

## Streszczenie

*Tytuł rozprawy: Wpływ wieku i płci na częstość występowania komorowych zaburzeń rytmu serca w szczurzym modelu ostrego niedokrwienia lewej komory. Próba identyfikacji mechanizmów powstawania arytmii.*

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 groźnych arytmii komorowych i NZS są powikłania choroby wieńcowej, której rozwojowi sprzyjają zawansowany wiek i płeć męska. Wydaje się więc, że przytoczone dane wskazują raczej, że to zmiany spowodowane chorobami sercowo-naczyniowymi, a nie wynikające bezpośrednio z procesu starzenia czy predyspozycji związanych z płcią, są główną przyczyną arytmii. Istnieją jednak przesłanki świadczące o tym, że nawet u osób z podobnym stanem zaawansowania chorób sercowo-naczyniowych mechanizmy arytmii są odmienne u pacjentów obu płci i w różnym wieku.

W związku z tym celem prezentowanej pracy było porównanie częstości występowania i rodzaju arytmii w warunkach ostrego niedokrwienia w modelu szczurzym u zwierząt obu płci, młodych i w podeszłym wieku, u których niedokrwienie występuje po raz pierwszy i nie towarzyszy mu choroba wieńcowa, aby uwidocznić zależne od płci i wieku czynniki sprzyjające wystąpieniu groźnych arytmii komorowych.

U szczurów obu płci w wieku 3 i 24 miesięcy indukowano niedokrwienie lewej komory przez podwiązanie LAD lub wykonywano operację pozorną w grupie kontrolnej. Przez 6 godzin od operacji rejestrowano metodą telemetryczną zapis EKG. W zapisie analizowano liczbę pobudzeń dodatkowych (PVBs), częstoskurczy komorowych (VT) i epizodów migotania komór (VF). Analizowano parametry elektrofizjologiczne: częstość rytmu serca (HR), czas trwania zespołu QRS, czas trwania odstępu QT oraz czas opadania załamka T (T<sub>peak</sub>-T<sub>end</sub>). Sześć godzin po indukcji niedokrwienia z powierzchni serca rejestrowano potencjały nasierdziowe, a następnie pobierano serca w celu oceny włóknienia i ekspresji koneksyny 43, oraz zbadania parametrów wewnątrzkomórkowego obiegu jonów Ca<sup>2+</sup> w izolowanych kardiomiocytach.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że:

1. zagrażające życiu arytmie (VT/VF) w szczurzym modelu ostrego niedokrwienia występują głównie w pierwszej godzinie po zamknięciu światła tętnicy wieńcowej;

2. VT/VF występują znacznie częściej w grupie samców w podeszłym wieku niż samic w obu grupach wiekowych i w grupie młodych samców;
3. induktorami VT/VF podczas niedokrwienia są głównie pobudzenia dodatkowe typu wczesnego (EPVBs);
4. czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu arytmii niedokrwiennej są:
  - a. zwolnione przewodzenie śródkomorowe spowodowane nasilonym, nieheterogennym włóknieniem w poszczególnych warstwach mięśnia sercowego, przerostem kardiomiocytów i zmniejszoną liczbą połączeń międzykomórkowych utworzonych przez koneksynę 43;
  - b. wydłużony czas trwania repolaryzacji;
  - c. zwiększona śródścienna dyspersja repolaryzacji;
  - d. spadek funkcji transportowej ATP-azy wapniowej siateczki sarkoplazmatycznej (SERCA).

Uzyskane wyniki pokazują, że częstość występowania arytmii komorowych wywołanych ostrym niedokrwieniem lewej komory serca jest zależna od płci i wieku. Arytmie są częstsze i mają groźniejszy przebieg u samców w podeszłym wieku niż u równowiekowych samic i u zwierząt młodych. Zagrożenie arytmiczne jest najwyższe w pierwszej godzinie po niedokrwieniu. Mechanizm powstawania komorowych arytmii jest złożony i ich wystąpieniu sprzyja przynajmniej kilka czynników, które pojawiają się w sercu wraz z procesem starzenia, głównie u osobników płci męskiej.

W prewencji pierwotnej u osób zagrożonych wystąpieniem ostrych epizodów niedokrwiennych należy uwzględnić interwencje zapobiegające rozwojowi włóknienia, przyśpieszeniu częstości rytmu serca i wydłużeniu odcinka QT oraz interwencje (będące obecnie na etapie badań) przeciwdziałające spadkowi funkcji SERCA i zaburzeniom przewodzenia międzykomorowego. Interwencje takie mogłyby być szczególnie skuteczne w prewencji groźnych arytmii i NZS u osobników płci męskiej.