

Farkas Attila, Csík Norbert, Makra Péter, Orosz Szabolcs, Forster Tamás, Csanády Miklós, Papp Gyula, Varró András, Farkas András

Szerzők neve

SZTE ÁOK II. sz. Bel. Klinika és Kardiológiai Központ, SZTE TTK Kísérleti Fizikai Tanszék, Richter Gedeon Nyrt. Budapest, MTA SZTE Keringéscsökkentő Farmakológiai Kutatócsoport és SZTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, SZTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Cím (magyar)

A verapamil és a lidocaine hatása a qt/rr variabilitásra és a torsades de pointes kamrai aritmia kialakulására

Cím (angol)

The effect of verapamil and lidocaine on the qt/rr variability and on the genesis of dofetilide-induced torsades de pointes

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

pharmacology, experimental cardiology, arrhythmias, ECG, Torsades de pointes

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A gyors nátrium (INa) és a az L-típusú kalcium csatornák (ICaL) fontos szerepet tölthetnek be a korai utódepolarizációban és reentry típusú aritmiák létrejöttében, és az ezek következtében kialakuló Torsades de Pointes kamrai tachykardiában (TdP). Kísérleteinkben a INa gátlás (lidocaine) és a IcaL gátlás (verapamil) hatásait vizsgáltuk a dofetilide indukált TdP keletkezési gyakoriságára és a QT/RR szakaszok variabilitás paramétereire izolált, Langendorff-perfundált, AV-csomó ablált nyúl szívekben. Négy csoportot hasonlítottunk össze, amelyeket 100 nM dofetilide (Dof), 30 μ M lidocaine és 100 nM dofetilide kombinációjával, 750 nM verapamil és 100 nM dofetilide kombinációjával (Ver+Dof), illetve az oldószer DMSO-val (kontroll) perfundáltunk. Mindegyik csoport 8 szívet tartalmazott. Az EKG-t folyamatosan regisztráltuk, majd megvizsgáltuk a TdP gyakoriságot. 40 egymás után következő QT és RR szakaszt mértünk le a dofetilide adása előtt és után. A TdP gyakoriság 75, 13, 0 és 13 százalék volt a Dof, Lid+Dof, Ver+Dof and DMSO csoportokban. A QTc érték mindegyik csoportban szignifikánsan megnőtt a kontrollhoz viszonyítva, $p < 0.05$. Ezen túlmenően a QTc szignifikáns mértékben magasabb volt a Ver+Dof csoportban a Dof csoporthoz viszonyítva, ami azt mutatta, hogy a QTc további megnyúlása nem járt a TdP gyakoriság növekedésével. A verapamil szignifikánsan nyújtotta az RR távolságot a Dof és a kontroll csoportokhoz képest. Szignifikáns eltérést egyéb EKG variabilitás paraméterben nem találtunk. Eredményeink szerint, a lidocaine és a verapamil csökkentette illetve kivédte a TdP kialakulását dofetilide indukált, AV-csomó ablált, izolált nyúl szívben anélkül, hogy csökkentette volna a QT variabilitás paramétereit. A vizsgálatot támogatta: OTKA F046776.

Absztrakt (angol)

Sodium (INa) and L-type calcium channel (ICaL) are thought to play an important role in early afterdepolarization (EAD) and re-entry arrhythmia and in the consecutively developed Torsades de Pointes ventricular tachycardia (TdP). The present study examined the effect of INa inhibition by lidocaine and inhibition of ICaL by verapamil on the occurrence of dofetilide-induced TdP and on beat-to-beat QT/RR variability in isolated, Langendorff-perfused, AV-ablated rabbit hearts. Four groups of hearts were perfused with 100 nM dofetilide (Dof) or 30 μ M lidocaine combined with 100 nM dofetilide (Lid+Dof) or 750 nM verapamil combined with 100 nM dofetilide (Ver+Dof) and the control group was perfused with the solvent DMSO (control). Each group contained 8 hearts. Volume conducted ECG was recorded and the incidence of TdPs were analyzed subsequently. 40 consecutive QT and RR intervals were measured prior and during dofetilide perfusion. The incidence of TdP was 75, 13, 0 and 13 percent in Dof, Lid+Dof, Ver+Dof and DMSO group, respectively. The QTc was significantly increased in each group vs. control, $p < 0.05$. Moreover, QTc was increased significantly in group Ver+Dof compared with Dof group, but QT prolongation was not accompanied by an increasing TdP occurrence. Verapamil significantly increased the RR intervals compared to Dof and DMSO groups. No statistical difference was found in other ECG variability parameters. According to our results lidocaine and verapamil protected against dofetilide-induced TdP in AV-ablated isolated rabbit hearts, without decreasing the beat-to-beat QT variability parameters. The work was funded by OTKA F046776.

Sorszám

71. ifj.

Szerzők neve

Gönczi Márton, Papp Rita, Seprényi György, Végh Ágnes
SZTE-ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, SZTE-ÁOK Orvosi Biológiai Intézet

Cím (magyar)

A réskapcsolatok szerepe a nitrogén-monoxid antiaritmiás hatásában

Cím (angol)

