

## 1. Cel prowadzonych badań/hipoteza badawcza

W sposób nagły, w następstwie arytmii, umiera ok. 50% osób z chorobami układu krążenia. Liczba nagłych zgonów sercowych (NZS) rośnie z wiekiem i występują one ponad dwukrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Wynika to jednak głównie z faktu, że najczęstszą przyczyną NZS jest choroba wieńcowa, której rozwojowi sprzyjają zawansowany wiek i płeć męska. Jednak u kobiet trudniej wyindukować arytmie poprzez testy elektrofizjologiczne, a także dochodzi do niej częściej przy braku zmian strukturalnych w sercu i wyższej frakcji wyrzucania lewej komory. Płeć jeszcze silniej determinuje częstość występowania arytmii w zespołach uwarunkowanych genetycznie. Może to sugerować odmienną podatność serca na arytmie i różny ich mechanizmy w zależności od płci.

Najczęstszą przyczyną wystąpienia zagrażających życiu arytmii u obu płci jest choroba wieńcowa i jej najgroźniejsza manifestacja – zawał serca (ok. 80% wszystkich NZS). Mechanizm arytmii w zawale serca jest złożony i nie do końca poznany. Biorą w nim udział: zaburzenia wewnątrzkomórkowego obiegu  $Ca^{2+}$ , dyspersja czasu trwania potencjałów czynnościowych w mięśniu sercowym, zaburzenie przewodnictwa międzykomórkowego oraz stopień zwłóknienia mięśnia sercowego istniejący w momencie niedokrwienia. Badania wskazują, że powyżej wymienione czynniki są zróżnicowane w zależności od płci i wieku, co może sugerować odmienną podatność pacjentów na arytmie podczas ostrego incydentu wieńcowego i odmienny mechanizm tych arytmii. Nie ma danych o potencjalnych, zależnych od płci i wieku różnicach w mechanizmach leżących u podstaw arytmii w świeżym zawale serca, a ich szczegółowe poznanie może pomóc w skuteczniejszym, dostosowanym do płci i wieku, leczeniu pacjentów doświadczających zagrażających życiu arytmii. Dlatego **celem projektu jest weryfikacja hipotezy, że częstość występowania komorowych zaburzeń rytmu serca i mechanizm arytmii w świeżym zawale serca są zależne od płci i wieku.**

## 2. Zastosowana metodyka

W celu weryfikacji powyższej hipotezy u szczurów rasy Wistar-Kyoto obu płci w trzech grupach wiekowych (3 miesiące, 18 miesięcy i 28 miesięcy) zostanie wyindukowany rozległy zawał lewej komory serca przez podwiązanie gałęzi lewej tętnicy wieńcowej. Kontrolę będą stanowiły zwierzęta w analogicznym wieku obu płci, u których zostanie wykonana operacja pozorna. Wielkość zawału będzie oceniona echokardiograficznie. Do badań zostaną włączone zwierzęta z zawałem obejmującym ok. 40% ściany lewej komory. W ciągu pierwszych 6 godzin po zawale będzie telemetrycznie rejestrowany zapis EKG. Będą analizowane następujące parametry: częstotliwość rytmu serca, odstęp QT, liczba przedwczesnych pobudzeń komorowych, liczba i sumaryczny czas trwania epizodów częstoskurczu komorowego i migotania komór. W celu zidentyfikowania mechanizmów leżących u podłoża arytmii badane będą: (1) zmiany elektrofizjologiczne (rejestracja potencjałów z powierzchni serca *in vivo*); (2) zmiany wewnątrzkomórkowego obiegu  $Ca^{2+}$  w izolowanych kardiomiocytach przy użyciu sondy fluorescencyjnej; (3) stopień zwłóknienia mięśnia sercowego (ilość i skład kolagenowy macierzy zewnątrzkomórkowej); (4) sprawność przewodzenia międzykomórkowego (ekspresja i fosforylacja koneksyny 43- białka budującego połączenia międzykomórkowe).

Dodatkowo w zdrowym sercu (izolowanym od zwierząt obu płci w różnym wieku) i perfundowanym *in vitro* chcemy skorelować rodzaj arytmii ze znanymi bodźcami wyzwalającym, jakim są wydłużenie potencjału czynnościowego i stymulacja katecholaminowa w celu zbadania podatności zdrowego serca na arytmie i lepszego zrozumienia jej mechanizmów u obu płci w zależności od wieku.

## 3. Wpływ spodziewanych rezultatów na rozwój nauki, cywilizacji, społeczeństwa

Niezwykle złożony mechanizm arytmii w zawale serca jest nadal słabo poznany, szczególnie u kobiet. Wynika to z faktu, że już na etapie badań podstawowych samice są wykluczane z eksperymentów ze względu na cykliczną zmienność w gospodarce hormonalnej, mogącą zmniejszać powtarzalność wyników. Również w badaniach klinicznych kobiety są znacznie mniej licznie reprezentowane. Istnieje pilna potrzeba lepszego poznania potencjalnych międzypłciowych różnic w mechanizmach arytmii w zawale serca. Jest to szczególnie istotne w obliczu starzenia się społeczeństw, w których ze względu na dłuższy czas życia, przewagę będą prawdopodobnie stanowiły kobiety. Mamy nadzieję, że wyniki proponowanego projektu dostarczą informacji na temat nieznanych różnic w mechanizmach arytmii w zawale serca w zależności od płci i wieku, co mogłoby skierować tok badań w kierunku opracowania spersonalizowanych metod leczenia.

Problem równego traktowania i niedyskryminowania żadnej z grup społecznych jest w obecnych czasach wyjątkowo aktualny. W odniesieniu do działań medycznych jest on również coraz szerzej podnoszony, z tą różnicą, że w kontekście leczenia oznacza on prawo do otrzymania indywidualnego, nie zawsze identycznego, ale najlepszego dla danego pacjenta leczenia.