

## STRESZCZENIE

Udar niedokrwienny mózgu jako jedna z chorób sercowo-naczyniowych o znaczącej chorobowości i śmiertelności, niezmiennie od wielu lat pozostaje w centrum zainteresowania współczesnej medycyny. Standardową metodą prewencji wtórnej niekardiogenego (niezwiązanego z materiałem zatorowym powstałym w sercu) udaru niedokrwiennego mózgu jest terapia przeciwplatek. Jej skuteczność została potwierdzona w licznych wielośrodkowych badaniach klinicznych i stała się kanonem postępowania u tych chorych. Te same leki przeciwplatekowe nie przynoszą jednak korzyści w prewencji pierwotnej u niewyselekcjonowanej grupy pacjentów narażonej na powikłania sercowo-naczyniowe. Ze względu na udowodniony wpływ zmniejszonej biodostępności tlenu azotu i zwiększonego stężenia asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA- kompetycyjny inhibitor syntetazy tlenu azotu) na rozwój dysfunkcji śródbłonna naczyniowego i zwiększenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, głównym tematem niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena zależności pomiędzy zaburzeniami biotransformacji tlenu azotu, a funkcją płytek krwi u pacjentów w ostrej fazie niekardiogenego udaru niedokrwiennego mózgu (od < 24 godzin od początku objawów neurologicznych, do 7 doby obserwacji).

W związku z postulowaną w dotychczasowych doniesieniach kluczową rolę tlenu azotu nie tylko jako wyznacznika dysfunkcji śródbłonna, ale także jako związku regulującego aktywność płytek krwi, jego rolę w patogenezie i przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu usystematyzowano i podsumowano w pracy poglądowej będącej częścią tego cyklu publikacji. Następnie w pracy oryginalnej oceniono wpływ metabolitów biotransformacji tlenu azotu obecnych w osoczu i w trombocytach, na agregację płytek krwi u pacjentów w ostrej fazie niekardiogenego udaru niedokrwiennego mózgu.

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono znamienne wyższe i utrzymujące się przez cały okres obserwacji podwyższone stężenie inhibitorów syntetazy tlenu azotu (NOS) w płytkach krwi pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. W 1. i 3. dniu obserwacji stwierdzono w grupie badanej wyższe stężenie L-Argininy w płytkach krwi i niższe stężenie L-Argininy w osoczu, w porównaniu do grupy kontrolnej. Agregacja płytek krwi zależna od kwasu arachidonowego była ujemnie skorelowana z płytkową biodostępnością tlenu azotu ( $\frac{L-Arginina (płytki)}{ADMA (płytki)}$ ) w 3. i 7. dniu obserwacji w grupie badanej. W powstałym oryginalnym manuskrypcie, oprócz opisu otrzymanych wyników oznaczeń biochemicznych i badań agregometrycznych, przedstawiono ich potencjalny wpływ na funkcję płytek krwi. Podjęto

również próbę wyjaśnienia związku osoczowych i płytkowych zaburzeń biotransformacji tlenu azotu, na wzrost ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu.

Przedstawiony cykl publikacji zwraca uwagę na powiązanie pomiędzy zmniejszoną biodostępnością tlenu azotu w płytkach krwi, a ich funkcją badaną za pomocą agregometrii. Identyfikacja mechanizmu odpowiedzialnego za wzrost ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu zależnego od biotransformacji tlenu azotu w płytkach krwi może w przyszłości umożliwić wyselekcjonowanie grupy chorych, która odniesie korzyści z prewencji pierwotnej lekami przeciwplateletowymi. Ponadto uzyskane wyniki mogą być przesłanką do kontynuacji badań nad lekami zwiększającymi biodostępność tlenu azotu w płytkach krwi celem zmniejszenia ryzyka niedokrwiennych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

## **SUMMARY**

Ischemic stroke is among the most important cardiovascular disorders, due to its incidence and mortality. The antiplatelet treatment is a typical therapeutic strategy administered in the secondary prevention of noncardioembolic ischemic stroke (that is not connected with an ischemia originating from the cardiogenic thrombus). However, primary prevention with antiplatelet drugs is ineffective in a non-selected group of patients with elevated cardiovascular risk. Since the disturbances in the plasma nitric oxide bioavailability and the levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA, a competitive inhibitor of the nitric oxide synthase) are associated with development of endothelial dysfunction and with increase of cardio-vascular risk, the main scope of this dissertation is an analysis of the influence of nitric oxide biotransformation on platelet function in patients with acute phase of noncardioembolic ischemic stroke (observation from <24 hours to the 7<sup>th</sup> day following the stroke onset).

As it has been documented in numerous studies, nitric oxide (NO) deficiency is the main reason underlying endothelial vasodilatory dysfunction. Nevertheless, the NO can also regulate the platelet function. The role of nitric oxide in the pathogenesis of ischemic stroke has been summarized in the review of literature, which is a part of this dissertation. Subsequently, the influence of plasma and platelet nitric oxide biotransformation metabolites on platelet aggregation in acute phase of non-cardioembolic stroke has been studied and the results are presented in the original article.

Stably elevated platelet levels of the nitric oxide synthase (NOS) inhibitors in patients with acute phase of ischemic stroke, higher concentration of platelet L-Arginine and simultaneously lower level of plasma L-Arginine on the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> day was also observed in

the study group in comparison to the control group. Arachidonic acid-dependent platelet aggregation was negatively correlated with the platelet nitric oxide bioavailability  $\left(\frac{L-Arginin (platelets)}{ADMA (platelets)}\right)$  on the 3<sup>rd</sup> and 7<sup>th</sup> day of observation.

This dissertation emphasizes the links between lower platelet nitric oxide (PDNO) bioavailability and prothrombotic activation of thrombocytes, assessed by aggregometric tests. Identifying the mechanism responsible for higher risk of ischemic stroke in subjects with the PDNO biotransformation disturbances could help to select patients which would benefit from antiplatelet treatment in primary prevention of cardio-vascular diseases. Moreover, presented results could provide a rationale for designing drugs aiming at increasing the PDNO bioavailability in order to limit the risk for ischemic cardiovascular events.