Role of gap junctions in the antiarrhythmic effect of nitric oxide

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

gap junction, nitric oxide, arrhythmia

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Számos korábbi kísérlet bizonyítja, hogy a nitrát donorok az iszkémiás prekondicionáláshoz hasonló védelmet nyújtanak az iszkémia/reperfúzió során fellépő kamrai aritmiákkal szemben. Vizsgálatok igazolják azt is, hogy a nitrogén-monoxid (NO) befolyásolhatja a réskapcsolatok működését. Jelen kísérleteinkben azt vizsgáltuk, vajon a nitrát donorok antiaritmiás hatása milyen mértékben tulajdonítható a réskapcsolatok módosításának. Kloralóz és uretán keverékével altatott nyitott mellkasú kutyáknak fiziológiás sóoldatot (kontroll; n=10), vagy nitroprusszid nátriumot (SNP; n=10; dózis: 0,2µg/kg/perc) adtunk intrakoronáriás infúzióban, 20 perccel a bal koszorúér artéria elülső leszálló ágának (LAD) okklúzióját megelőzően, és végig a 60 perces koszorúér okklúzió alatt. A kísérletek során meghatároztuk a kamrai aritmiák okklúzió alatti számát és gyakoriságát, valamint mértük a réskapcsolatok nyitott/zárt állapotát tükröző szöveti impedancia változásait. Az okklúzió végén kimetszett szövetmintákban a connexin 43 (Cx43) foszforilációs állapotának és a szöveti permeabilitás változásait vizsgáltuk. A kontrollokhoz képest az SNP jelentősen csökkentette az okklúzió alatti kamrai extraszisztolék számát (504±174 vs. 49±18) és mérsékelte az Ib fázisú aritmiákat közvetlenül megelőző gyors szöveti ellenállás növekedést. Az SNP hatására a nyitott csatornákat jelző foszforilált Cx43 dominált, valamint javult a szöveti permeabilitás az iszkémiás szívterületen belül. Eredményeink arra utalnak, hogy az SNP iszkémia során fellépő aritmiákkal szembeni védőhatása legalábbis részben a réskapcsolatok módosításán keresztül valósul meg. Annak az eldöntésére azonban, hogy a NO vajon közvetlenül, vagy közvetve hat a réskapcsolatokra, illetve a NO a csatornák nyitását vagy záródását idézi elő, további kísérletek szükségesek.

Absztrakt (angol)

It is well established that nitric oxide (NO) donors provide protection against ischaemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias similar to ischaemic preconditioning. Since, there is also evidence that NO may modulate gap junction function, we aimed to examine, whether the antiarrhythmic effect of nitric oxide donors can be attributed to modification of gap junctions. In chloralose and urethane anaesthetized open chested dogs either saline (control; n=10) or the NO donor, sodium nitroprusside (SNP; 0.2 µg/kg/min; n=10) was administered in intracoronary infusion 20 minutes prior to and throughout the 60 minute occlusion period of the left anterior descending coronary artery. The number and incidence of ventricular arrhythmias and tissue impedance (for measuring electrical coupling) were assessed during the occlusion period. The phosphorylation status of connexin 43 (Cx43) and tissue permeability was also evaluated from myocardial samples taken at the end of each experiment. Compared to the controls, SNP significantly reduced the total number of ventricular premature beats (504±174 vs. 49±18) during coronary artery occlusion, and prevented the steep rise of tissue resistance that precedes the occurrence of phase 1b arrhythmias. SNP also preserved the phosphorylated form of Cx43 and improved tissue permeability within the ischaemic myocardial region compared to the controls. We conclude that SNP reduces ventricular arrhythmias during coronary artery occlusion and this effect might involve modulation of gap junctions. However, to decide whether NO acts directly on gap junctions or via activation of signalling pathways, or whether it opens or closes these channels, requires further investigations.

Sorszám

82.

Szerzők neve

Horváth Balázs, Harmati Gábor, Birinyi Péter, Szabó Gergely, Szentandrassy Norbert, Magyar János, Bányász Tamás, Nánási Péter Pál
Debreceni Egyetem OEC, Élettani Intézet

Cím (magyar)

Késői káliumáram aktivátor molekulák hatása kutya bal kamrai szívizomsejteken

Cím (angol)

Effects of activators of the delayed rectifier potassium current in canine left ventricular myocytes

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

K⁺ channel activators, L-364,373, Mefenamic acid, Delayed rectifier K⁺ currents, Ventricular repolarization, Cardiac myocytes

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Bevezetés: A késői káliumáram lassú komponense (IKs) fontos szerepet játszik a humán szívizomsejtek akciós potenciáljának repolarizációjában. Mindazon molekulák, melyek az IKs aktivitását növelik, hatékony eszközök lehetnek a kamrai akciós potenciál megnyúlása miatt kialakuló arrhythmiaiak, például a hosszú QT szindróma kezelésében. Az L-364,373 molekuláról kimutatták, hogy nyúlból, illetve tengerimalacból származó izolált kamrai szívizomsejteken aktiválja az IKs áramot. Méréseink célja az volt, hogy a humán cardiomyocyták jó modelljeként szolgáló kutya szívizomsejteken megvizsgáljuk az L-364,373 hatását, és összevessük azt az ismert IKs aktivátor mefenaminsav hatásával. Módszerek: Kísérleteinket kutyák bal kamrájából enzimatikusan izolált szívizomsejteken végeztük. Az IKs áramot teljes sejt konfigurációban, feszültség-clamp módszerrel mértük 37 °C-on. Az L-típusú kalciumáram, és a késői káliumáram gyors komponensének gátlására 5 μM nifedipint illetve 1 μM E-4031-et alkalmaztunk. Eredmények: A mefenaminsav 100 μM-os koncentrációban szignifikánsan növelte mind a teljesen aktivált (4,5±1,0 pA/pF vs. 2,7±0,4 pA/pF), mind a farok IKs áram (1,8±0,4 pA/pF vs. 1,0±0,1 pA/pF) amplitúdóját +30 mV-ra történő depolarizáció során. A szer balra tolta az IKs steady-state aktivációjának feszültségfüggését, valamint szignifikánsan lassította az IKs deaktivációját (az időállandó értéke 186±37 ms-ra növekedett 74±15 ms-ról). Az L-364,373 kutya szívizomsejteken sem 0,1 μM-os, sem 1 μM-os koncentrációban nem befolyásolta az IKs amplitúdóját, sőt 3 μM-os koncentrációban szignifikánsan csökkentette a teljesen aktivált IKs áram (3,1±0,5 pA/pF vs. 3,9±0,3 pA/pF), és a farokáram amplitúdóját is (1,14±0,5 pA/pF vs. 1,2±0,1 pA/pF). A mefenaminsavhoz hasonlóan az L-364,373 is növelte az IKs deaktivációs időállandóját (87±10 ms vs. 74±15 ms). Összefoglalás: Eredményeink azt mutatják, hogy az L-364,373 anyag potenciális terápiás hasznának igazolása további, lehetőleg humán mintákon történő vizsgálatokat igényel, hiszen a szer hatása jelentős speciesbeli különbségeket mutatott.

