

Stresové proteiny Hsp60 a Hsp70 u kardiologických pacientů*

Karolína Jankovičová*, Manuela Kudlová*, Martina Koláčková*,
Pavel Kuneš*** Ctirad Andrys*, Jiří Mandák**, Vladimír Lonský**, Jan Krejsek*

*Ústav klinické imunologie a alergologie,

**Kardiologická klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Hradec Králové, Česká republika

Jankovičová K*, Kudlová M*, Koláčková M*, Kuneš P*** Andrys C*, Mandák J**, Lonský V**, Krejsek J* (*Ústav klinické imunologie a alergologie, **Kardiologická klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika). **Stresové proteiny Hsp60 a Hsp70 u kardiologických pacientů.** *Cor Vasa* 2007;49(10):356–361.

Cíl: Sledovat sérové koncentrace Hsp60 a Hsp70 v průběhu operace a následných pooperačních dnech u kardiologických pacientů operovaných s použitím kardiopulmonálního bypassu (CPB) a bez jeho použití.

Metodika: Bylo sledováno 34 pacientů, kterým byl proveden koronární bypass. Pacienti podstoupili buď konvenční myokardiální revaskularizaci s použitím kardiopulmonálního bypassu nebo byli operováni na bijícím srdci. Obě dvě skupiny se od sebe významně nelišily věkem, pohlavím, počtem anastomóz a ejekční frakcí. Vzorky žilní krve byly odebrány pacientům v pěti časových intervalech: při úvodu do anestezie, po ukončení operace, první, třetí a sedmý pooperační den. Koncentrace Hsp60 a Hsp70 byly stanoveny komerčně dostupnými kity ELISA.

Výsledky: Koncentrace Hsp60 se nelišila mezi pacienty operovanými s CPB a bez CPB s výjimkou sedmého dne, kdy byla koncentrace sérového Hsp60 u pacientů operovaných na bijícím srdci významně nižší v porovnání s ostatními odběry ($p < 0,0151$). Koncentrace Hsp70 se u pacientů operovaných s CPB a bez CPB významně lišila bezprostředně po ukončení operačního výkonu, kdy u pacientů operovaných s CPB docházelo k výraznému nárůstu sérového Hsp70 v porovnání s pacienty operovanými na bijícím srdci ($p < 0,0259$).

Závěry: Studie prokázala zvýšené sérové koncentrace Hsp70 u kardiologických pacientů operovaných s použitím CPB ve srovnání s pacienty operovanými na bijícím srdci, což naznačuje větší ischemicko-reperfuční poškození při tomto typu operace.

Klíčová slova: Kardiologická operace – Hsp60 – Hsp70 – CPB (kardiopulmonální bypass)

Jankovičová K*, Kudlová M*, Koláčková M*, Kuneš P*** Andrys C*, Mandák J**, Lonský V**, Krejsek J* (*Institute of Clinical Immunology and Allergology, **Department of Cardiac Surgery, Charles University in Prague, Medical School and University Hospital at Hradec Králové, Hradec Králové, Czech Republic). **Heat shock proteins Hsp60 and Hsp70 in cardiac surgical patients.** *Cor Vasa* 2007;49(10):356–361.

Background/Aims: To study the perioperative and postoperative serum levels of heat shock proteins Hsp60 and Hsp70 in cardiac surgical patients operated with or without cardiopulmonary bypass (CPB).

Methods: Thirty-four patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) were operated either with or without the use of CPB. The subgroups did not differ in age, sex, number of anastomoses, and ejection fraction. Samples of venous blood were taken at five intervals: at the induction to anesthesia, upon completion of surgery and on postoperative days 1, 3, and 7. Hsp60 and Hsp70 levels were detected by commercially available ELISA kits.

Results: Hsp60 levels did not differ between patients with or without CPB. Hsp60 levels were significantly decreased in patients operated without CPB on postoperative day 7 ($p < 0.0151$). The dynamics of Hsp70 was different between the subgroups with and without CPB. We found significantly increased levels of Hsp70 upon completion of surgery in patients operated with CPB ($p < 0.0259$).

Conclusion: The study demonstrated increased Hsp70 levels in cardiac surgical patients undergoing CABG using CPB compared with patients operated on the beating heart. This finding is in accordance with more profound ischemia-reperfusion injury in patients operated with the use of CPB.

