

Streszczenie w języku polskim

Palenie tytoniu jest jednym z największych zagrożeń dla zdrowia publicznego na całym świecie. Dym papierosowy zawiera ponad 7000 związków chemicznych, w tym aldehydy. Są to związki toksyczne, znacząco przyczyniające się do rozwoju chorób odtytoniowych.

β -escyna jest mieszaniną triterpenoidowych saponin ekstrahowanych z nasion kasztanowca zwyczajnego (*Aesculus hippocastanum*. L.). Jej zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej obejmuje wskazania wenotoniczne i wenoprotekcyjne, w których wykorzystywane są jej właściwości przeciwobrzękowe, przeciwzapalne i przeciwutleniające tej substancji. Zastosowanie zaawansowanych technik badawczych doprowadziło w ostatnich latach do lepszego zrozumienia molekularnych mechanizmów działania β -escyny i odkrycia nowych, potencjalnych wskazań dla tego leku. Wykazano między innymi, że β -escyna jest silnym aktywatorem dehydrogenazy aldehydowej (ALDH) – grupy enzymów katalizujących utlenianie aldehydów do nietoksycznych kwasów karboksylowych. β -escyna może być zatem potencjalnie wykorzystana do ograniczenia negatywnych czynników zdrowotnych związanych z ekspozycją na działanie aldehydów podczas palenia tytoniu.

Celem badania cyklu publikacji składającym się na niniejszą rozprawę doktorską była ocena *in vitro* oraz *in vivo* wpływu β -escyny na procesy biologiczne zachodzące w drogach oddechowych ekspozowanych na działanie dymu papierosowego.

W badaniu *in vitro* wykorzystano komórki nabłonka błony śluzowej nosa pobrane od niepalących, zdrowych osób. W przeprowadzonych doświadczeniach oceniono wpływ 5% ekstraktu dymu tytoniowego (*cigarette smoke extract*, CSE) na komórki poddane działaniu β -escyny (1 μ M). Wykazano, że w obecności β -escyny zmniejszała się cytotoksyczność dymu tytoniowego. W hodowlach komórkowych narażonych na działanie CSE w obecności escyny wykazano istotną redukcję liczby uszkodzeń DNA. Zarówno β -escyna, jak i ekstrakt dymu tytoniowego stymulowały aktywność enzymatyczną ALDH, ale obserwowany efekt był znacznie silniejszy w przypadku równoczesnego traktowania komórek CSE oraz β -escyną. Podobne zjawisko stwierdzono dla ekspresji mRNA dla izoform ALDH: jednoczesna ekspozycja komórek na β -escynę i CSE prowadziła po 6 godzinach do najsilniejszego wzrostu ekspresji *ALDH1A1* i *ALDH3A1*, a po 24 godzinach dla *ALDH1A3*, *ALDH3A2*, *ALDH3B1* i *ALDH18A1*. Ponadto, β -escyną zapobiegała hamowaniu ekspresji *ALDH2* indukowanej przez CSE w 24 godzinie po inkubacji.

W badaniu *in vivo* oceniano wpływ 7 dniowej suplementacji β -escyną w połączeniu z ekstraktem z owoców aronii na procesy zapalne i oksydacyjne w drogach oddechowych

palaczy. Spożywanie produktu zawierającego β -escynę i ekstrakt z owoców aronii istotnie obniżyło liczbę neutrofilów w płwocinie indukowanej palaczy w porównaniu do poziomu neutrofilów bez suplementacji. W 7 dobie suplementacji, liczba neutrofilów w płwocinie palaczy była istotnie niższa ($p=0,03$), osiągając poziom porównywalny do poziomu w grupie kontrolnej. W badaniu zaobserwowano zmniejszony poziom IL-6 i IL-8 w płwocinie indukowanej palaczy w 7 dobie suplementacji preparatem β -escyny, jednak zmiany te nie osiągnęły istotności statystycznej. Wyniki przeprowadzonego badania pilotażowego sugerują, że niskie dawki β -escyny w połączeniu z ekstraktem z owoców aronii mogą wywierać korzystne działanie ochronne, poprzez istotne zmniejszenie akumulacji neutrofilów w drogach oddechowych palaczy tytoniu. Możliwy mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska może wynikać z aktywacji ALDH i wzmocnienia komórkowej odpowiedzi antyoksydacyjnej. W przeprowadzonym badaniu β -escyna istotnie podwyższała aktywność ALDH *in vitro* w komórkach PBMC, natomiast *in vivo* w materiale biologicznym pobranym z dróg oddechowych palaczy tytoniu stwierdzono zwiększenie zdolności antyoksydacyjnej.

Przedstawione wyniki sugerują protekcyjną rolę β -escyny w redukcji cytotoksyczności i uszkodzeń DNA wywołanych przez dym papierosowy w komórkach nabłonka dróg oddechowych. Potencjalne zastosowanie β -escyny w ochronie dróg oddechowych przed działaniem innych czynników cytotoksycznych wymaga dalszych badań na większej grupie ochotników.