Absztrakt (angol)

Introduction: The slow component of the delayed rectifier potassium current (IKs) plays an important role in the repolarization of the action potential of the human cardiac myocytes. Drugs that activates IKs can be effective tools to suppress ventricular arrhythmias originating from prolongation of action potentials, such as LQT syndrome. L-364,373 was shown to activate IKs in ventricular cells isolated from guinea pigs and rabbits. The goal of this study was to measure the effect of L-364,373 on IKs in canine cardiac myocytes which are good model for human cardiomyocytes. Another IKs activator mefenamic acid was used as reference. Methods: Enzymatically isolated canine left ventricular myocytes were used for the experiments. The IKs was determined by using whole cell voltage clamp technique at 37 °C. L-type calcium current and the rapid component of the delayed rectifier potassium current was blocked by 5 μM nifedipine and 1 μM E-4031 respectively. Results: Mefenamic acid (100 μM) significantly increased the amplitude of the fully activated IKs current (4.5±1.0 pA/pF vs. 2.7±0.4 pA/pF), as well as the IKs current tails (1.8±0.4 pA/pF vs. 1.0±0.1 pA/pF) following activation at +30 mV. The drug shifted the voltage dependence of IKs steady-state activation towards negative voltages and increased the time constant of deactivation (it increased to 186±37 ms from 74±15 ms). L-364,373, at concentrations of 0.1 and 1 μM failed to augment the amplitude of IKs, moreover, at 3 μM it significantly decreased the amplitude of both the fully activated (3.1±0.5 pA/pF vs. 3.9±0.3 pA/pF) and the tail currents (1.14±0.5 pA/pF vs. 1.2±0.1 pA/pF) in canine cardiomyocytes. Similarly to mefenamic acid, L-364,373 slightly increased the time constant of IKs deactivation (87±10 ms vs. 74±15 ms). Conclusion: Our results show that further — possibly human — studies are required to evaluate the potential therapeutical benefits of L-364,373, because there are notable interspecies differences regarding the effect of the compound.

Sorszám

150. ifj.

Szerzők neve

Papp Rita, Gönczi Márton, Végh Ágnes
SZTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Cím (magyar)

A rotigaptide védelmet biztosít az akut iszkémia okozta kamrai aritmiákkal szemben altatott kutyákban

Cím (angol)

Protective effect of rotigaptide against acute ischaemia-induced ventricular arrhythmias in anaesthetised dogs

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

gap junctions, ischaemia, ventricular arrhythmias

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A réskapcsolatok záródása szerepet játszik az akut iszkémia okozta aritmiák kialakulásában, ezért a réskapcsolatokat nyitó peptid, a rotigaptide antiaritmiás hatással rendelkezhet. Ezt a feltételezést altatott, nyitott mellkasú kutyákban teszteltük; a peptidet három különböző dózisban (0,04; 0,2; és 1 µg/kg/perc), intrakoronáriásan alkalmaztuk a bal koronária artéria elülső leszálló ágának 60 perces okklúziója során és az azt megelőző 10 percben. A kontroll kutyák az okklúzió során fiziológiás sóoldatot kaptak. Meghatároztuk az iszkémia során előforduló kamrai aritmiák számát és súlyosságát, a szöveti elektromos impedancia változásaiból pedig a réskapcsolat-záródás mértékére következtettünk. Az iszkémia 60. percében bal kamrai szövetmintákat vettünk, és festékjelöléses technikával meghatároztuk a réskapcsolatok permeabilitását. A rotigaptide mindhárom dózisa szignifikánsan csökkentette az iszkémia okozta aritmiákat (kamrai extraszisztolék száma: 83 ± 20 ; 128 ± 48 ; 179 ± 26 ; kontroll: 665 ± 223). Érdekes módon az 1a fázisban jelentkező aritmiákat a legmagasabb dózis, az 1b fázist pedig a legkisebb dózis csökkentette legeredményesebben. A réskapcsolatok permeabilitása az ugyanazon szív nem iszkémiás kamrarégiójából származó szövetmintához viszonyítva jelentősen csökkent a kontroll kutyák iszkémiás régiójában, míg a rotigaptide, különösen annak két magasabb dózisa, megőrizte a normál permeabilitást. A szöveti impedancia változásai azonban egyik csoportban sem mutattak szignifikáns eltérést a kontrollhoz képest. Eredményeink alapján bár a rotigaptide valóban mérsékli az akut iszkémia okozta kamrai aritmiákat, nincs rá egyértelmű bizonyítékunk, hogy e védő hatás mögött az anyag réskapcsolat-nyitó hatása áll. Mivel a réskapcsolatok működése jelentősen befolyásolja az ingerületvezetést, további kísérleteinkben az elektromos aktiváció térképezése magyarázatot adhat a peptid antiaritmiás hatására. Munkánkat az OTKA (T-046243) támogatta.

