

Przeciwwzkrzepowe i hemodynamiczne właściwości nowych donorów nitroksylu (HNO).

Choroby sercowo-naczyniowe od lat pozostają wiodącą przyczyną śmierci, a u podłoża większości tych schorzeń leżą zaburzenia w układzie krzepnięcia. Szczególną rolę w patofizjologii tych procesów przypisuje się płytkom krwi. Zaburzenia w ich funkcjonowaniu negatywnie wpływają na przebieg tak poważnych chorób jak miażdżyca, choroba niedokrwienna serca, zespoły wieńcowe, w tym stany ostre, choroby zakrzepowo-zatorowe, które mogą być powikłane udarami czy zatorowością. Chociaż dysponujemy dość skutecznymi lekami przeciwplatekowymi, wciąż istnieje konieczność opracowania nowych leków o lepszych właściwościach farmakologicznych i mniejszej liczbie działań niepożądanych.

W związku z podobieństwem do tlenku azotu (NO), uznanej cząsteczki stosowanej z powodzeniem jako lek hipotensyjny, a o udowodnionym działaniu antyagregacyjnym, uwaga autorki tej rozprawy skupiła się na związku z nim spokrewnionym - nitroksylu (HNO). Ten mały, trójatomowy kwas może posiadać wszelkie zalety NO, a być pozbawionym jego wad. Z uwagi na wysoką reaktywność HNO i niestabilność w roztworach, konieczne jest stosowanie go w postaci donorów. Chociaż w literaturze stosowane są liczne związki o takich właściwościach, wciąż trwają poszukiwania donora o jak najlepszych właściwościach farmakologicznych.

Celem badań było wykazanie właściwości przeciwwzkrzepowych i hemodynamicznych nowych donorów HNO, będących pochodnymi kwasu Piloty'ego oraz ogólna charakterystyka mechanizmu działania tych związków.

W niniejszych badaniach wykazano działanie przeciwwzkrzepowe nowych donorów HNO w eksperymentalnych badaniach zwierzęcych *in vivo* obejmujących modele zakrzepicy tętniczej stymulowanej prądem u szczurów i myszy, pomiary ciśnienia krwi metodą krwawą u szczurów oraz modele zakrzepicy indukowanej laserowo i chemicznie u myszy, uzupełnionych badaniami *ex vivo*. Dowiedziono też, że mechanizm tego działania zależy przede wszystkim od hamowania płytek krwi i może też obejmować aktywację fibrynolizy.

Podsumowując uzyskane wyniki w zestawieniu z danymi literaturowymi, można postulować, że kontynuacja badań nad donorami HNO i ich mechanizmami działania jest jak najbardziej zasadna. Znalezienie odpowiednich donorów do prowadzenia eksperymentów, które w przyszłości mogłyby się stać substancjami leczniczymi jest integralną częścią tych starań. W powyższych badaniach wykazano, że proponowane w niniejszym opracowaniu nowe donory HNO efektywnie wpływają na procesy hemostazy i w naszej ocenie są bardzo dobrymi kandydatami na leki do przeprowadzenia dalszych etapów badań, w tym badań klinicznych.