

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób układu krążenia. Dane epidemiologiczne wskazują, że w Polsce występuje ono u ok. 29,5% populacji. Szczególnym problemem medycznym w tym aspekcie jest nadciśnienie tętnicze występujące u kobiet w ciąży (ok. 5–10%). Powoduje to, że istnieje potrzeba wprowadzania nowych strategii skutecznego zapobiegania i leczenia tej choroby, szczególnie w populacji kobiet w nadzwyczajnym stanie fizjologicznym jakim jest ciąża. Obecnie metylodopa jest jednym z najczęściej stosowanych leków u kobiet w ciąży, jednak lek ten wywołuje wiele działań niepożądanych. Powyższe fakty uzasadniają prowadzenie poszukiwań bezpiecznych leków hipotensyjnych.

Jednym ze źródeł nowych leków są związki flawonoidowe obecne w roślinach leczniczych, warzywach i owocach. Ich przykładami mogą być: apigenina, chryzyna, kwercetyna, skutelaryna, bajkalina wykazujące działanie na układ sercowo-naczyniowy.

Celem zaproponowanych badań będzie poznanie działania ww. związków flawonoidowych na wyselekcjonowane linie komórkowe (śródbłonek i trofoblasty pochodzenia ludzkiego) oraz działanie tych związków u ciężarnych szczurów z indukowanym nadciśnieniem tętniczym na poziomie molekularnym i biochemicznym. Badania na trzech ludzkich liniach komórkowych posłużą jako model do badania zmian biochemicznych i molekularnych trofoblastów łożyskowych oraz zmian w komórkach śródbłonka naczyniowego w łożysku.

W części farmakologicznej badań, szczury ciężarne z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym (SHR) oraz ich analogi bez nadciśnienia (WKY) będą otrzymywały przez cały okres ciąży (20-23 dni) codziennie uprzednio wyselekcjonowane związki flawonoidowe oraz lek referencyjny metylodopę, a następnie zostanie na nich przeprowadzony cykl badań krążeniowych oraz ocena mechanizmu ich działania na poziomie molekularnym (ekspresji białka i genów) dla czynników i markerów stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego i niedotlenienia w wybranych narządach (serce, aorta, łożysko) oraz we krwi (limfocyty) zwierząt. Podczas doświadczenia zostanie kontrolowana wartość ciśnienia skurczowego i częstość akcji serca w zwierząt przed ciążą (w celach porównawczych) oraz podczas ciąży. Następnie od zdekapitowanych zwierząt, w sposób zgodny z etyką, pobrane zostaną ich serce, aorta, łożysko i krew. Poziom stresu oksydacyjnego we krwi szczurów będzie analizowany poprzez oznaczenie stężenia markerów i aktywność enzymów (np. dysmutaza ponadtlenkowa, peroksydaza glutationowa). Oceniane będą parametry biochemiczne uszkodzenia serca u szczurów. Wyniki badań określą także poziom bezpieczeństwa stosowania wybranych związków flawonoidowych w okresie ciąży.

Pomimo wielu badań, ciągle nie jest zbadany i wyjaśniony molekularny mechanizm oraz punkty uchwytu farmakologicznego działania wybranych flawonoidów w modelu nadciśnienia indukowanego ciążą u zwierząt (SHR) oraz w modelach komórkowych *in vitro* (komórkach pochodzenia łożyskowego). Wiele aspektów badań w tym projekcie ma na celu wyjaśnienie spodziewanego efektu farmakologicznego flawonoidów jako potencjalnych leków lub składników ewentualnie żywności stosowanych w okresie ciąży. Stąd celowość proponowanych badań w ramach projektu w specjalnych modelach badawczych.

Wyniki zaproponowanych badań mogą wnieść duży wkład do zwiększenia stanu wiedzy w oparciu o dowody naukowe.