

Streszczenie w języku polskim

dr Małgorzata Karbowska

Choroby sercowo-naczyniowe są najczęstszą przyczyną zgonów wśród pacjentów z PChN, a ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych wzrasta wraz z progresją PChN. Upośledzenie funkcji nerek prowadzi także do kumulacji w organizmie toksyn mocznicowych między innymi siarczanu indoksylu (IS).

IS uznawany jest za jedną z agresywnych toksyn mocznicowych ze względu na wysoką aktywność biologiczną i wielokierunkowy charakter działania. Stężenie tej toksyny może być nawet kilkadziesiąt razy wyższe u pacjentów z PChN w porównaniu do osób zdrowych. Co więcej, dostępne techniki terapii nerkozastępczej są mało skuteczne wobec IS, którego stężenie bezpośrednio po dializie ciągle jest wyższe niż u osób z prawidłowo funkcjonującymi nerkami.

Celem pracy była ocena wpływu IS na układ krzepnięcia i fibrynolizy oraz proces powstawania zakrzepu w doświadczalnym zwierzęcym modelu zakrzepicy.

Badania z użyciem zwierząt: szczurów stada Wistar-Crl:WI(cmdb) i myszy (szczep C57B1/6J) zostały przeprowadzone w dwóch etapach. W pierwszym przeprowadzono ocenę wpływu IS na proces powstawania zakrzepu po ostrym narażeniu (jednorazowe podanie dożylnie IS). W drugim etapie ocena została dokonana po chronicznej ekspozycji na IS (związek ten rozpuszczono w wodzie pitnej, a następnie podawany był on szczurom przez okres 4 tygodni w dawce 100 bądź 200 mg/kg m.c./dzień). Dodatkowo wykonano analizę tromboelastometryczną i oceniono wpływ IS na parametry morfologiczne i koagulologiczne. Ponadto, zbadano wpływ ostrego narażenia na IS na agregację płytek krwi stymulowaną ADP lub kolagenem w osoczu bogatopłytkowym, agregację płytek krwi indukowaną kolagenem we krwi pełnej i generację fibryny. Badania wykonane po chronicznej ekspozycji pozwoliły z kolei na ocenę wpływu IS na parametry biochemiczne krwi, a także wybrane czynniki układu krzepnięcia i fibrynolizy oraz stężenie sirtuiny 1 i 3.

Przeprowadzone badania wykazały prozakrzepowe właściwości IS oraz nasilenie przez IS odpowiedzi zakrzepowej organizmu. IS wpływał na hemostazę pierwotną prowadząc do nasilenia powstawania czopu płytkowego poprzez zwiększenie liczby i aktywację płytek krwi oraz na hemostazę wtórną poprzez oddziaływanie na osoczowe czynniki układu krzepnięcia i fibrynolizy, prowadząc m.in. do wzrostu stężenia kompleksów inicjujących proces krzepnięcia – kompleksów czynnika tkankowego z czynnikiem VIIa i wzrostu stężenia PAI-1. Dodatkowo IS modyfikował kinetykę tworzenia skrzepu zwiększając stabilność skrzepu oraz

skracać czas potrzebny do jego wytworzenia. Przewlekłe narażenie na IS prowadziło również do spadku stężenia sirtuiny 1 i 3 w aortach.

Wyniki zaprezentowanych badań sugerują, że IS może być jednym z kluczowych czynników odpowiedzialnych za incydenty zakrzepowo-zatorowe w przebiegu PChN