

lek. Maksymilian Marek Onyszkiewicz

tytuł rozprawy

**Wpływ kwasu masłowego oraz kwasu walerianowego na regulację
ciśnienia tętniczego.**

The effect of butyric acid and valeric acid on the regulation of arterial blood
pressure.

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

Promotor: Prof. dr hab. n. med. 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 2020

Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Rosnąca liczba badań wskazuje, że związki wytwarzane przez bakterie jelitowe mogą wpływać na funkcjonowanie układu krążenia w zdrowiu i chorobie. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, takie jak kwas masłowy i kwas walerianowy, powstają w jelicie grubym podczas bakteryjnej fermentacji błonnika pokarmowego. Związki te mogą wywierać zarówno działanie lokalne w jelicie, jak również działanie ogólnoustrojowe, po przekroczeniu bariery jelito-krew. Istnieją pojedyncze prace świadczące o wpływie kwasu masłowego na układ krążenia, jednak mechanizmy działania tego związku nie są poznane. Brak jest badań dotyczących wpływu kwasu walerianowego pochodzącego od bakterii jelitowych na układ krążenia. Celem pracy doktorskiej była ocena wpływu kwasu masłowego i kwasu walerianowego na regulację ciśnienia tętniczego oraz zbadanie mechanizmów związanych z oddziaływaniem tych związków na układ krążenia.

Publikacja 1

W publikacji został przedstawiony przegląd piśmiennictwa dotyczący wpływu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych i metyloamin, wytwarzanych przez bakterie jelitowe, na układ krążenia. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, takie jak kwas octowy, propionowy oraz masłowy są wytwarzane podczas bakteryjnej fermentacji błonnika pokarmowego. Rosnąca liczba badań wskazuje, że krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe mogą rozszerzać naczynia krwionośne i obniżać ciśnienie tętnicze. Zmiany w stężeniu związków produkowanych przez bakterie jelitowe obserwowane we krwi, wynikające z różnic w ich wytwarzaniu oraz zwiększonej przepuszczalności bariery jelito-krew, mogą istotnie wpływać na funkcjonowanie układu krążenia. W związku z tym produkty metabolizmu bakterii jelitowych mogą być traktowane zarówno jako mediatory jak i markery w chorobach układu krążenia.

Publikacja 2

Kwas masłowy jest jednym z krótkołańcuchowym kwasów tłuszczowych wytwarzanych przez bakterie jelitowe. Przeprowadzone przeze mnie badania wykazały, że stężenie kwasu masłowego jest o trzy rzędy wielkości większe w jelicie niż we krwi obwodowej. Zwiększenie stężenia kwasu masłowego w jelicie grubym, uzyskane poprzez podanie egzogenego roztworu kwasu masłowego, prowadziło do istotnego spadku ciśnienia

tętniczego i zmniejszenia częstości skurczów serca. W badaniu wykazałem również, że efekt hipotensyjny był hamowany przez wykonanie podprzeponowej wagotomii, dożylnie podanie heksametonium, dookrężnicze podanie 3-hydroksymaślanu, ale nie przez dożylnie podanie atropiny. W doświadczeniach ex vivo kwas masłowy wykazał działanie wazodylatacyjne zarówno w stosunku do tętnicy krezkowej, jak i do tętnicy wyizolowanej z mięśnia smukłego. W kolejnych doświadczeniach, w których kwas masłowy był podawany dożylnie, obserwowałem efekt hipotensyjny, który utrzymywał się krócej niż po podaniu dookrężniczym i nie wpływał na częstość skurczów serca. Opierając się na powyższych obserwacjach wydaje się, że jelito grube jest najważniejszym miejscem oddziaływania kwasu masłowego. 2-3 krotne zwiększenie stężenia kwasu masłowego w jelicie grubym znacząco obniża ciśnienie tętnicze za pośrednictwem receptorów GPR41/43 oraz aferentnej impulsacji z jelita za pośrednictwem nerwu błędnego.

Publikacja 3

Kwas walerianowy jest krótkołańcuchowym kwasem tłuszczowym produkowanym przez bakterie jelitowe podczas fermentacji błonnika pokarmowego. Można go również znaleźć w ziołach, takich jak kozłek lekarski (*Valeriana officinalis*). Ponadto, dzięki endogennym esterazom, jest uwalniany z niektórych leków, takich jak walerian estradiolu. Przeprowadzone przeze mnie badania wykazały, że stężenie kwasu walerianowego jest o 4 rzędy wielkości większe w jelicie grubym, niż we krwi obwodowej. Po 5 minutach od podania dookrężniczego egzogenne, znakowanego izotopowo (VA-D9) kwasu walerianowego stwierdzono obecność kwasu w tkankach takich jak mózg, wątroba, nerki oraz serce. Zwiększenie stężenia kwasu walerianowego w jelicie grubym, uzyskane poprzez podanie egzogenne roztworu kwasu walerianowego, prowadziło do krótkotrwałego, istotnego spadku ciśnienia tętniczego, połączonego ze spadkiem częstości skurczów serca. Efekt ten był hamowany przez dookrężnicze podanie 3-hydroksymaślanu, ale nie przez dożylnie podanie atropiny oraz wykonanie podprzeponowej wagotomii. Efekt hipotensyjny uzyskany przez dookrężnicze podanie roztworu kwasu walerianowego został znacząco wydłużony dzięki dożylnemu podaniu heksametonium. W doświadczeniach ex vivo kwas walerianowy wykazał działanie naczyniorozszerzające w stosunku do tętnicy krezkowej, jak również tętnicy wyizolowanej z mięśnia smukłego. Dożylnie podanie kwasu walerianowego u szczurów prowadziło do krótkotrwałego działania hipotensyjnego, jednocześnie nie wywierając istotnego wpływu na częstość skurczów serca. Efekt hipotensyjny uzyskany przy podaniu tego rodzaju został znacząco wydłużony poprzez zastosowanie dożylnego wlewu kwasu

walerianowego w infuzji ciągłej. Niniejsze badanie po raz pierwszy wykazało, że kwas walerianowy szybko przenika przez barierę jelito-krew i docierając do organów zaangażowanych w regulację ciśnienia tętniczego wywołuje istotny efekt hipotensyjny.

Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonych prac wskazują, że warunkach fizjologicznych stężenie kwasu masłowego i kwasu walerianowego jest najwyższe w jelicie grubym, które jest głównym habitatem mikrobioty. Kwas masłowy i kwas walerianowy przedostają się z jelita grubego do układu krążenia powodując istotny efekt hipotensyjny, oddziałując zarówno poprzez układ nerwowy, jak również bezpośrednio na naczynia.

Maksymilian Onyszkiewicz
Maksymilian Onyszkiewicz
Lekarz
3596398

[Signature]
Kierownik Zakładu Fizjologii i
Patofizjologii Eksperymentalnej
prof. dr hab. n. med. Marcin Ufnal