Key words: Cardiac surgery – Hsp60 – Hsp70 – CPB (cardiopulmonary bypass)

Adresa: Mgr. Karolína Jankovičová, PhD., Ústav klinické imunologie a alergologie, UK v Praze, LF a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, Česká republika, e-mail: jankovicovak@lfhk.cuni.cz

*Práce byla provedena s podporou MŠMT ČR, VZ č. MSM 0021620812 a MZd ČR, IGA č. NR/9090-4.

Použité zkratky

CPB	mimotělní oběh
HSE	heat shock element
HSF	heat shock transcription factor
Hsp	stresový protein
TNF- α	tumor-nekrotizující faktor α

ÚVOD

Kardiologické operace představují náročný výkon, který je i přes velké pokroky v této oblasti mnohdy spojen s řadou pooperačních komplikací. Ty mohou souviset s aktivací nespecifických složek imunitního systému a rozvojem syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS). SIRS bývá spojen se systémem oxidativním stresem, při němž dochází k tvorbě reaktivních kyslíkových forem (ROS) poškozujících buněčnou strukturu a tvořících další škodlivé metabolity.^(12,16) Volné kyslíkové radikály jsou považovány za jednu z nejvýznamnějších poškozujících složek při kardiologickém výkonu.^(20,31) V buňkách myokardu, a také v buněčných elementech jiných tělních soustav včetně soustavy imunitní, však existují nebo jsou indukovatelné některé adaptační mechanismy, které jsou schopny ochránit buňky před nežádoucími účinky ischemie a reperfuze. V této souvislosti jsou uváděny jako jedny z nejdůležitějších stresových proteinů (Hsp). Některé studie se soustředí na pochopení jejich role v kardioprotekci.^(9,26,27,28)

Hsp jsou multigenní rodinou proteinů s molekulovou hmotností v rozmezí 10–150 kDa a výskytem ve všech důležitých buněčných organelách.⁽¹⁾ Jejich název vyplývá z historických souvislostí, kdy byla v roce 1962 u drosofil popsaná reakce na tepelný šok tvorbou zduřelých míst na chromosomech izolovaných z buněk slinných žláz.⁽¹¹⁾ Jednalo se o vazbu transkripčních faktorů na specifická místa genů hsp.⁽¹²⁾ Hsp jsou indukovány nejen zvýšenou teplotou, ale také řadou dalších stimulů jako je působení virů, různých chemikálií, těžkých kovů, steroidních hormonů, dále mechanickým stresem, anoxií a vystavením volným radikálům.^(6,11,12) Hsp patří k evolučně starým proteinům vyskytujícím se u prokaryot, eukaryot včetně rostlin, a napříč různými druhy jsou strukturně velmi konzervativní.⁽¹¹⁾ Některé Hsp jsou exprimovány konstitutivně, jiné jsou přísně inducibilní.⁽¹¹⁾ Stresová regulace exprese Hsp probíhá zejména na úrovni transkripce. Na specifické sekvence v promotorové oblasti genů hsp zvané HSE (heat shock element) se vážou aktivované specifické transkripční faktory HSF (heat shock transcription factor) a spouští transkripci genů hsp.^(1,18) Funkce proteinů Hsp jsou velice rozmanité a daly by se shrnout pojmem udržení normálních buněčných funkcí, buněčné homeostázy. Nejčastěji bývá uváděna jejich funkce molekulárních „chaperonů“, tedy proteinů, které jsou schopny ovlivňovat terciární a kvartérní strukturu ostatních proteinů.^(1,7) Dále je uváděna řada funkcí, mezi něž patří například inhibice apoptózy, regulace buněčného cyklu, ochrana cytoskeletu a další.^(1,12)

Největší pozornost je v souvislosti s onemocněním srdce a oběhové soustavy u Hsp věnována rodinám

Hsp70 a Hsp60. Hsp70, nazývaný též mortalin, vykazuje různé subcelulární lokalizace, avšak dominantně je přítomen v mitochondriích. Zde je zodpovědný za transport proteinů dovnitř organel a jeho činnost závisí na ATP.⁽⁹⁾ Hsp70 dále odpovídá za sestavování proteinů i multimerních proteinových komplexů jak v cytosolu, tak v mitochondriích a degradaci proteinů.⁽²⁵⁾ Má také rozmanité funkce související s buněčnou proliferací a neoplastickou transformací.⁽⁹⁾ Jeho inhibice indukce smrti buněk.⁽¹²⁾ Současný výzkum se zaměřuje též na jeho protektivní funkce a možné terapeutické využití proti působení poškozujícího buněčného stresu.⁽⁹⁾