Absztrakt (angol)

Since gap junctional uncoupling plays a role in the genesis of acute ischaemia-induced arrhythmias, rotigaptide, a gap junction opener peptide is expected to attenuate these arrhythmias. To test this hypothesis, rotigaptide was administered in three different doses (0.04; 0.2; and 1 µg/kg/min) in intracoronary infusion 10 min prior to and during 60 min of occlusion of the left anterior descending coronary artery in anaesthetised, open-chest dogs. The controls were given saline throughout the occlusion period. Ventricular arrhythmias and gap junction function, by the measurement of electrical impedance were evaluated during the experiments. At the end of the occlusion, ventricular tissue samples were excised and gap junction permeability was assessed by dye loading. All doses of rotigaptide significantly reduced ischaemia-induced arrhythmias (number of ectopic beats 83 ± 20 ; 128 ± 48 ; 179 ± 26 vs. 665 ± 223 in the controls). Interestingly, phase 1a arrhythmias were most markedly reduced by the highest dose of the peptide, whereas phase 1b arrhythmias were attenuated particularly by the lowest dose. Gap junction permeability, compared to non-ischaemic tissue samples taken from the same heart, was decreased in the ischaemic area of the control hearts, but it was well preserved especially by the two lower doses of the peptide. Myocardial impedance changes, however, did not differ significantly from the control in any of the rotigaptide treated dogs. In conclusion, although ischaemia-induced arrhythmias were attenuated by rotigaptide, it is uncertain whether this effect is due to the amelioration of gap junctional coupling. Further studies using electrical activation mapping are in progress to reveal changes in cardiac impulse propagation; this parameter is also influenced by gap junctional coupling, and may help us to elucidate the mechanism of this antiarrhythmic effect. Supported by the Hungarian Research Foundation (OTKA; T-046243).

Sorszám

71. ifj.

Szerzők neve

Gönczi Márton, Papp Rita, Seprényi György, Végh Ágnes
SZTE-ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiái Intézet, SZTE-ÁOK Orvosi Biológiai Intézet

Cím (magyar)

A réskapcsolatok szerepe a nitrogén-monoxid antiaritmiás hatásában

Cím (angol)

Role of gap junctions in the antiarrhythmic effect of nitric oxide

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

gap junction, nitric oxide, arrhythmia

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Számos korábbi kísérlet bizonyítja, hogy a nitrát donorok az iszkémiás prekondicionáláshoz hasonló védelmet nyújtanak az iszkémia/reperfúzió során fellépő kamrai aritmiákkal szemben. Vizsgálatok igazolják azt is, hogy a nitrogén-monoxid (NO) befolyásolhatja a réskapcsolatok működését. Jelen kísérleteinkben azt vizsgáltuk, vajon a nitrát donorok antiaritmiás hatása milyen mértékben tulajdonítható a réskapcsolatok módosításának. Kloralóz és uretán keverékével altatott nyitott mellkasú kutyáknak fiziológiás sóoldatot (kontroll; n=10), vagy nitroprusszid nátriumot (SNP; n=10; dózis: 0,2µg/kg/perc) adtunk intrakoronáriás infúzióban, 20 perccel a bal koszorúér artéria elülső leszálló ágának (LAD) okklúzióját megelőzően, és végig a 60 perces koszorúér okklúzió alatt. A kísérletek során meghatároztuk a kamrai aritmiák okklúzió alatti számát és gyakoriságát, valamint mértük a réskapcsolatok nyitott/zárt állapotát tükröző szöveti impedancia változásait. Az okklúzió végén kimetszett szövetmintákban a connexin 43 (Cx43) foszforilációs állapotának és a szöveti permeabilitás változásait vizsgáltuk. A kontrollokhoz képest az SNP jelentősen csökkentette az okklúzió alatti kamrai extraszisztolék számát (504±174 vs. 49±18) és mérsékelte az Ib fázisú aritmiákat közvetlenül megelőző gyors szöveti ellenállás növekedést. Az SNP hatására a nyitott csatornákat jelző foszforilált Cx43 dominált, valamint javult a szöveti permeabilitás az iszkémiás szívterületen belül. Eredményeink arra utalnak, hogy az SNP iszkémia során fellépő aritmiákkal szembeni védőhatása legalábbis részben a réskapcsolatok módosításán keresztül valósul meg. Annak az eldöntésére azonban, hogy a NO vajon közvetlenül, vagy közvetve hat a réskapcsolatokra, illetve a NO a csatornák nyitását vagy záródását idézi elő, további kísérletek szükségesek.

Absztrakt (angol)

It is well established that nitric oxide (NO) donors provide protection against ischaemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias similar to ischaemic preconditioning. Since, there is also evidence that NO may modulate gap junction function, we aimed to examine, whether the antiarrhythmic effect of nitric oxide donors can be attributed to modification of gap junctions. In chloralose and urethane anaesthetized open chested dogs either saline (control; n=10) or the NO donor, sodium nitroprusside (SNP; 0.2 µg/kg/min; n=10) was administered in intracoronary infusion 20 minutes prior to and throughout the 60 minute occlusion period of the left anterior descending coronary artery. The number and incidence of ventricular arrhythmias and tissue impedance (for measuring electrical coupling) were assessed during the occlusion period. The phosphorylation status of connexin 43 (Cx43) and tissue permeability was also evaluated from myocardial samples taken at the end of each experiment. Compared to the controls, SNP significantly reduced the total number of ventricular premature beats (504±174 vs. 49±18) during coronary artery occlusion, and prevented the steep rise of tissue resistance that precedes the occurrence of phase 1b arrhythmias. SNP also preserved the phosphorylated form of Cx43 and improved tissue permeability within the ischaemic myocardial region compared to the controls. We conclude that SNP reduces ventricular arrhythmias during coronary artery occlusion and this effect might involve modulation of gap junctions. However, to decide whether NO acts directly on gap junctions or via activation of signalling pathways, or whether it opens or closes these channels, requires further investigations.

