

**Wydział Farmaceutyczny
Z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku**

Agata Gołaszewska

Ocena wpływu adrenaliny na aktywność płytek krwi zdrowych ochotników

Rozprawa na stopień doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauk medycznych
Białystok 2021

Promotor: **dr hab. n. med. Tomasz Rusak**

Promotor pomocniczy: **dr n. med. Tomasz Misztal**

Zakład Chemii Fizycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Zakrzepy i zatory stanowią główną bezpośrednią przyczynę zgonów u hospitalizowanych pacjentów w krajach rozwiniętych. Szczególnie istotną rolę w procesie krzepnięcia, jak również w stanach patologicznej nadkrzepliwości, odgrywają płytki krwi, zaś adrenalina jest jednym z ich fizjologicznych aktywatorów. Jednak jej mechanizm działania jest stosunkowo słabo poznany – z jednej strony stężenia adrenaliny powodujące aktywację płytek *in vitro* są co najmniej o rząd wielkości wyższe od tych spotykanych fizjologicznie w osoczu, zaś z drugiej wykazano istotną korelację pomiędzy podwyższonym stężeniem adrenaliny, a zwiększonym ryzykiem występowania powikłań zakrzepowych. Zatem kompleksowe zbadanie wpływu adrenaliny na płytki krwi oraz ustalenie mechanizmu aktywacji płytek przez ten hormon stanowi niezmiernie ważne zadanie badawcze.

Celem badań była ocena wpływu adrenaliny na etapy hemostazy zależne od płytek krwi ze szczególnym uwzględnieniem roli adrenaliny w powstawaniu aktywności prokoagulacyjnej ludzkich płytek krwi w warunkach *in vitro*.

Badania przeprowadzono na modelu krwi ludzkiej pobranej od zdrowych ochotników, gdzie wykorzystano szeroki panel metod. Analizie poddano wpływ klinicznie istotnych (nanomolowych) stężeń adrenaliny na ludzkie płytki krwi w eksperymentalnych warunkach *in vitro* obejmującą adhezję, agregację i sekrecję w warunkach przepływu, powstawanie odpowiedzi prokoagulacyjnej płytek krwi w warunkach przepływu oraz w warunkach statycznych, kinetykę formowania skrzepów fibrynowo-płytkowych, architekturę skrzepów fibrynowo-płytkowych oraz kinetykę fibrynolizy. Podjęto również próbę opracowania

kompletnego mechanizmu – komórkowego i molekularnego opisującego wpływ adrenaliny na ludzkie płytki krwi.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż adrenalina pełni istotną rolę w hemostazie zależnej od płytek krwi, przyczyniając się zarówno do nasilenia krzepnięcia, jak i spowolnienia fibrynolizy. Ponadto, jest ona czynnikiem ryzyka zakrzepowego o dużo bardziej kompleksowym mechanizmie działania niż dotychczas sądzono, zwłaszcza w warunkach wysokich wartości szybkości ścinania jakie panują w naczyniach krwionośnych w trakcie przepływu krwi. W powstawaniu odpowiedzi prokoagulacyjnej płytek krwi eksponowanych na adrenalinę szczególnie istotne wydają się być: oś receptor α_2 -adrenergiczny-GPIIb/IIIa-NHE-NCX, aktywacja kinazy PI3K, zahamowanie cyklazy adenylanowej (AC), sekrecja ADP i związane z jego działaniem dalsze hamowanie AC oraz wzrost cytosolowego stężenia Ca^{2+} .

W świetle przedstawionych w niniejszej pracy wyników można również postulować, że definicja klasycznych leków przeciwplatek (na przykładzie inhibitorów cyklooksygenazy, blokerów receptora GPIIb/IIIa i antagonistów P2Y_{12}), których mechanizm działania polega na blokowaniu agregacji płytek, może być w przyszłości rozszerzona o efekt antyprokoagulacyjny opierający się na redukcji ekspresji fosfatydyloseryny (PS) przez płytki krwi stymulowane specyficznymi kombinacjami agonistów. W kontekście postulowanej możliwości monitorowanego użycia adrenaliny jako czynnika normalizującego reaktywność płytek w farmakoterapii przeciwplatekowej (celem zapobiegania krwawieniu postoperacyjnemu) należy bardziej szczegółowo niż dotychczas nadzorować hemostazę pierwotną i wtórną.