Hsp60 se nachází hlavně v mitochondriích, ale jsou popsány změny v intracelulární lokalizaci, exprese na buněčném povrchu a jeho uvolňování z mrtvých či umírajících buněk.⁽¹¹⁾ Hsp60 je silně závislý na svém cochaperonu Hsp10, který se k němu váže a ovlivňuje jeho vazebné vlastnosti a ATPázovou aktivitu.^(9,25) Hsp60 funguje jako hlavní mitochondriální molekulární chaperon a je zodpovědný za transport mitochondriálních proteinů kódovaných jadernou DNA dovnitř mitochondrií.^(1,9,29) Účastní se sestavování a degradace proteinů a též translokaci organel.⁽¹²⁾ Extracelulární Hsp60, stejně jako Hsp70, aktivuje přirozenou imunitu CD14-de-pendentním způsobem.⁽⁴⁾

Kardiologické zákroky jsou v současnosti prováděny dvěma odlišnými způsoby. Buď jde o operaci na srdci, které je vyřazeno z činnosti a jeho funkci přebírá podpůrné zařízení (technika využívající CPB-cardiopulmonary bypass, „on-pump“ surgery), a nebo jde o novější přístup – operaci na bijícím srdci („off-pump“ surgery).⁽⁸⁾ Kardiologické operace bez použití CPB jsou považovány za méně rizikové ve smyslu rozvoje syndromu systémové zánětlivé odpovědi.⁽²⁾

Cílem této práce je sledovat změny koncentrace Hsp60 a Hsp70 v séru u pacientů během kardiologického zákroku a krátce po něm. V souvislosti s odlišnými technikami vedení operace je naším cílem též sledovat, zda se operace s mimotělním oběhem a operace na bijícím srdci pojí s odlišnou expresí a uvolněním Hsp.

MATERIÁL A METODY

Soubor pacientů

Bylo sledováno 34 pacientů (26 mužů a 8 žen), kterým byl poprvé proveden koronární bypass. Studie byla schválena Etickou komisí Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Od každého účastníka studie byl obdržen informovaný souhlas. Pacienti prodělali buď konvenční myokardiální revaskularizaci s použitím CPB ($n = 17$, průměrný věk $70,53 \pm 7,05$ let) nebo byli operováni na bijícím srdci ($n = 17$, průměrný věk $66,41 \pm 10,12$ let). Obě dvě skupiny se od sebe významně nelišily věkem, pohlavím, počtem anastomóz a ejekčních frakcí. Medián ejekční frakce u nemocných operovaných s CPB byl 0,65. Totožná hodnota ejekční frakce byla i u nemocných operovaných bez použití CPB. V obou skupinách nemocných byl totožný počet provedených anastomóz (medián 2,0). Operační postupy a postupy vedení CPB byly obdobné pro všechny

pacienty. Pooperační péče byla zajišťována na jednotce intenzivní péče kardiochirurgické kliniky, ze které byli pacienti v závislosti na zdravotním stavu překládáni na standardní oddělení. Podrobný popis operace včetně CPB je uveden v naší publikaci Kunese a spol.⁽¹⁰⁾

Odběr vzorků

Vzorky žilní krve byly odebírány pacientům v pěti časových intervalech: při úvodu do anestezie (vzorek 1), po ukončení operace (vzorek 2), první pooperační den (vzorek 3), třetí pooperační den (vzorek 4) a sedmý pooperační den (vzorek 5).

Laboratorní zpracování

Žilní krev byla odebírána do odběrových zkumavek firmy Saarestedt (Německo). Po koagulaci a centrifugaci bylo sérum rozděleno do alikvotů a zamraženo při -40°C . Vzorky byly zmrazeny a rozmrazeny pouze jednou. Koncentrace Hsp60 a Hsp70 byly stanoveny komerčně dostupnými kity ELISA (Elisa Stressgen Bioreagents, Německo) a hodnoceny spektrofotometricky při 450 nm.

