STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Epizody sercowo - naczyniowe są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych i aż 46% ogólnej liczby zgonów w Polsce. Mimo licznych publikacji i schematów terapeutycznych odnoszących się do tego problemu, wciąż brakuje idealnych leków przeciwpłytkowych, niezbędne zatem staje się opracowanie nowych strategii postępowania klinicznego, a co za tym idzie nowych terapii.

Przez dziesięciolecia CO miał opinię „cichego zabójcy" ze względu na swoje 220-krotnie większe powinowactwo do atomu żelaza w cząsteczce hemoglobiny niż tlen, co może prowadzić nawet do śmierci. Jednak jest on również produkowany endogennie w organizmie każdego zdrowego człowieka, a prowadzone od pewnego czasu badania dowiodły jego pozytywnego wpływu między innymi na układ sercowo-naczyniowy.

Wytwarzany w ilości około 500 μmol/dobę tlenek węgla pełni w organizmie wiele funkcji. W układzie sercowo-naczyniowym w dużym stopniu bierze udział w wazoregulacji, jak również normuje proces zakrzepicy. Ponadto, wpływa na wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe – odgrywa rolę między innymi w procesach proliferacji i apoptozy komórek. Innym miejscem wiązania dla tlenku węgla jest również hemoproteina, która katalizuję reakcję przekształcenia kwasu arachidonowego do prostanoidów – tromboksanu, prostaglandyn i prostacykliny. Związki te zaangażowane są w przebieg procesu zapalnego, między innymi w powstawanie obrzęku, czy podwyższenie temperatury w obrębie zmienionego miejsca.

Jednym z najbardziej obiecujących związków będących donorami tlenku węgla jest wykorzystany w niniejszej pracy CORM-A1 (boranokarbonat sodu). Celem pracy była szczegółowa ocena mechanizmów przeciwzakrzepową i przeciwpłytkową tlenku węgla uwalnianego przez CORM-A1 in vitro we krwi ludzkiej.

W pracy zastosowano zróżnicowaną i bogatą metodykę. I tak, w celu oceny stopnia zahamowania aktywacji płytek krwi po różnych aktywatorach w obecności donoru tlenku węgla. Kolejną metodą była cytometria przepływowa, w ramach której zbadano ekspresję fosfatydyloseryny i P-selektyny oraz pomiar produkcji mikropęcherzyków płytkowych. W celu oceny kaskady AA wykonano dynamiczną generację TxB_2. Dodatkowo oznaczono stężenie mleczanu odpowiadające hamowaniu energetyki beztlenowej płytki krwi oraz pomiar retrakcji

skrzepu i oznaczenia tromboelastometryczne na aparacie ROTEM w celu oceny kinetyki, ale też i ogólnej energetyki mechanizmów koagulacyjnych.

Wykazano efekt przeciwpłytkowy CORM-A1 zależny od wielu szlaków sygnałowych płytek krwi. Donor CO działał hamująco na agregację i sekrecję w osoczu bogatopłytkowym po ADP, kolagenie, jonoforze A23187 i TRAP. Dodatkowo obniżał ekspresję P-selektyny i fosfatydyloseryny na powierzchni płytek krwi oraz uwalnianie mikropęcherzyków płytkowych.

CORM-A1 wpływał również na obniżenie ilości wytwarzanej energii zarówno na drodze beztlenowej jak i tlenowej, a także zmieniając kinetykę tworzenia się skrzepu ograniczał jego formowanie.

Uzyskane wyniki wskazują złożoność i wielotorowość działania CO na płytki krwi, a w szczególności efekt przeciwpłytkowy i przeciwzakrzepowy. Dalsze prace nad rozwojem donorów CO mogą przyczynić się do opracowania skuteczniejszych strategii leczenia i zmniejszenia liczby zgonów wywołanych ChUK.