

# Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Mgr. Iveta Najmanová  
Školitel: doc. PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.  
Konzultant: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc.  
Název disertační práce: Vliv polyfenolických látek na hladký cévní sval

Polyfenolické látky jsou jedny z nejrozšířenějších sekundárních metabolitů rostlin. Patří mezi ně široké spektrum látek od jednoduchých látek s jedním benzenovým jádrem až po polymerní sloučeniny. Pro tuto dizertační práci byly vybrány dvě skupiny, a to kumariny a flavonoidy. Cílem práce bylo zjistit jejich vliv na hladký cévní sval v *in vitro* a *in vivo* podmínkách. V případě kumarinů toho bylo dosaženo sepsáním revíziálního článku. Vliv flavonoidů včetně jejich metabolitů byl experimentálně otestován a některé výsledky již byly publikovány.

Prvním krokem mého výzkumu bylo provést screening metabolitů kvercetinu, nejvíce se vyskytujícího flavonolu v lidské potravě, a zjistit jejich vasorelaxační potenciál. Testování bylo prováděno na izolované hrudní aortě potkana. Při tomto testování byl jednoznačně nejúčinnější metabolit kyselina 3-(3-hydroxyfenyl)propionová (3-HPPA), která byla minimálně o řád účinnější než vlastní kvercetin a další metabolity (zejména kyselina 3,4-dihydroxyfenyloctová a 4-methylkatechol). Porovnání účinku těchto metabolitů na odporové

cévě (*arteria mesenterica*) ale ukázalo na významné rozdíly, kde 3-HPPA byla naopak méně účinná než další dva metabolity. V další části *in vitro* práce byl testován mechanismus účinku (cévy s odstraněným endotelem, blokátor NO syntázy nebo antagonisty muskarinových receptorů). I tyto výsledky ukázaly na odlišné mechanismy zejména při porovnání 3-HPPA a 4-methylkatecholu.

S *in vivo* experimenty jsme začali na Wistar:Han potkanech, u kterých byla sledována změna arteriálního krevního tlaku a srdeční frekvence po aplikaci zmíněných metabolitů. Signifikantní změny systolického i diastolického tlaku byly zjištěny po aplikaci dávek 10 mg/kg a vyšších. Antihypertenzní účinky byly také potvrzeny na potkanech s patologicky zvýšeným tlakem krve (spontánně hypertenzní potkani, SHR). Protože účinek těchto dávek byl krátkodobý a pokles tlaku krve byl rychle normalizován, přikročili jsme k simulaci dlouhodobého vstřebávání metabolitu ze střeva aplikací pomalé i.v. infúze. I v tomto případě jsme našli dávkově závislé účinky na pokles tlaku krve, ale pouze u nejvyšší aplikované dávky (5 mg/kg/min během 5 minut) byl pozorován statisticky významný účinek oproti kontrole. Účinek byl ale opět relativně krátkodobý. Současně jsme ale vyloučili, že pokles krevního tlaku byl způsoben účinkem na srdce a tedy potvrdili účinek na hladký cévní sval *in vivo*.

*In vivo* jsme také testovali kvercetin-3-O-glukuronid, který byl v *in vitro* podmínkách neúčinný, ale o němž jiná výzkumná skupina spekuluje, že je nosičem účinné látky (kvercetinu) a tedy v *in vivo* podmínkách odpovědnou látkou za pokles krevního tlaku po p.o. aplikaci kvercetinu. Tuto teorii ale vzhledem k našim výsledkům považujeme za nepravděpodobnou.

Součástí této práce je i *in vivo* testování speciálně upraveného kvercetinu pro i.v. podání ve fyziologickém roztoku. Vzhledem k lipofilitě kvercetinu jsme byli první skupinou,

kteřá mohla takto sledovat účinky kvercetinů bez přídavku organických solventů. Bolusové podání kvercetinů snížilo krevní tlak jak akutně, tak v průběhu pěti hodin po aplikaci.

Závěrem lze shrnout, že se nám potvrdila naše počáteční teorie, tedy že některé metabolity kvercetinů, které vznikají metabolizací v tlustém střevě, mají vaseorelaxační potenciál a jsou tedy schopny ovlivnit tlak krve