Statistické hodnocení

Změny ve sledovaných parametrech a rozdíly mezi skupinami byly vyhodnoceny dvoucestnou analýzou variance pro opakované měření a následným Fisherovým testem pro mnohonásobná porovnání. Dynamika změn je vyjádřena jako průměrné hodnoty dosažené v jednotlivých odběrech. Všechny testy byly prováděny při $\alpha = 0,05$. Statistické hodnocení bylo provedeno pomocí statistického softwaru Statistica 5.5 (StatSoft, USA).

VÝSLEDKY

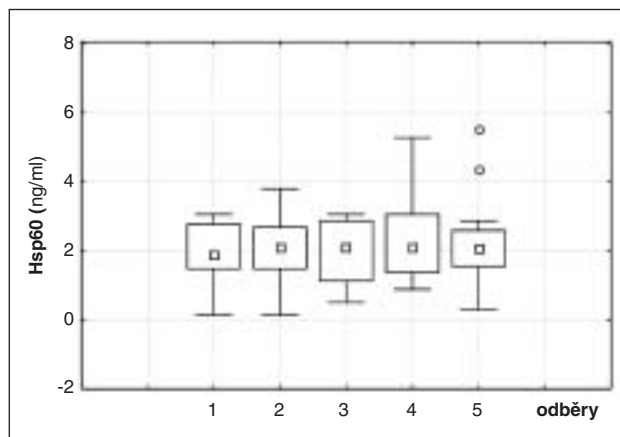
Výsledky stanovení sérové koncentrace Hsp60 u pacientů operovaných s použitím CPB jsou znázorněny na *obrázku 1*. Koncentrace Hsp60 se pohybovaly v rozmezí 0,15–12,85 ng/ml a nevykazovaly statisticky významné změny v průběhu operace a následných sedmi pooperačních dnů.

U pacientů operovaných na bijícím srdci se sérové koncentrace Hsp60 pohybovaly mezi 0,15–23,25 ng/ml, jak je znázorněno na *obrázku 2*. Změny v koncentraci byly opět shledány statisticky bezvýznamné s výjimkou posledního odběru – sedmý pooperační den, kdy byla koncentrace sérového Hsp60 významně nižší v porovnání s ostatními odběry ($p < 0,0151$).

Porovnáním dynamiky sérového Hsp60 u obou dvou skupin pacientů jsme neodhalili žádné významné rozdíly mezi skupinou pacientů operovaných s použitím CPB a skupinou pacientů operovaných na bijícím srdci ($p = 0,56$), výsledky nejsou uvedeny.

Stanovení koncentrace sérového Hsp70 u pacientů operovaných s použitím CPB přineslo následující výsledky: koncentrace Hsp70 se pohybovaly mezi 0,24–10,64 ng/ml a statisticky významný nárůst byl prokázán bezprostředně po skončení operace ($p < 0,0001$). Průměrné hodnoty sérového Hsp70 u pacientů s CPB v perioperačním a pooperačním období jsou zachyceny na *obrázku 3*.

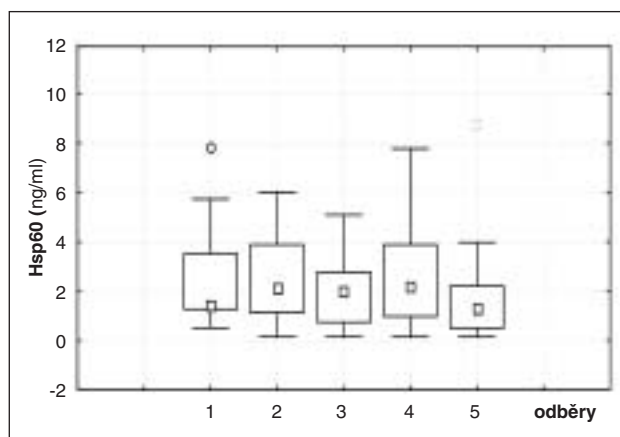
U pacientů operovaných na bijícím srdci se koncentrace sérového Hsp70 pohybovaly mezi 0,23–6,88



