

## STRESZCZENIE

Do patologii układu sercowo-naczyniowego przyczyniają się zarówno zmiany w erytrocytach, jak i nadmierna aktywacja szlaku angiotensyny (Ang)-(1–12) /Ang II. Udział tych mechanizmów w rozwoju dysfunkcji śródbłónka obwodowego w niewydolności serca (HF) pozostaje jednak nieznany.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było:

- 1) opisanie związku pomiędzy rozwojem dysfunkcji śródbłónka naczyniowego, a zmianami zachodzącymi w erytrocytach w trakcie progresji niewydolności serca (HF).
- 2) określenie wpływu egzogennej Ang-(1–12) i jej konwersji do Ang II na funkcjonowanie śródbłónka obwodowego w HF, ze szczególnym uwzględnieniem roli chymazy i tromboksanu A<sub>2</sub> pochodzenia naczyniowego (TXA<sub>2</sub>) w tym procesie.

Aby osiągnąć założone cele, wykorzystano unikatowy myszy model przewlekłej niewydolności serca (HF), wywoływanej przez specyficzną dla kardiomiocytów nadekspresję aktywowanego białka Gaq (myszy Tgαq\*44).

W toku przeprowadzonych badań wykazano, że u 8-miesięcznych myszy Tgαq\*44 występuje dysfunkcja śródbłónka obwodowego, objawiająca się poprzez zmniejszony rozkurcz aorty *in vivo* po podaniu acetylocholin. Dysfunkcja śródbłónka występująca u 8-miesięcznych myszy Tgαq\*44 była także związana z upośledzoną produkcją tlenu azotu (NO), zwiększoną produkcją anionów ponadtlenkowych i eikozanoidów. Co więcej, u 8-miesięcznych myszy Tgαq\*44 zaobserwowano również znaczące zmiany w budowie erytrocytów oraz ich zwiększoną sztywność. Zahamowanie arginazy odwracało dysfunkcję śródbłónka wywołaną przez erytrocyty wyizolowanych od myszy Tgαq\*44, w modelu interakcji erytrocytów z aortą (*ex vivo*).

U 12-miesięcznych myszy Tgαq\*44 zmiany strukturalne erytrocytów obejmowały: zmianę kształtu i zwiększoną elastyczność, zwiększoną szerokość rozkładu krwinek czerwonych

(RDW), słabą odkształcalność i podwyższony poziom stresu oksydacyjnego (stosunek glutationu (GSH)/dwusiarczku glutationu (GSSG)).

Ang-(1–12) wywołała dysfunkcję śródbłonna zarówno u 4- jak i u 12-miesięcznych myszy Tgαq\*44, co było związane ze zwiększoną produkcją Ang II. Efekt ten nie był hamowany przez chymostatynę (inhibitor chymazy). Wytwarzanie TXA<sub>2</sub> w odpowiedzi na Ang-(1-12) i Ang II w aortach piersiowych izolowanych od 12-miesięcznych myszy Tgαq\*44, ale nie od myszy 4-miesięcznych było zwiększone. Co więcej, niekorzystne działanie Ang-(1–12) i Ang II na zależny od śródbłonna rozkurcz aorty, było hamowane przez antagonistę receptora TXA<sub>2</sub> (SQ 29548) lub antagonistę receptora Ang typu I (losartan) u 12-miesięcznych, ale nie u 4-miesięcznych myszy Tgαq\*44.

Przedstawiona przeze mnie praca doktorska dowodzi, że obserwowane w mysim modelu niewydolności serca (Tgαq\*44) patologiczne zmiany w budowie czynności erytrocytów, up- regulacja arginazy oraz nadmierna aktywność wewnątrznaczyniowego szlaku Ang-(1–12)/Ang II/TXA<sub>2</sub> mogą przyczyniać się do rozwoju dysfunkcji śródbłonna w niewydolności serca. Arginaza i wewnątrznaczyniowe szlaki Ang-(1–12) / Ang II / TXA<sub>2</sub> mogą więc stanowić nowy cel terapeutyczny w leczeniu dysfunkcji śródbłonna naczyniowego w przebiegu niewydolności serca.