Sorszám

82.

Szerzők neve

Horváth Balázs, Harmati Gábor, Birinyi Péter, Szabó Gergely, Szentandrassy Norbert, Magyar János, Bányász Tamás, Nánási Péter Pál
Debreceni Egyetem OEC, Élettani Intézet

Cím (magyar)

Késői káliumáram aktivátor molekulák hatása kutya bal kamrai szívizomsejteken

Cím (angol)

Effects of activators of the delayed rectifier potassium current in canine left ventricular myocytes

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

K⁺ channel activators, L-364,373, Mefenamic acid, Delayed rectifier K⁺ currents, Ventricular repolarization, Cardiac myocytes

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Bevezetés: A késői káliumáram lassú komponense (IKs) fontos szerepet játszik a humán szívizomsejtek akciós potenciáljának repolarizációjában. Mindazon molekulák, melyek az IKs aktivitását növelik, hatékony eszközök lehetnek a kamrai akciós potenciál megnyúlása miatt kialakuló arrhythmiaiak, például a hosszú QT szindróma kezelésében. Az L-364,373 molekuláról kimutatták, hogy nyúlból, illetve tengerimalacból származó izolált kamrai szívizomsejteken aktiválja az IKs áramot. Méréseink célja az volt, hogy a humán cardiomyocyták jó modelljeként szolgáló kutya szívizomsejteken megvizsgáljuk az L-364,373 hatását, és összevessük azt az ismert IKs aktivátor mefenaminsav hatásával. Módszerek: Kísérleteinket kutyák bal kamrájából enzimatikusan izolált szívizomsejteken végeztük. Az IKs áramot teljes sejt konfigurációban, feszültség-clamp módszerrel mértük 37 °C-on. Az L-típusú kalciumáram, és a késői káliumáram gyors komponensének gátlására 5 µM nifedipint illetve 1 µM E-4031-et alkalmaztunk. Eredmények: A mefenaminsav 100 µM-os koncentrációban szignifikánsan növelte mind a teljesen aktivált (4,5±1,0 pA/pF vs. 2,7±0,4 pA/pF), mind a farok IKs áram (1,8±0,4 pA/pF vs. 1,0±0,1 pA/pF) amplitúdóját +30 mV-ra történő depolarizáció során. A szer balra tolta az IKs steady-state aktivációjának feszültségfüggését, valamint szignifikánsan lassította az IKs deaktivációját (az időállandó értéke 186±37 ms-ra növekedett 74±15 ms-ról). Az L-364,373 kutya szívizomsejteken sem 0,1 µM-os, sem 1 µM-os koncentrációban nem befolyásolta az IKs amplitúdóját, sőt 3 µM-os koncentrációban szignifikánsan csökkentette a teljesen aktivált IKs áram (3,1±0,5 pA/pF vs. 3,9±0,3 pA/pF), és a farokáram amplitúdóját is (1,14±0,5 pA/pF vs. 1,2±0,1 pA/pF). A mefenaminsavhoz hasonlóan az L-364,373 is növelte az IKs deaktivációs időállandóját (87±10 ms vs. 74±15 ms). Összefoglalás: Eredményeink azt mutatják, hogy az L-364,373 anyag potenciális terápiás hasznának igazolása további, lehetőleg humán mintákon történő vizsgálatokat igényel, hiszen a szer hatása jelentős speciesbeli különbségeket mutatott.

Absztrakt (angol)

Introduction: The slow component of the delayed rectifier potassium current (IKs) plays an important role in the repolarization of the action potential of the human cardiac myocytes. Drugs that activates IKs can be effective tools to suppress ventricular arrhythmias originating from prolongation of action potentials, such as LQT syndrome. L-364,373 was shown to activate IKs in ventricular cells isolated from guinea pigs and rabbits. The goal of this study was to measure the effect of L-364,373 on IKs in canine cardiac myocytes which are good model for human cardiomyocytes. Another IKs activator mefenamic acid was used as reference. Methods: Enzymatically isolated canine left ventricular myocytes were used for the experiments. The IKs was determined by using whole cell voltage clamp technique at 37 °C. L-type calcium current and the rapid component of the delayed rectifier potassium current was blocked by 5 µM nifedipine and 1 µM E-4031 respectively. Results: Mefenamic acid (100 µM) significantly increased the amplitude of the fully activated IKs current (4.5±1.0 pA/pF vs. 2.7±0.4 pA/pF), as well as the IKs current tails (1.8±0.4 pA/pF vs. 1.0±0.1 pA/pF) following activation at +30 mV. The drug shifted the voltage dependence of IKs steady-state activation towards negative voltages and increased the time constant of deactivation (it increased to 186±37 ms from 74±15 ms). L-364,373, at concentrations of 0.1 and 1 µM failed to augment the amplitude of IKs, moreover, at 3 µM it significantly decreased the amplitude of both the fully activated (3.1±0.5 pA/pF vs. 3.9±0.3 pA/pF) and the tail currents (1.14±0.5 pA/pF vs. 1.2±0.1 pA/pF) in canine cardiomyocytes. Similarly to mefenamic acid, L-364,373 slightly increased the time constant of IKs deactivation (87±10 ms vs. 74±15 ms). Conclusion: Our results show that further — possibly human — studies are required to evaluate the potential therapeutical benefits of L-364,373, because there are notable interspecies differences regarding the effect of the compound.

Sorszám

150. ifj.