Obr. 1 Hsp60 – změny sérových koncentrací u nemocných operovaných s CPB

$F(4,64) = 0,36$, $p < 0,8385$

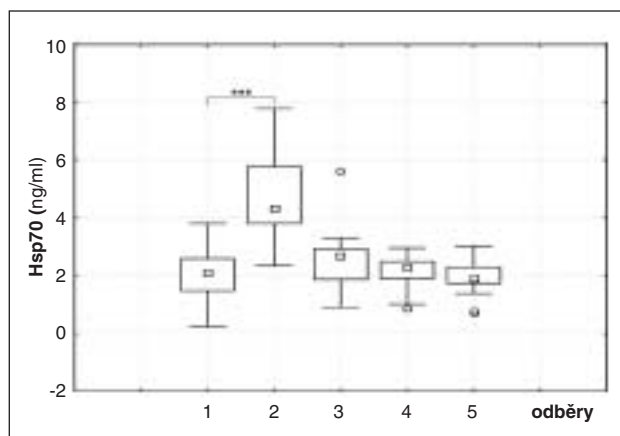
F – hodnota Fisherova testu



Obr. 2 Hsp60 – změny sérových koncentrací u nemocných operovaných bez CPB

$F(4,64) = 3,34$, $p < 0,0151$

F – hodnota Fisherova testu

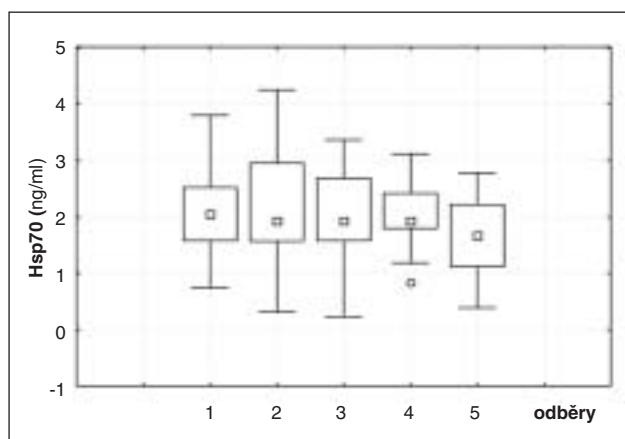


Obr. 3 Hsp70 – změny sérových koncentrací u nemocných operovaných s CPB

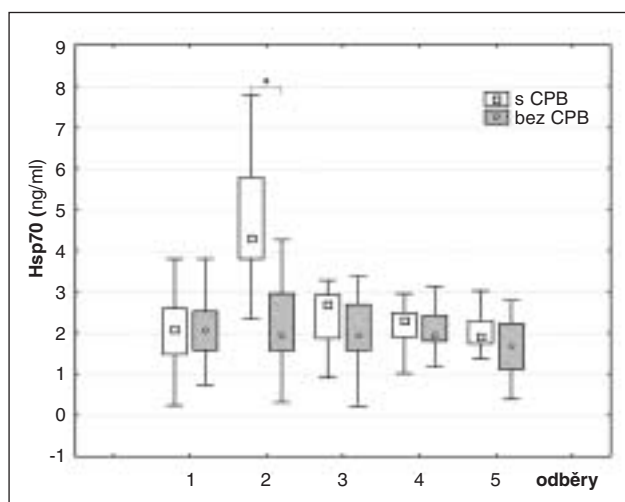
$F(4,64) = 21,12$, $p < 0,0001$

F – hodnota Fisherova testu

ng/ml, jak je uvedeno na *obrázku 4*. Mezi koncentracemi Hsp70 při jednotlivých odběrech nebyl nalezen významný rozdíl, tzn. koncentrace Hsp70 se v inkriminovaném čase příliš neměnila.



Obr. 4 Hsp70 – změny sérových koncentrací u nemocných operovaných bez CPB
 $F(4,64) = 1,77$, $p < 0,1461$
 F – hodnota Fisherova testu



Obr. 5 Hsp70 – porovnání sérových koncentrací u nemocných operovaných s CPB a bez CPB
 $F(1,32) = 5,46$, $p < 0,0001$
 F – hodnota Fisherova testu

Při porovnání dynamiky Hsp70 u pacientů operovaných s CPB a bez CPB byly nalezeny významné rozdíly v koncentraci bezprostředně po ukončení operačního výkonu, kdy u pacientů operovaných s CPB docházelo k výraznému nárůstu sérového Hsp70 v porovnání s pacienty operovanými na bijícím srdci ($p < 0,0259$, obrázek 5).

