

ABSTRAKT (v češtině)

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Thomas Migkos, M.Sc.

Školitel: Prof. PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

Konzultant: doc. PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Název dizertační práce: Účinky isoflavonoidů a jejich metabolitů na hladký cévní sval, *in vitro* a *in vivo* studie

Příjem flavonoidů potravou je pravděpodobně nepřímo úměrný úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění, zejména na ischemickou chorobu srdeční. Spotřeba isoflavonoidů, které představují jeden podtyp flavonoidů, v populaci obecně roste a to zejména díky konzumaci řady potravin bohatých na isoflavonoidy a používání potravních doplňků. Přestože je biodostupnost isoflavonoidů obecně nízká, tyto látky jsou rozsáhle metabolizovány střevní mikroflórou v trávicím traktu za vzniku malých metabolitů s výrazně vyšší biodostupností. Detailní studie zaměřená na vliv parentních isoflavonoidů na vaskulární systém dosud neexistovala a ještě méně bylo známo o vaskulárních účincích příslušných střevních metabolitů. V předkládané práci byla nejprve u šestnácti isoflavonoidů, jejich čtyřech metabolitů a racemické směsi jednoho metabolitu otestována za *ex vivo* podmínek schopnost dilatovat potkaní aortu. U pěti nejúčinnějších látek, biochaninu A, glyciteinu, O-desmethylangolensinu (O-DMA), S-ekvolu a R,S-ekvolu, byly následně detailně studovány možné mechanismy účinku na prasečí věnčitě tepně *ex vivo*. Všechny zkoumané látky navodily na endotelu nezávislou relaxaci koronární tepny s EC₅₀ v rozsahu od 5,5 do 17 μM. Biochanin A, S-ekvol a R,S-ekvol, ale ne glycitein nebo O-DMA, blokovaly vasokonstrikci navozenou KCl, CaCl₂, serotoninem nebo U46619 a jejich účinek byl závislý na použité koncentraci. V

další sérii pokusů se ukázalo, že hlavním mechanismem účinku biochaninu A byla inhibice L-typu vápníkových kanálů, což bylo dále potvrzeno v experimentech na lidských aortálních a koronárních hladkosvalových buňkách za použití vápník-fluorescenční sondy. Biochanin A navíc v relativně malých koncentracích (2- 4 μM) také ovlivnil cGMP signální kaskádu v izolovaných věnčitých tepnách, ale ne cAMP kaskádu. Kromě toho byly O-DMA, *S*-ekvol a *R,S*-ekvol schopny dilatovat i malé odporové mesenterické arterie potkana *ex vivo*, a O-DMA, což je z nich nejběžnější lidský metabolit, významně snížil arteriální krevní tlak v *in vivo* modelu u spontánně hypertenzních potkanů, aniž by ovlivnil srdeční funkci. Podobně jako biochanin A, také O-DMA zablokoval vstup vápníku do lidských aortálních hladkosvalových buněk. Z těchto výsledků vyplývá, že několik isoflavonoidů, zejména biochanin A, a jejich metabolity jsou schopny v mikromolárních koncentracích působit vasodilatačně. To naznačuje možný potenciál pro klinické využití těchto látek v léčbě některých kardiovaskulárních chorob.