

Opiekun naukowy: dr hab. Agnieszka Walkowska

Badanie mechanizmów hipotensyjnego działania stabilnego analogu kwasu 14,15 – epoksyeikozatrienowego (EET-A) szczurów cukrzycowych.

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 przeciwstawnie 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, co dodatkowo może mieć znaczenie w leczeniu cukrzycy.

Zbadanie działania EET-A zaplanowano u szczurów będących w różnych stadiach cukrzycy. Zamierzamy wykorzystać zwierzęta zarówno w krótkotrwałej (14 dni) jak i długotrwałej cukrzycy (4 tygodnie) aby sprawdzić czy podwyższony poziom EET zapobiegnie rozwojowi procesów towarzyszących cukrzycy lub złagodzi niekorzystne zmiany już występujące w cukrzycy (doświadczenia chroniczne zakończone doświadczeniami ostrymi, terminalnymi). W fazie badań chronicznych zwierzęta będą otrzymywały przez dwa lub 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. 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 glukozy i sodu w osoczu, hematokryt, poziom kreatyniny i homocysteiny. Efekt wcześniejszego „leczenia” EET-A będzie oceniany w doświadczeniach ostrych. Po przygotowaniu chirurgicznym szczury poddane będą badaniom czynnościowym w narkozie barbituranowej. Substancje naczyniokurczące i naczyniorozszerzające w różnych dawkach będą podawane bezpośrednio do tętnicy nerkowej. Umożliwi to ocenę stanu śródbłonka naczyń. Badane będzie też ukrwienie w różnych obszarach krążeniowych nerki oraz zdolności wydalnicze nerki.

W projekcie zaplanowano sprawdzenie wpływu podwyższonego poziomu EET na procesy towarzyszące cukrzycy i ustalenie czy EET może mieć kluczowe znaczenie w leczeniu lub zapobieganiu cukrzycy. Umożliwiłoby to zastosowanie tego związku jako leku wspomagającego klasyczną terapię.