DISKUSE

Předkládaná studie sleduje koncentrace sérových proteinů Hsp60 a Hsp70 u pacientů během kardiokirurgického výkonu a následně po něm. Již řadu let jsou studovány postupy a strategie zlepšující ochranu myokardu a urychlující rychlost fyziologického zotavení po kardiokirurgických výkonech.^(1,15,22) Experimentálně na zvířecích modelech bylo prokázáno, že krátká ischemie srdce vede k rezistenci k následným ischemickým periodám a obdobné postupy u dalších orgánů, jako jsou ledviny nebo tenké střevo, jsou též schopny navodit ochranu myo-

kardu. Naopak krátká ischemická perioda myokardu může snížit například plicní poškození po následném kardiokirurgickém výkonu.^(15,24) Nabízí se tedy otázka, jaké ochranné mechanismy jsou při ischemických dějích indukované a jakým způsobem je ochrana jednoho typu tkáně zprostředkována působením na jinou tkáň. Soudí se, že důležitou, i když ne jedinou, roli v mechanismu ochrany sehrávají proteiny Hsp, které zvyšují ochranu buněk při ischemicko-reperfuzních dějích, zlepšují postischemickou funkční obnovu myokardu a mohou také snížit incidenci pooperační fibrilace síní.^(1,30) Hsp posilují proteosyntézu, stabilizují nově formované proteiny a opravují denaturované proteiny.⁽²⁴⁾ Blahodárné působení je připisováno také enzymům s antioxidačními vlastnostmi jako je superoxid dismutáza a kataláza.^(1,15,24)

Prokázali jsme, že kardiokirurgický výkon za použití CPB vedl k větší indukci sérového Hsp70 v porovnání s koncentracemi u pacientů operovaných na bijícím srdci. Podobné výsledky publikovali Dybdahl a spol., kteří nacházeli nejvyšší sérové koncentrace Hsp70 2 hod. po operaci u pacientů operovaných s CPB.⁽³⁾ V našem souboru byly rozdílné koncentrace Hsp70 nalezeny bezprostředně po ukončení operace, kdy u pacientů operovaných s CPB docházelo k významnému nárůstu tohoto proteinu. To odpovídá skutečnosti, že při operaci s použitím CPB dochází k daleko většímu ischemicko-reperfuznímu poškození. Z pohledu rozvoje systémové zánětlivé odpovědi je operace s použitím CPB považována za rizikovější.^(5,13) V buněčných kulturách koronárních endotelových buněk a srdečních myocytů, stejně jako u experimentálních zvířat, bylo potvrzeno, že zvýšené koncentrace Hsp70 vedou ke kardioprotekci a k rezistenci k ischemii.^(11,12,23) Intracelulární koncentrace Hsp70, avšak ne sérové, negativně korelují s pooperační fibrilací síní, která je považována za běžnou arytmiu po kardiokirurgickém výkonu.⁽¹⁷⁾ Ohse a spol. měřili expresi mRNA pro Hsp70 v polymorfonukleárních buňkách za účelem určení stupně perioperativního stresu. Prokázali slabý nárůst mRNA pro Hsp70 na konci operace a výrazný nárůst 6 hodin po operaci, přičemž k vyrovnání koncentrace na předoperační úroveň došlo 48 hodin po operaci.⁽²¹⁾ Studie Schmitta a spol. ukázala, že nárůst Hsp70 byl po kardiokirurgickém výkonu v průměru dvojnásobný jak v jádře, tak v cytosolu myocytů a endotelálních buněk.⁽²⁸⁾

Na význam Hsp70 je možno pohlížet z několika úhlů. Bylo prokázáno, že extracelulární Hsp70 je považován za určitý signál nebezpečí, který vede k aktivaci imunitního systému. *In vitro* bylo prokázáno, že má významný imunoregulační potenciál. Může být též považován za ukazatel, který odráží stupeň poškození myokardu, kdy je do oběhu uvolňován z nekrotických či poškozených buněk. Zdrojem Hsp70 uvolněného do oběhu pak mohou být jak samotné buňky myokardu, tak leukocyty, zejména poškozené monocyty a granulocyty.⁽³⁾