Szerzők neve

Papp Rita, Gönczi Márton, Végh Ágnes
SZTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Cím (magyar)

A rotigaptide védelmet biztosít az akut iszkémia okozta kamrai aritmiákkal szemben altatott kutyákban

Cím (angol)

Protective effect of rotigaptide against acute ischaemia-induced ventricular arrhythmias in anaesthetised dogs

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

gap junctions, ischaemia, ventricular arrhythmias

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A réskapcsolatok záródása szerepet játszik az akut iszkémia okozta aritmiák kialakulásában, ezért a réskapcsolatokat nyitó peptid, a rotigaptide antiaritmiás hatással rendelkezhet. Ezt a feltételezést altatott, nyitott mellkasú kutyákon teszteltük; a peptidet három különböző dózisban (0,04; 0,2; és 1 µg/kg/perc), intrakoronáriásan alkalmaztuk a bal koronária artéria elülső leszálló ágának 60 perces okklúziója során és az azt megelőző 10 percben. A kontroll kutyák az okklúzió során fiziológiás sóoldatot kaptak. Meghatároztuk az iszkémia során előforduló kamrai aritmiák számát és súlyosságát, a szöveti elektromos impedancia változásaiból pedig a réskapcsolat-záródás mértékére következtettünk. Az iszkémia 60. percében bal kamrai szövetmintákat vettünk, és festékjelöléses technikával meghatároztuk a réskapcsolatok permeabilitását. A rotigaptide mindhárom dózisa szignifikánsan csökkentette az iszkémia okozta aritmiákat (kamrai extraszisztolék száma: 83 ± 20 ; 128 ± 48 ; 179 ± 26 ; kontroll: 665 ± 223). Érdekes módon az 1a fázisban jelentkező aritmiákat a legmagasabb dózis, az 1b fázist pedig a legkisebb dózis csökkentette legeredményesebben. A réskapcsolatok permeabilitása az ugyanazon szív nem iszkémiás kamrarégiójából származó szövetmintához viszonyítva jelentősen csökkent a kontroll kutyák iszkémiás régiójában, míg a rotigaptide, különösen annak két magasabb dózisa, megőrizte a normál permeabilitást. A szöveti impedancia változásai azonban egyik csoportban sem mutattak szignifikáns eltérést a kontrollhoz képest. Eredményeink alapján bár a rotigaptide valóban mérsékli az akut iszkémia okozta kamrai aritmiákat, nincs rá egyértelmű bizonyítékunk, hogy e védő hatás mögött az anyag réskapcsolat-nyitó hatása áll. Mivel a réskapcsolatok működése jelentősen befolyásolja az ingerületvezetést, további kísérleteinkben az elektromos aktiváció térképezése magyarázatot adhat a peptid antiaritmiás hatására. Munkánkat az OTKA (T-046243) támogatta.

Absztrakt (angol)

Since gap junctional uncoupling plays a role in the genesis of acute ischaemia-induced arrhythmias, rotigaptide, a gap junction opener peptide is expected to attenuate these arrhythmias. To test this hypothesis, rotigaptide was administered in three different doses (0.04; 0.2; and 1 µg/kg/min) in intracoronary infusion 10 min prior to and during 60 min of occlusion of the left anterior descending coronary artery in anaesthetised, open-chest dogs. The controls were given saline throughout the occlusion period. Ventricular arrhythmias and gap junction function, by the measurement of electrical impedance were evaluated during the experiments. At the end of the occlusion, ventricular tissue samples were excised and gap junction permeability was assessed by dye loading. All doses of rotigaptide significantly reduced ischaemia-induced arrhythmias (number of ectopic beats 83 ± 20 ; 128 ± 48 ; 179 ± 26 vs. 665 ± 223 in the controls). Interestingly, phase 1a arrhythmias were most markedly reduced by the highest dose of the peptide, whereas phase 1b arrhythmias were attenuated particularly by the lowest dose. Gap junction permeability, compared to non-ischaemic tissue samples taken from the same heart, was decreased in the ischaemic area of the control hearts, but it was well preserved especially by the two lower doses of the peptide. Myocardial impedance changes, however, did not differ significantly from the control in any of the rotigaptide treated dogs. In conclusion, although ischaemia-induced arrhythmias were attenuated by rotigaptide, it is uncertain whether this effect is due to the amelioration of gap junctional coupling. Further studies using electrical activation mapping are in progress to reveal changes in cardiac impulse propagation; this parameter is also influenced by gap junctional coupling, and may help us to elucidate the mechanism of this antiarrhythmic effect. Supported by the Hungarian Research Foundation (OTKA; T-046243).

Sorszám

71. ifj.

Szerzők neve

Gönczi Márton, Papp Rita, Seprényi György, Végh Ágnes
SZTE-ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, SZTE-ÁOK Orvosi Biológiai Intézet

Cím (magyar)

A réskapcsolatok szerepe a nitrogén-monoxid antiaritmiás hatásában

Cím (angol)

