacji. Przewlekłe przeciążenie ciśnieniowe w szczególności negatywnie wpływa na mięsień sercowy, powodując jego hipertrofię. W warunkach fizjologicznych mięsień sercowy zużywa głównie długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (LCFA; 70-80%), a w mniejszym stopniu glukozę (20-30%). Wyniki badań wskazują, iż nadciśnienie powoduje zmianę preferencji metabolicznych mięśnia sercowego na korzyść glukozy z jednoczesnym zmniejszeniem oksydacji LCFA. Ponadto wykazano, że stopień obniżenia oksydacji LCFA koreluje z wielkością hipertrofii lewej komory i prawdopodobnie powoduje zmniejszenie wydolności mięśnia sercowego w przebiegu nadciśnienia.

Właściwości konopi siewnych znane były już w starożytności. Wykorzystywano je m.in. w leczeniu bezsenności, drgawek, depresji, a także jako środki znieczulające, przeciwbólowe oraz stymulujące apetyt. Odkrycie w 1964 roku delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC) jako substancji odpowiedzialnej za farmakologiczne efekty marihuany spowodowało wzrost zainteresowania możliwością włączenia kannabinoidów do terapii różnych chorób. Przeprowadzone eksperymenty dowiodły, że istnieje endogenny układu kannabinoidowy (ECS). Struktura tego układu jest podobna do innych systemów sygnałowych organizmu, a w jej skład wchodzą: ligandy (np. anandamid (AEA)), receptory kannabinoidowe typu I i II oraz enzymy zaangażowane w syntezę, wychwyt i degradację endokannabinoidów. Pomimo iż fizjologicznie ECS nie wykazuje istotnego wpływu na regulację układu krążenia, to sytuacja ta ulega zmianie w warunkach patologicznych. W licznych badaniach wykazano, że zarówno u ludzi, jak i u szczurów z nadciśnieniem obserwuje się podwyższenie osoczowego poziomu AEA, co może świadczyć o udziale ECS w tej jednostce chorobowej. Niezwykle interesującym wydaje się fakt, iż zablokowanie aktywności enzymu odpowiedzialnego za rozkład AEA, hydrolazy amidów kwasów tłuszczowych (FAAH), redukuje ciśnienie krwi u szczurów z nadciśnieniem tętniczym do poziomu obserwowanego u osobników normotensyjnych. Pomimo wielu doniesień opisujących rolę endokannabinoidów w regulacji metabolizmu energetycznego, do dnia dzisiejszego brak jest danych opisujących wpływ tych związków na metabolizm serca. W związku z powyższym celem niniejszej rozprawy było określenie roli

endokannabinoidów w metabolizmie serca w warunkach hipertensji na przykładzie modelu nadciśnienia wtórnego DOCA-salt.

W niniejszych badaniach wykazano, iż w wyniku nadciśnienia w lewej komorze mięśnia sercowego doszło do zmniejszenia utleniania LCFA (oksydacja kwasu palmitynowego: -40,5% vs grupa kontrolna) i jednoczesnego wzmożenia przemian glikolitycznych (glikogen: -44,1%, ekspresja dehydrogenazy pirogronianowej PDH: +30,1% vs grupa kontrolna). Zaobserwowano, iż oksydacja kwasu palmitynowego w miokardium szczurów z nadciśnieniem tętniczym poddanych przewlekłej aktywacji ECS była obniżona w tym samym stopniu co w grupie hipertensyjnej (-40,2% vs grupa normotensyjna). Ponadto zauważono, że przewlekła inhibicja FAAH u szczurów z nadciśnieniem tętniczym spowodowała zmiany w całkowitej (FAT/CD36: -18,7%, FATP1: +14,4% vs grupa kontrolna) oraz błonowej (FAT/CD36: +26,3%, FATP1: -12,8% vs grupa kontrolna) ekspresji transporterów kwasów tłuszczowych w lewej komorze serca. Co więcej, stwierdzono iż przewlekła aktywacja ECS zmniejsza tempo hydrolizy triacyloglicerolu (TAG) do frakcji diacyloglicerolu (DAG) w lewej komorze mięśnia sercowego. Świadczy o tym nasilenie wewnątrzkomórkowej akumulacji TAG (+21,9% vs grupa kontrolna) wraz z równoczesnym obniżeniem puli DAG (-20,2% vs grupa kontrolna) i obniżeniem ekspresji lipazy triacyloglicerolowej adipocytów (ATGL: -19,6% vs grupa kontrolna) odpowiedzialnej za konwersję TAG w DAG. Dodatkowo zauważono, iż przewlekłe podawanie URB597 szczurom z nadciśnieniem doprowadziło do zwiększenia błonowej ekspresji głównych transporterów glukozy (GLUT1: +29,2%, GLUT4: +28,5% vs grupa kontrolna) i następczego przywrócenia puli glikogenu wewnątrzsercowego (+47,3% vs grupa z nadciśnieniem tętniczym). Pomimo zauważonej kompensacji, stwierdzono, podobnie jak w grupie z nadciśnieniem tętniczym, nasilenie procesów glikolitycznych (ekspresja PDH: +31,1% vs grupa kontrolna). Jednocześnie zaobserwowany został wzrost ekspresji enzymu katalizującego pierwszy etap cyklu Krebsa, syntazy cytrynianowej (+21,2% vs grupa kontrolna), co świadczy o tym, iż przewlekła inhibicja FAAH może nasilać wytwarzanie energii w mięśniu sercowym w nadciśnieniu.

Uzyskane wyniki dowodzą, że przewlekła aktywacja ECS w warunkach nadciśnienia tętniczego wpływa pozytywnie na metabolizm glukozy, ale nie LCFA w lewej komorze mięśnia sercowego.