

Opiekun naukowy: Prof. dr hab. Elżbieta Kompanowska-Jezińska
Opiekun pomocniczy: dr Olga Gawryś

Badanie mechanizmów hipotensyjnego działania stabilnego analogu kwasu 14,15 – epoksyeikozatrienowego (EET-A): rola nerwów nerkowych i tlenu azotu.

Wśród wielu zaburzeń występujących w przebiegu nadciśnienia tętniczego wymienia się upośledzenie syntezy metabolitów zależnych od cytochromu P-450 (CYP-450), w tym naczyniorozszerzających i hamujących transport nerkowy kwasów epoksyeikozatrienowych (EETs). EETs działają przeciwnie do wielu substancji naczyniokurczących, mają działanie przeciwzapalne, stymulują angiogenezę i zapobiegają migracji komórek mięśni gładkich naczyń oraz pełnią rolę molekuł sygnałowych. Bazując na literaturze i doświadczeniach własnych uważamy, że podany egzogennie stabilny analog 14,15-EET – EET-A może być skutecznym lekiem o działaniu hipotensyjnym i renoprotekcyjnym.

Zbadanie działania EET-A zaplanowano u szczurów spontanicznie nadciśnieniowych (SHR – ang. Spontaneously hypertensive rats), u których etiologia nadciśnienia jest najbardziej zbliżona do obserwowanej w przeważającej grupie pacjentów z chorobą nadciśnieniową. Szczury SHR charakteryzują się uszkodzeniem śródbłonna i wynikającą z tego obniżoną biodostępnością EET i tlenu azotu (NO), przewlekłym stanem zapalnym, nadmierną aktywnością układu współczulnego i upośledzoną czynnością nerek. Zamierzamy wykorzystać zwierzęta zarówno w fazie rozwijającego się (7-tygodniowe szczury SHR) jak i utrwalonego nadciśnienia (16-tygodniowe szczury SHR) aby sprawdzić wpływ podwyższonego poziomu EET na zapobieganie procesom towarzyszącym nadciśnieniu i ewentualną naprawę już występujących. W fazie badań chronicznych zwierzęta będą miały wszczepione sondy telemetryczne co umożliwi niezaburzone stresem monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości skurczów serca. Zwierzęta będą otrzymywały przez cztery tygodnie w wodzie do picia EET-A w dawce 10mg/kg/dzień. Co siedem dni szczury będą poddawane 24-godzinnej obserwacji w klatkach metabolicznych (dzień 0,7,14, 21 i 28). W trakcie obserwacji mierzone będzie spożycie wody i paszy oraz wydalanie moczu i kału. Próbkę moczu posłużą też do oceny tempa wydalania sodu, metabolitów NO, wskaźników stresu oksydacyjnego (8-isoprostan), albumin, interleukiny 10 i śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (VEGF). Po zakończeniu obserwacji z żyły ogonowej zostanie pobrana krew a w niej zmierzony poziom sodu w osoczu, hematokryt, poziom kreatyniny i homocysteiny. U części zwierząt efekt wcześniejszego „leczenia” EET-A będzie oceniany w doświadczeniach ostrych. Po przygotowaniu chirurgicznym szczury poddane będą badaniom czynnościowym w narkozie barbituranowej. Obie nerki zostaną poddane jednoczesnemu czasowemu odnerwieniu za pomocą lignokainy podanej na wcześniej wyizolowane wiązki nerwów nerkowych biegnących do nerek od zwojów trzewnych (metoda własna). Badane będą w ten sposób zależności pomiędzy biodostępnością NO (pomiar za pomocą elektrody w tkance rdzenia nerki), stresem oksydacyjnym (badanie stężenia mitratów i nitrytów oraz reaktywnych form tlenu) i rolą nerwów nerkowych. W innej grupie substancje naczyniokurczące i naczyniorozszerzające w różnych dawkach będą podawane bezpośrednio do tętnicy nerkowej przed i po odnerwieniu nerek. Umożliwi to ocenę modulującego wpływu nerwów nerkowych na reaktywność naczyń w różnych obszarach krążeniowych nerki.

W projekcie zaplanowano sprawdzenie wpływu podwyższonego poziomu EET na wszystkie procesy towarzyszące nadciśnieniu i ustalenie, wpływ na który z mechanizmów może mieć kluczowe znaczenie w leczeniu nadciśnienia. Umożliwiłyby to zastosowanie tego związku jako leku kluczowego lub leku wspomagającego klasyczną terapię nadciśnienia odmiennym charakterze działania.