Role of gap junctions in the antiarrhythmic effect of nitric oxide

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

gap junction, nitric oxide, arrhythmia

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Számos korábbi kísérlet bizonyítja, hogy a nitrát donorok az iszkémiás prekondicionáláshoz hasonló védelmet nyújtanak az iszkémia/reperfúzió során fellépő kamrai aritmiákkal szemben. Vizsgálatok igazolják azt is, hogy a nitrogén-monoxid (NO) befolyásolhatja a réskapcsolatok működését. Jelen kísérleteinkben azt vizsgáltuk, vajon a nitrát donorok antiaritmiás hatása milyen mértékben tulajdonítható a réskapcsolatok módosításának. Kloralóz és uretán keverékével altatott nyitott mellkasú kutyáknak fiziológiás sóoldatot (kontroll; n=10), vagy nitroprusszid nátriumot (SNP; n=10; dózis: 0,2µg/kg/perc) adtunk intrakoronáriás infúzióban, 20 perccel a bal koszorúér artéria elülső leszálló ágának (LAD) okklúzióját megelőzően, és végig a 60 perces koszorúér okklúzió alatt. A kísérletek során meghatároztuk a kamrai aritmiák okklúzió alatti számát és gyakoriságát, valamint mértük a réskapcsolatok nyitott/zárt állapotát tükröző szöveti impedancia változásait. Az okklúzió végén kimetszett szövetmintákban a connexin 43 (Cx43) foszforilációs állapotának és a szöveti permeabilitás változásait vizsgáltuk. A kontrollokhoz képest az SNP jelentősen csökkentette az okklúzió alatti kamrai extraszisztolék számát (504±174 vs. 49±18) és mérsékelte az Ib fázisú aritmiákat közvetlenül megelőző gyors szöveti ellenállás növekedést. Az SNP hatására a nyitott csatornákat jelző foszforilált Cx43 dominált, valamint javult a szöveti permeabilitás az iszkémiás szívterületen belül. Eredményeink arra utalnak, hogy az SNP iszkémia során fellépő aritmiákkal szembeni védőhatása legalábbis részben a réskapcsolatok módosításán keresztül valósul meg. Annak az eldöntésére azonban, hogy a NO vajon közvetlenül, vagy közvetve hat a réskapcsolatokra, illetve a NO a csatornák nyitását vagy záródását idézi elő, további kísérletek szükségesek.

Absztrakt (angol)

It is well established that nitric oxide (NO) donors provide protection against ischaemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias similar to ischaemic preconditioning. Since, there is also evidence that NO may modulate gap junction function, we aimed to examine, whether the antiarrhythmic effect of nitric oxide donors can be attributed to modification of gap junctions. In chloralose and urethane anaesthetized open chested dogs either saline (control; n=10) or the NO donor, sodium nitroprusside (SNP; 0.2 µg/kg/min; n=10) was administered in intracoronary infusion 20 minutes prior to and throughout the 60 minute occlusion period of the left anterior descending coronary artery. The number and incidence of ventricular arrhythmias and tissue impedance (for measuring electrical coupling) were assessed during the occlusion period. The phosphorylation status of connexin 43 (Cx43) and tissue permeability was also evaluated from myocardial samples taken at the end of each experiment. Compared to the controls, SNP significantly reduced the total number of ventricular premature beats (504±174 vs. 49±18) during coronary artery occlusion, and prevented the steep rise of tissue resistance that precedes the occurrence of phase 1b arrhythmias. SNP also preserved the phosphorylated form of Cx43 and improved tissue permeability within the ischaemic myocardial region compared to the controls. We conclude that SNP reduces ventricular arrhythmias during coronary artery occlusion and this effect might involve modulation of gap junctions. However, to decide whether NO acts directly on gap junctions or via activation of signalling pathways, or whether it opens or closes these channels, requires further investigations.

Sorszám

82.

Szerzők neve

Horváth Balázs, Harmati Gábor, Birinyi Péter, Szabó Gergely, Szentandrassy Norbert, Magyar János, Bányász Tamás, Nánási Péter Pál
Debreceni Egyetem OEC, Élettani Intézet

Cím (magyar)

Késői káliumáram aktivátor molekulák hatása kutya bal kamrai szívizomsejteken

Cím (angol)

Effects of activators of the delayed rectifier potassium current in canine left ventricular myocytes

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

K⁺ channel activators, L-364,373, Mefenamic acid, Delayed rectifier K⁺ currents, Ventricular repolarization, Cardiac myocytes

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Bevezetés: A késői káliumáram lassú komponense (IKs) fontos szerepet játszik a humán szívizomsejtek akciós potenciáljának repolarizációjában. Mindazon molekulák, melyek az IKs aktivitását növelik, hatékony eszközök lehetnek a kamrai akciós potenciál megnyúlása miatt kialakuló arrhythmiaiak, például a hosszú QT szindróma kezelésében. Az L-364,373 molekuláról kimutatták, hogy nyúlból, illetve tengerimalacból származó izolált kamrai szívizomsejteken aktiválja az IKs áramot. Méréseink célja az volt, hogy a humán cardiomyocyták jó modelljeként szolgáló kutya szívizomsejteken megvizsgáljuk az L-364,373 hatását, és összevessük azt az ismert IKs aktivátor mefenaminsav hatásával. Módszerek: Kísérleteinket kutyák bal kamrájából enzimatikusan izolált szívizomsejteken végeztük. Az IKs áramot teljes sejt konfigurációban, feszültség-clamp módszerrel mértük 37 °C-on. Az L-típusú kalciumáram, és a késői káliumáram gyors komponensének gátlására 5 μM nifedipint illetve 1 μM E-4031-et alkalmaztunk. Eredmények: A mefenaminsav 100 μM-os koncentrációban szignifikánsan növelte mind a teljesen aktivált (4,5±1,0 pA/pF vs. 2,7±0,4 pA/pF), mind a farok IKs áram (1,8±0,4 pA/pF vs. 1,0±0,1 pA/pF) amplitúdóját +30 mV-ra történő depolarizáció során. A szer balra tolta az IKs steady-state aktivációjának feszültségfüggését, valamint szignifikánsan lassította az IKs deaktivációját (az időállandó értéke 186±37 ms-ra növekedett 74±15 ms-ról). Az L-364,373 kutya szívizomsejteken sem 0,1 μM-os, sem 1 μM-os koncentrációban nem befolyásolta az IKs amplitúdóját, sőt 3 μM-os koncentrációban szignifikánsan csökkentette a teljesen aktivált IKs áram (3,1±0,5 pA/pF vs. 3,9±0,3 pA/pF), és a farokáram amplitúdóját is (1,14±0,5 pA/pF vs. 1,2±0,1 pA/pF). A mefenaminsavhoz hasonlóan az L-364,373 is növelte az IKs deaktivációs időállandóját (87±10 ms vs. 74±15 ms). Összefoglalás: Eredményeink azt mutatják, hogy az L-364,373 anyag potenciális terápiás hasznának igazolása további, lehetőleg humán mintákon történő vizsgálatokat igényel, hiszen a szer hatása jelentős speciesbeli különbségeket mutatott.

