**Wydział Farmaceutyczny**

**z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej**

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**Tomasz Waldemar Kamiński**

***Siarczan indoksylu a układ hemostazy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddanych farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej***

Rozprawa doktorska

w dziedzinie nauk farmaceutycznych

Białystok 2019

***Promotor***

Prof. dr hab. Dariusz Pawlak

Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**Streszczenie w języku polskim**

Pomimo znacznych postępów w dziedzinie kardio-nefrologii częstość występowania zaburzeń zakrzepowo-zatorowych oraz wysokiego ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z przewlekłą chorobę nerek (PChN) jest wciąż zdecydowanie wyższa niż w populacji ogólnej.Siarczan indoksylu (IS) jest toksyną mocznicową, pochodną tryptofanu, której kumulację obserwuje się podczas upośledzonej czynności wydalniczej nerek. IS moduluje liczne szlaki sygnałowe, a także przyczynia się do postępującego ograniczenia funkcjonalności nefronów. Celem pracy była próba oceny zależności pomiędzy osoczowym stężeniem IS u pacjentów z PChN oraz chorych z PChN poddanych farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej, a elementami układu hemostazy i markerami funkcji śródbłonka, wskaźnikami stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego.

Badania zostały przeprowadzone na materiale pozyskanym od pacjentów z PChN leczonych zachowawczo i zdrowych ochotników stanowiących grupę kontrolną. Wykonano pomiar osoczowego stężenia IS techniką chromatografii cieczowej (HPLC), a także oznaczono metodami immunoenzymatycznymi (ELISA) stężenia elementów układu krzepnięcia i fibrynolizy, markerów stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego, a także układu immunologicznego.

Wykazano, że u pacjentów z PChN dochodziło do kumulacji IS, a obserwowany efekt był zależny od stopnia uszkodzenia nerek. W grupie chorych z upośledzoną funkcją nerek zaburzenia w zakresie układu hemostazy, wyrażone z jednej strony wzrostem potencjału prozakrzepowego, z drugiej nasileniem aktywności fibrynolitycznej były dodatnio skorelowane z wysokim osoczowym stężeniem IS. Zaobserwowano ponadto dodatnie zależności pomiędzy stężeniem IS a poziomem stresu oksydacyjnego oraz stopniem uszkodzenia śródbłonka naczyniowego. Farmakoterapia przeciwnadciśnieniowa u chorych z upośledzoną funkcją nerek nie wpływała na osoczowe stężenie IS, jednak szczegółowa analiza statystyczna wykazała, że stosowane leki hipotensyjne były niezależnym czynnikiem modulującym powiązania pomiędzy IS a markerami stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego i wskaźnikami funkcji nerek. IS w warunkach przewlekłego stanu zapalnego może przyczynić się do powstawania niedokrwistość z niedoboru żelaza na drodze zmniejszenia produkcji ferretyny.

Wyniki zaprezentowanych badań wskazały, że IS może stanowić ogniwo łączące zwiększone ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia wywoływanych zaburzeniami układu hemostazy z przewlekłą chorobą nerek.

**Streszczenie w języku angielskim**

Despite the significant progress in cardio-nefrology field, the occurrence of thromboembolic events and hypertension in patients with chronic kidney disease (CKD) is still significantly higher than in the general population. Indoxyl sulfate (IS) is a uremic toxin, a derivative of tryptophan, the accumulation of which is manifested during the impaired renal function. IS modulates numerous signaling pathways and contributes to the progressive loss of renal function.

The aim of the study was to evaluate the associations between plasma IS concentrations in patients with CKD and patients with CKD subjected to antihypertensive pharmacotherapy, and elements of the hemostatic system and markers of endothelial function, oxidative stress, and inflammation.

The research was conducted on the material obtained from CKD patients on conservative treatment and healthy volunteers served as the control group. Measurement of IS plasma concentration was assayed by liquid chromatography (HPLC), as well as immunoenzymatic (ELISA) methods were used to examine the concentration of factors of the coagulation system and fibrinolysis, markers of inflammation, oxidative stress and the immune system activation. Significantly higher levels of IS in plasma was shown in patients with CKD, and the effect observed was dependent on the stage of CKD. In the group of patients with impaired renal function, disturbances in the hemostasis system, expressed on the one hand by an increase in prothrombotic potential, on the other hand by intensification of fibrinolytic activity were positively correlated with high concentrations of IS in plasma. Positive correlations between IS concentration and oxidative stress level as well as a degree of vascular endothelial damage were also observed. Antihypertensive pharmacotherapy in patients with impaired renal function did not affect the plasma IS concentration, however, cross-sectional statistical analysis proved that the used antihypertensive agents were an independent factor modulating the relationship between IS and markers of inflammation, oxidative stress, and renal function assessment. IS in conditions of chronic inflammation may contribute to the formation of iron deficiency anemia by reducing the production of ferritin.

The results of the presented study showed for the first time that IS may be a “missing link” connecting the increased risk of cardiovascular disease caused by disorders of the hemostatic system with chronic kidney disease.