

## Abstrakt

**Úvod:** Epoxyeikosatrienové kyseliny (EETs) jsou přeměněny enzymem solubilní epoxid hydrolázy (sEH) na biologicky neaktivní dihydroxyeikosatrienové kyseliny (DHETs). EETs se významně podílí na kontrole krevního tlaku, ovlivňují vaskulární tonus a renální transportní mechanismy. Inhibitor sEH snižuje krevní tlak zvýšením biologické dostupnosti EETs u mnoha modelů hypertenze.

**Cíl:** Zjistit, zda inhibitor sEH snižuje krevní tlak a zlepšuje renální funkce během rozvoje maligní hypertenze u transgenních potkanů po indukci myšního reninového genu.

**Metodika:** Hypertenze u Cyp1a1-Ren-2 transgenních potkanů byla navozena podáním diety s obsahem přírodního xenobiotika indol-3-karbinolu (I3C, 0.3%) po dobu 3 a 11 dní. I3C aktivuje reninový gen. U 3-denní indukce hypertenze byl současně podáván inhibitor NO syntázy (L-NAME, 600 mg/l) v pitné vodě. Inhibitor sEH c-AUCB byl podáván v pitné vodě v dávkách 13 nebo 26 mg/l 48 hod před podáním diety obsahující I3C a L-NAME. U bdělých zvířat bylo provedeno radiotelemetrické měření krevního tlaku a sledování exkrečních parametrů ledvin. U anestetizovaných zvířat byly zjištěny účinky na hemodynamiku a exkreční funkce ledvin akutními renálními studiemi.

**Výsledky:** Podávání I3C u Cyp1a1-Ren-2 transgenních potkanů vedlo k rozvoji maligní hypertenze se zvýšením systolického krevního tlaku, ztrátě hmotnosti, zvýšení proteinurie, značnému snížení průtoku krve ledvinou (PKL) a glomerulární filtrace (GFR) a výrazně zhoršené autoregulační schopnosti ledvin. c-AUCB léčba významně zmírnila rozvoj hypertenze, ztrátu hmotnosti a stupeň proteinurie. Navíc, c-AUCB léčba zabránila snížení PKL a GFR, významně zvýšila exkreci sodíku, zlepšila autoregulační schopnost PKL a GFR a významně zlepšila sklon křivky tlakové natriurézy u I3C-indukovaných potkanů. c-AUCB léčba zvýšila poměr EETs/DHETs v ledvině a zabránila rozvoji poškození ledvin u I3C-indukovaných Cyp1a1-Ren-2 potkanů. Antihypertenzní a renoprotektivní účinky léčby inhibitorem sEH c-AUCB byly však kompletně zrušeny doprovodným podáváním inhibitoru NO syntázy, L-NAME.

**Závěr:** Léčba inhibitorem sEH c-AUCB významně zmírňuje rozvoj maligní hypertenze a zlepšuje zhoršené renální funkce u I3C-indukovaných Cyp1a1-Ren-2 transgenních potkanů. Prospěšné účinky této léčby byly kompletně zrušeny podáváním L-NAME. Zlepšení renálních mechanismů je pravděpodobně zodpovědné za antihypertenzní efekt c-AUCB léčby. Antihypertenzní působení inhibitoru sEH u této ANG II dependentní maligní formy hypertenze je závislé na interakci endogenní biologické dostupnosti EETs a NO.