

Czsto występowanie chorób sercowo-naczyniowych (CVD) u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek wciąż pozostaje znacznie wyższe, niż w porównywalnej wiekowej populacji ogólnej. Współczesne obserwacje dowodzą, że obecność stresu oksydacyjnego (SOX), stan zapalny i kumulacja toksycznych produktów przemiany materii mają szczególny wpływ na uszkodzenie komórek śródbłoka naczyniowego i zaburzenia zakrzepowo-zatorowe. W ostatnich latach pojawiły się przesłanki wskazujące na udział produktów degradacji tryptofanu w powstawaniu i rozwoju chorób układu krążenia. Siarczan indoksyłu (IS) jest jednym z wielu toksyn mocznicowych, która powstaje na drodze przemian metabolicznych tego aminokwasu. W warunkach fizjologicznych jego stężenie w organizmie regulowane jest na drodze filtracji kłębuszkowej, natomiast w przypadku zmniejszenia efektywności wydalniczej nerek obserwuje się jego tkankową kumulację. IS wykazuje działanie prooksydacyjne, prozapalne, posiada szereg właściwości biologicznych pozwalających wyodrębnić go spośród innych toksyn mocznicowych, jako czynnik bezpośrednio powiązany ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi. Prawidłowa hemostaza jest wypadkową dynamicznej równowagi między czynnikami uczynniającymi lub hamującymi krzepnięcie krwi. Spośród wielu nieprawidłowości towarzyszących przewlekłej chorobie nerek, niezwykle ważne znaczenie posiadają zaburzenia, które zwiększają ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, czy też udaru niedokrwiennego mózgu.

Nasze własne obserwacje wskazują, że IS może być jednym z czynników, które mogą wpływać na układ krzepnięcia krwi, między innymi zmieniając aktywność krwinek płytkowych. Powyższe dane stały się podstawą do podjęcia próby oceny wpływu IS na proces powstawania oraz formowania zakrzepu w doświadczalnym modelu zakrzepicy tętniczej. Planujemy zbadać, na jakiej drodze dochodzi do modulowania układu hemostazy przez IS. Badania zostaną wykonane w dwóch modelach doświadczalnej zakrzepicy z użyciem zwierząt. W pierwszej części zostanie dokonana ocena wpływu IS na proces formowania i stabilności zakrzepu w przyrodniczym modelu zakrzepicy tętniczej u myszy. W celu zobrazowania indukcji oraz dynamiki narastania wewnątrzprzewodnicznego zakrzepu zostanie wykorzystana technika mikroskopii konfokalnej. Czynnikiem, który zapoczątkowuje proces powstawania zakrzepu będzie wiązka promieniowania uzyskana z lasera argonowego, która uszkodzi komórki śródbłoka tętnicy mięśniowej dławiczej (cremaster), co zgodnie z danymi literaturowymi może odpowiadać limitowemu cytotoksycznemu działaniu czynników prozapalnych. Metoda ta jest bardzo cennym narzędziem badawczym, bowiem wszystkie zmiany rejestrowane są przy użyciu w funkcji czasu, co umożliwia monitorowanie aktywacji krwinek płytkowych, osoczowych czynników krzepnięcia oraz pełnej dynamiki procesu zakrzepowego. W kolejnym modelu zakrzepica będzie indukowana stałym prądem elektrycznym na tętnicy szyjnej szczura, a zmiany będą oceniane zarówno po ostrej, jak i po chronicznej ekspozycji na IS. W przeciwieństwie do pierwszego układu badawczego, gdzie będzie użyty laser i może być obserwowana bardzo subtelnych zmian wewnątrzprzewodnicznymi, w tym doświadczeniu pod wpływem działania prądu, oprócz uszkodzenia śródbłoka, dochodzi także do odsłonięcia warstwy kolagenowej i uwolnienia czynnika von Willebranda (vWF). Powstały zakrzep zostanie wyizolowany, a następnie będzie oceniona jego masa. Wiadomo, że zmiany w układzie hemostazy ściśle powiązane z parametrami hemodynamicznymi, zatem będą one monitorowane w trakcie badania nad zakrzepicą. Po zakończeniu badania od zwierząt zostanie pobrana krew celem oceny szerokiego spektrum parametrów biochemicznych, koagulologicznych, hematologicznych.

Na podstawie przeprowadzonych badań można przypuszczać, że istnieje realna szansa wyjaśnienia, w jaki sposób IS, którego stężenie rośnie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, wpływa na proces powstawania oraz progresję zmian zakrzepowych. Zaplanowany schemat badań stanowi kompleksowe i innowacyjne ujęcie problemu poznania mechanizmów leżących u podstaw wpływu IS na układ hemostazy. Niewątpliwie, badania posiadają charakter nowatorski, stwarzają możliwość odkrycia nieznanych dotychczas właściwości IS, a tym samym dają podstawy do dalszych badań nad udziałem produktu degradacji tryptofanu w schorzeniach układu krążenia towarzyszących chorobie nerek.