

2. Streszczenie

Ostaryna jest niesteroidowym, selektywnym modulatorem receptora androgenowego (SARM) o działaniu anabolicznym i ograniczonym działaniu androgennym. Choć do dziś przetestowana w kilkunastu badaniach klinicznych wciąż nie uzyskała ona statusu środka leczniczego ani suplementu diety. Nie stanowiło to jednak problemu, by stała się popularnym środkiem poprawiającym możliwości organizmu, przez co jest najczęściej wykrywaną substancją dopingującą z grupy SARMów. Praca doktorska koncentruje się na mechanizmie działania ostaryny w zakresie stymulowania procesów anabolicznych w mięśniach oraz sercu oraz działaniu toksycznym i profibrotycznym w sercu. Do badań wykorzystano modele komórkowe mięśni szkieletowych C2C12 i L6, kardiomiocytów H9C2 oraz pierwotne hodowle fibroblastów izolowanych z serc samic i samców szczurów. Ponadto zbadano działanie 30-dniowego podawania ostaryny *in vivo* na samcach szczurów Wistar.

Wykazano, że ostaryna stymuluje procesy proliferacji i różnicowania wyłącznie za pośrednictwem szlaku genomowego z wykorzystaniem receptora androgenowego. Dodatkowo jej zastosowanie zwiększa masę mięśniową szczurów i wpływa na wzrost ekspresji markerów różnicowania w modelu *in vivo*. W modelu *in vitro* ostaryna wpływa na funkcjonowanie fibroblastów wyizolowanych z serc samców, obniżając przeżywalność komórek i stymulując procesy profibrotyczne, a jednocześnie pozostając bez znaczącego wpływu na fibroblasty pozyskane z serc samic. W komórkach kardiomiocytów ostaryna nie wpływa istotnie na procesy związane z przeżywalnością tych komórek, stymuluje jednak wzrost ekspresji markera kardiomiopatii – ciężkiego łańcucha β -miozyny. Wyniki te potwierdzono w mięśniu sercowym pozyskanym z doświadczenia *in vivo*. Ponadto wykazano, że 30dniowe podawanie ostaryny zmniejsza stężenie testosteronu całkowitego oraz obniża stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL i HDL.

Uzyskane wyniki po raz pierwszy opisują działanie ostaryny w dwóch aspektach – zarówno to potencjalnie pozytywne, polegające na zwiększaniu masy mięśniowej, jak również to negatywne, w zakresie funkcjonowania mięśnia sercowego.

3. Abstract

Ostarine is a non-steroidal, selective androgen receptor modulator with anabolic and limited androgenic effects. Although it has been tested in several clinical trials to date, it still has not received the status of a therapeutic agent or a dietary supplement. However, it was not a problem for it to become a popular agent that improves sport performance, which is why it is the most frequently detected doping agent from this group of substances. The main aim of the study focuses on the mechanism of action of ostarine as an anabolic agent in muscles and the heart, as well as toxic and profibrotic toxin in the heart. Cell models of C2C12 and L6 skeletal muscles, H9C2 cardiomyocytes, and primary cultures of fibroblasts isolated from the hearts of female and male rats were used for the study. Additionally, the effect of the 30-day administration of ostarine *in vivo* was investigated in male Wistar rats.

It has been shown that ostarine stimulates the processes of proliferation and differentiation through only the genomic pathway using the androgen receptor. In addition, it increases muscle mass in rats and increases the expression of differentiation markers in the *in vivo* model. In the *in vitro* model, ostarine affected the functioning of male cardiac fibroblasts, reducing cell survival and stimulating profibrotic processes, while remaining without a significant effect on fibroblasts obtained from female hearts. In cardiomyocytes, no significant effect on survival has been demonstrated, but ostarine has been shown to stimulate an increase in the expression of a cardiomyopathy marker – β myosin heavy chain. These results were confirmed in tissue obtained from an *in vivo* experiment. In addition, it has been shown that 30-day administration of ostarine reduces the concentration of total testosterone and lowers the concentration of total cholesterol and LDL and HDL fractions. The results, obtained for the first time, describe the effects of ostarine, both potentially positive on increasing muscle mass and negative in terms of the functioning of the heart muscle.