Pokud jde o protein Hsp60, nebyly nalezeny rozdíly v koncentraci mezi nemocnými operovanými s použitím CPB a nemocnými operovanými na bijícím srdci. Zajímavé je pouze zjištění, že u pacientů operovaných na bijícím srdci dochází při posledním odběru, tj. sedmý pooperační den k významnému po-

klesu Hsp60 oproti předešlým hodnotám. Hsp60 bývá exprimován po působení různých stresových faktorů včetně ischemie a reperfuze.⁽²⁷⁾ Byla nalezena pozitivní korelace mezi sérovou koncentrací Hsp60 a TNF- α . Koncentrace cirkulujícího Hsp60 jsou asociovány s časnými stadii kardiovaskulárních onemocnění. Hsp60 působí jako prozánětlivý protein, ale jeho prozánětlivá aktivita není vyjádřena pokud je uložen nitrobuněčně. V koncentraci větší než 100 $\mu\text{g/ml}$ v plazmě je biologicky aktivní a je schopen stimulovat myeloidní buňky k produkci prozánětlivých mediátorů a endotelové buňky k expresi adhezivních molekul, což může přispívat k patogenezi aterosklerózy. Narůstají důkazy o tom, že Hsp60 uvolněný do oběhu je asociován s rozvojem choroby věnčitých tepen.^(9,29) Studie Schäflera nezjistily zvýšené hodnoty Hsp60 v myokardu pacientů podstupujících kardiochirurgické výkony, zato u pacientů s chronickou fibrilací síní docházelo k 2,5násobnému nárůstu Hsp60 v porovnání s pacienty s normálním sinusovým rytmem.^(26,27) Při pokusech s buněčnými kulturami, kde byla simulována ischemie, bylo zjištěno, že pouze zvýšená exprese Hsp60 bez zvýšené exprese Hsp10 nemá žádné protektivní účinky.⁽¹²⁾

Nelze si nepoložit otázku, zda zvýšení sérové koncentrace Hsp60 a Hsp70 přináší pozitivní, či negativní následky pro operovaného pacienta. Z hlediska navození ochrany myokardu a dalších tkání je indukce Hsp považována za pozitivní jev. Některé studie se zabývají aplikací indukce Hsp v klinické praxi a zkoumají různé farmakologické postupy zvyšující expresi Hsp.^(1,6,12,14,19)

ZÁVĚR

Studie prokázala zvýšené koncentrace Hsp70 u kardiochirurgických pacientů operovaných s použitím CPB oproti pacientům operovaných na bijícím srdci. K výraznému nárůstu koncentrace sérového Hsp70 dochází bezprostředně po ukončení operace u pacientů operovaných s CPB, což naznačuje větší ischemicko-reperfuční poškození při tomto typu operace. Výzvou k následným studiím je korelovat tyto výsledky s klinickými daty jednotlivých pacientů.

LITERATURA

- Benjamin IJ, McMillan DR. Stress (heat shock) proteins. Molecular chaperones in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 1998;83:117–32.
- Diegeler A, Doll N, Rauch T, et al. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting. A comparison of limited approach, „off-pump“ technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2000;102 (Suppl III):95–100.
- Dybdahl B, Wahba A, Haaverstad R, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting: more heat-shock protein 70 is released after on-pump surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:985–92.
- Dybdahl B, Wahba A, Lien E, et al. Inflammatory response after open heart surgery. Release of heat-shock protein 70 and signaling through Toll-like receptor-4. *Circulation* 2002;105:685–90.
- Franke A, Lante W, Fackeldey V, et al. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical

procedures: Is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:569–75.

