

Niedobór żelaza jest częstym zaburzeniem występującym u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Dla korekcji tego stanu w większości przypadków stosuje się podaż dożylną tego jonu. Taka forma terapii ma jednak cechy „obosiecznego miecza”. Z jednej strony dochodzi do korekcji niedokrwistości, jednak jednocześnie wprowadzenie w krótkim czasie do łożyska naczyniowego dużej dawki żelaza skutkuje wzmożoną generacją wolnych rodników, co prowadzi do uszkodzenia otaczających tkanek. U chorych dializowanych otrzewnowo część żelaza podana drogą dożylną może dyfundować do jamy otrzewnowej z płynem dializacyjnym o niskiej zawartości białek wiążących żelazo. W naszych poprzednich badaniach wykazaliśmy, że sacharoza żelaza podana dożylnie u pacjentów na dializie otrzewnowej indukuje wewnątrzotrzewnowy odczyn zapalny i jest cytotoksyczna w stosunku do komórek mezotelium otrzewnowego. Ponadto żelazo ulegało akumulacji w komórkach mezotelialnych. We wstępnych badaniach wykazaliśmy, że skutkiem dożylnego podania preparatu żelaza- izomaltozydu 1000 (Monofer®) u pacjentów dializowanych otrzewnowo dochodzi do wystąpienia odczynu zapalnego w jamie otrzewnowej a obecny w niej dializat wykazuje cechy cytotoksyczności w stosunku do komórek mezotelium otrzewnowego w warunkach hodowli *in vitro*. Jednocześnie jednak zastosowanie prekursora glutationu – N-Acetylcysteiny zmniejszyło cytotoksyczność dializatu w stosunku do mezotelium.

Planujemy ocenić reakcję otrzewnową po dożylnym podaniu trzech preparatów żelaza stosowanych w Polsce do suplementacji tego jonu u chorych dializowanych otrzewnowo: Sacharoza Żelaza, Izomaltozyd Żelaza 1000 i Karboksymetamina Żelaza. Działanie tych preparatów będzie oceniane w warunkach hodowli *in vitro* na komórkach mezotelialnych oraz *in vivo* u dializowanych otrzewnowo chorych. Umożliwi to ocenę stopnia zróżnicowania reakcji chorych na stosowaną terapię. Badany będzie także przewlekły efekt ekspozycji komórek mezotelium na badane preparaty lub dializat otrzewnowy uzyskany po dożylnym podaniu tych leków, pod kątem zmian czynności komórek, których skutkiem może być rozrost tkanki łącznej i naczyń krwionośnych w otrzewnej. Obie wymienione zmiany powodują zaburzenia przezotrzewnowej ultrafiltracji, co często zmusza do przerwania dializoterapii z powodu jej nieskuteczności. Jony żelaza indukują stres oksydacyjny, którego następstwem może być aktywacja różnych szlaków metabolicznych. Planujemy ocenić rolę czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B w działaniu żelaza na poziomie komórek. W tym celu planujemy wykorzystać inhibitor tego czynnika dehydroksymetyloksychimocynę (DHMEQ). W poprzednich badaniach wykazaliśmy, że DHMEQ redukowała negatywne skutki działania dializatów otrzewnowych na komórki mezotelium w hodowli *in vitro*. Opierając się na wynikach naszych wstępnych badań planujemy także ocenić potencjalnie protekcyjny wpływ N-Acetylcysteiny, stosowanej jako dodatek do dializatu lub dożylnie, w odniesieniu do ostrej i przewlekłej toksyczności badanych leków w stosunku do mezotelium i błony otrzewnowej.

Planowane badania dostarczą wiedzę w jakim stopniu dożylna suplementacja żelaza wpływa na wewnątrzotrzewnową homeostazę i może sprzyjać w dłuższym czasie uszkodzeniu otrzewnej i spadku jej wydajności jako błony dializacyjnej. Wyniki badań z DHMEQ mogą wskazać na mechanizm działania tych leków na poziomie komórek mezotelium. Ponadto zweryfikujemy czy stosowanie antyoksydantów jest skutecznym sposobem zapobiegania niekorzystnych działań preparatów żelaza w mezotelium otrzewnowym.