

lek. Artur Nowiński

**Wpływ metabolitów bakterii jelitowych na regulację ciśnienia
tętniczego.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Marcin Ufnal

Zakład Fizjologii i Patofizjologii Eksperymentalnej

Wydział Lekarsko-Stomatologiczny

Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024

Streszczenie pracy

Wstęp: Wiadomo, że flora jelitowa wytwarza liczne biologicznie czynne związki, które mogą wywierać zarówno korzystny jak i niekorzystny wpływ na funkcje organizmu. Istnieją liczne prace, wykazujące, że związki takie jak siarkowodór, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, indole, kwasy żółciowe, trimetyloamina i jej tlenek istotnie wpływają na homeostazę, oddziałując na ośrodkową i obwodową regulację układu krążenia. Najlepiej zbadanym w kontekście chorób układu krążenia metabolitem bakterii jelitowych jest tlenek trimetyloaminy. Ukazują się kolejne doniesienia sugerujące związek TMAO z powikłaniami nadciśnienia tętniczego, cukrzycą i chorobami nowotworowymi.

Jednym ze związków powstających przy udziale enzymów produkowanych przez mikroflorę jelitową jest kwas dezoksycholowy (DCA), który należy do drugorzędowych kwasów żółciowych obecnych w warunkach fizjologicznych w niewielkich stężeniach w osoczu i tkankach układu nerwowego. Stężenia tego kwasu we krwi wzrastają w chorobach wątroby i układu krążenia. Nieliczne prace sugerują możliwy wpływ kwasu dezoksycholowego na układ sercowo-naczyniowy, jednak efekt biologiczny jak i mechanizmy tego oddziaływania pozostają niejasne.

Celem pracy doktorskiej była ocena wpływu kwasu dezoksycholowego na regulację ciśnienia tętniczego, a także zbadanie mechanizmów związanych z oddziaływaniem tego kwasu na układ krążenia.

Metody: Badanie przeprowadzono na 3-4 miesięcznych szczurach Sprague-Dawley.

U znieczulonych uretanem zwierząt wykonywano pomiary ciśnienia tętniczego, częstości rytmu serca oraz parametrów echokardiograficznych. DCA i związki potencjalnie wpływające na obserwowane efekty hemodynamiczne podawano dożylnie lub do układu komorowego mózgu. Wykonano przekłatkowe badanie echokardiograficzne przed i po podaniach dożylnych. Oceniono także *ex vivo* reaktywność tętnicy krezkowej. W celu oceny stężenia fizjologicznego oraz ustalenia związku obserwowanych zmian parametrów hemodynamicznych ze stężeniem DCA w osoczu wykonano oznaczenia za pomocą chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas. W osobnej grupie oceniono wpływ antybiotykoterapii na stężenie DCA w osoczu.

Wyniki: W warunkach podstawowych stężenie kwasu dezoksycholowego w osoczu wynosiło $0,24 \pm 0,03$ mg/l. Doustne leczenie antybiotykami powodowało istotny spadek

stężenia tego związku. DCA podany dożylnie powodował istotny wzrost ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca, a obserwowane efekty były zależne od dawki, co korespondowało z wysokim stężeniem badanego związku w osoczu. DCA zwiększał również kurczliwość serca i pojemność minutową, nie wpływając istotnie na systemowy opór naczyniowy. Żaden z testowanych związków: prazosyna (alfa-bloker), propranolol (beta-adrenolityk), atropina (antagonista receptora muskarynowego), glibenklamid (inhibitor K-ATP) lub DY 268 (antagonista FXR), kwas glicyretynowy (inhibitor 11HSD2) nie zmniejszał w istotny sposób efektu presyjnego wywołanego przez DCA. Podania do układu komorowego nie spowodowały istotnych zmian parametrów hemodynamicznych. Kwas dezoksyholowy w badaniach ex vivo powodował wazodylatację.

Wnioski: Kwas dezoksyholowy podawany dożylnie podwyższa ciśnienie tętnicze krwi u szczurów. Obserwowany efekt hemodynamiczny powodowany jest głównie poprzez zwiększenie pojemności minutowej. Efekt ten nie jest zależny od receptorów alfa, beta, muskarynowych, FXR, aktywności K-ATP, 11HSD2. Jako metabolit bakterii jelitowych, kwas dezoksyholowy potencjalnie może być mediatorem w interakcjach między mikrobiotą jelitową a układem krążenia gospodarza.