- Gray CC, Amrani M, Yacoub MH. Heat stress proteins and myocardial protection: experimental model or potential clinical tool? *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31:559–73.
- Helmbrecht K, Zeise E, Rensing L. Chaperones in cell cycle regulation and mitogenic signal transduction: a review. *Cell Prolif* 2000;33:341–65.
- Khan NE, de Souza A, Mister R, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *New Engl J Med* 2004;350:21–8.
- Kirmanoglou K, Hennekum A, Schäfler AE. Expression of mortalin in patients with chronic atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2004;99:404–8.
- Kunes P, Lonsky V, Mandak J, et al. The long pentraxin 3 in cardiac surgery: distinct responses in „on-pump“ and „off-pump“ patients. *Scand Cardiovasc J* 2007;41:171–9.
- Lamb DJ, El-Sankary W, Ferns GAA. Molecular mimicry in atherosclerosis: a role for heat shock proteins in immunisation. *Atherosclerosis* 2002;167:177–85.
- Latchman DS. Heat shock proteins and cardiac protection. *Cardiovasc Res* 2001;51:637–46.
- Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:715–20.
- Li F, Hayes JK, Wong KC. Gene therapy: a novel method for the treatment of myocardial ischemia and reperfusion injury – mini-review. *Acta Anesthesiol Sin* 2000;38:207–15.
- Li G, Chen S, Lu E, Luo W. Cardiac ischemic preconditioning improves lung preservation in valve replacement operations. *Ann Thorac Surg* 2001;71:631–5.
- Luyten CR, van Overveld FJ, De Backer LA, et al. Antioxidant defence during cardiopulmonary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:611–6.
- Mandal K, Torsney E, Poloniecki J, Camm AJ, Xu Q, Jahangiri M. Association of high intracellular, but not serum, heat shock protein 70 with postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2005;79:865–71.
- McGrath LB, Locke M. Myocardial self-preservation: absence of heat shock factor activation and heat shock proteins 70 mRNA accumulation in the human heart during cardiac surgery. *J Card Surg* 1995;10:400–6.
- Nanasi PP, Jednakovits A. Multilateral in vivo and in vitro protective effects of the novel heat shock protein coinducer, bimoclonol: results of preclinical studies. *Cardiovasc Drug Rev* 2001;19:133–51.
- Ochoa JJ, Vilchez MJ, Mataix J, Ibanez-Quiles S, Palacios MA, Munoz-Hoyos A. Oxidative stress in patients undergoing cardiac surgery: comparative study of revascularization and valve replacement procedures. *J Surg Res* 2003;111:248–54.
- Ohse K, Yashiki S, Fujiyoshi T, Sonoda S, Yoshimura N. Expression of heat shock protein 70 mRNA in polymorphonuclear cells responding to surgical stress. *J Anesth* 1999;13:144–9.
- Perrault LP, Menasche P, Bel A, et al. Ischemic preconditioning in cardiac surgery: a word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1378–86.
- Rafiee P, Shi Y, Pritchard KA Jr, et al. Cellular redistribution of inducible Hsp70 protein in the human and rabbit heart in response to the stress of chronic hypoxia. *J Biol Chem* 2003;278:43636–44.
- Richard V, Kaeffer N, Thuille C. Delayed protection of the ischemic heart – from pathophysiology to therapeutic applications. *Fundam Clin Pharmacol* 1996;10:409–15.
- Sammur IA, Harrison JC. Cardiac mitochondrial complex activity is enhanced by heat shock proteins. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30:110–5.
- Schäfler AE, Kirmanoglou K, Balbach J, Pecher P, Hennekum A. The expression of heat shock protein

- 60 in myocardium of patients with chronic atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2002;97:258–61.
27. Schäfler AE, Kirmanoglou K, Gallmeier U, Pecher P, Hannekum A, Schumacher B. Heat shock protein 60 expression in patients undergoing cardiac operations. *J Cardiovasc Surg* 2003;44:187–90.
28. Schmitt JP, Schunkert H, Birnbaum DE, Aebert H. Kinetics of heat shock protein synthesis in the human heart after cold cardioplegic arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:415–20.
29. Shamaei-Tousi A, Stephens JW, Bin R, et al. Association between plasma levels of heat shock protein 60 and cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2006;27:1565–70.
30. St Rammos K, Koullias GJ, Hassan MO, et al. Low preoperative HSP70 atrial myocardial levels correlate significantly with high incidence of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Cardiovasc Surg* 2002; 10:228–32.
31. Tekeuchi M, Takahashi T, Taga N, et al. Right ventricle of patients undergoing congenital cardiac surgery differentially expresses haem oxygenase-1 and heat shock protein 70 genes. *J Int Med Res* 2003;31: 413–7.
-
- Došlo do redakce 17. 4. 2007*
Přijato po úpravách 28. 6. 2007

PRESTARUM® NEO

PRESTARUM® NEO FORTE

PRESTARUM® COMBI

PREDUCTAL® MR

TENAXUM®

Procoralan®