Absztrakt (angol)

Introduction: The slow component of the delayed rectifier potassium current (IKs) plays an important role in the repolarization of the action potential of the human cardiac myocytes. Drugs that activates IKs can be effective tools to suppress ventricular arrhythmias originating from prolongation of action potentials, such as LQT syndrome. L-364,373 was shown to activate IKs in ventricular cells isolated from guinea pigs and rabbits. The goal of this study was to measure the effect of L-364,373 on IKs in canine cardiac myocytes which are good model for human cardiomyocytes. Another IKs activator mefenamic acid was used as reference. Methods: Enzymatically isolated canine left ventricular myocytes were used for the experiments. The IKs was determined by using whole cell voltage clamp technique at 37 °C. L-type calcium current and the rapid component of the delayed rectifier potassium current was blocked by 5 μM nifedipine and 1 μM E-4031 respectively. Results: Mefenamic acid (100 μM) significantly increased the amplitude of the fully activated IKs current (4.5±1.0 pA/pF vs. 2.7±0.4 pA/pF), as well as the IKs current tails (1.8±0.4 pA/pF vs. 1.0±0.1 pA/pF) following activation at +30 mV. The drug shifted the voltage dependence of IKs steady-state activation towards negative voltages and increased the time constant of deactivation (it increased to 186±37 ms from 74±15 ms). L-364,373, at concentrations of 0.1 and 1 μM failed to augment the amplitude of IKs, moreover, at 3 μM it significantly decreased the amplitude of both the fully activated (3.1±0.5 pA/pF vs. 3.9±0.3 pA/pF) and the tail currents (1.14±0.5 pA/pF vs. 1.2±0.1 pA/pF) in canine cardiomyocytes. Similarly to mefenamic acid, L-364,373 slightly increased the time constant of IKs deactivation (87±10 ms vs. 74±15 ms). Conclusion: Our results show that further — possibly human — studies are required to evaluate the potential therapeutical benefits of L-364,373, because there are notable interspecies differences regarding the effect of the compound.

Sorszám

150. ifj.

Szerzők neve

Papp Rita, Gönczi Márton, Végh Ágnes
SZTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Cím (magyar)

A rotigaptide védelmet biztosít az akut iszkémia okozta kamrai aritmiákkal szemben altatott kutyákban

Cím (angol)

Protective effect of rotigaptide against acute ischaemia-induced ventricular arrhythmias in anaesthetised dogs

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

gap junctions, ischaemia, ventricular arrhythmias

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A réskapcsolatok záródása szerepet játszik az akut iszkémia okozta aritmiák kialakulásában, ezért a réskapcsolatokat nyitó peptid, a rotigaptide antiaritmiás hatással rendelkezhet. Ezt a feltételezést altatott, nyitott mellkasú kutyákon teszteltük; a peptidet három különböző dózisban (0,04; 0,2; és 1 µg/kg/perc), intrakoronáriásan alkalmaztuk a bal koronária artéria elülső leszálló ágának 60 perces okklúziója során és az azt megelőző 10 percben. A kontroll kutyák az okklúzió során fiziológiás sóoldatot kaptak. Meghatároztuk az iszkémia során előforduló kamrai aritmiák számát és súlyosságát, a szöveti elektromos impedancia változásaiból pedig a réskapcsolat-záródás mértékére következtettünk. Az iszkémia 60. percében bal kamrai szövetmintákat vettünk, és festékjelöléses technikával meghatároztuk a réskapcsolatok permeabilitását. A rotigaptide mindhárom dózisa szignifikánsan csökkentette az iszkémia okozta aritmiákat (kamrai extraszisztolék száma: 83 ± 20 ; 128 ± 48 ; 179 ± 26 ; kontroll: 665 ± 223). Érdekes módon az 1a fázisban jelentkező aritmiákat a legmagasabb dózis, az 1b fázist pedig a legkisebb dózis csökkentette legeredményesebben. A réskapcsolatok permeabilitása az ugyanazon szív nem iszkémiás kamrarégiójából származó szövetmintához viszonyítva jelentősen csökkent a kontroll kutyák iszkémiás régiójában, míg a rotigaptide, különösen annak két magasabb dózisa, megőrizte a normál permeabilitást. A szöveti impedancia változásai azonban egyik csoportban sem mutattak szignifikáns eltérést a kontrollhoz képest. Eredményeink alapján bár a rotigaptide valóban mérsékli az akut iszkémia okozta kamrai aritmiákat, nincs rá egyértelmű bizonyítékunk, hogy e védő hatás mögött az anyag réskapcsolat-nyitó hatása áll. Mivel a réskapcsolatok működése jelentősen befolyásolja az ingerületvezetést, további kísérleteinkben az elektromos aktiváció térképezése magyarázatot adhat a peptid antiaritmiás hatására. Munkánkat az OTKA (T-046243) támogatta.

Absztrakt (angol)

Since gap junctional uncoupling plays a role in the genesis of acute ischaemia-induced arrhythmias, rotigaptide, a gap junction opener peptide is expected to attenuate these arrhythmias. To test this hypothesis, rotigaptide was administered in three different doses (0.04; 0.2; and 1 µg/kg/min) in intracoronary infusion 10 min prior to and during 60 min of occlusion of the left anterior descending coronary artery in anaesthetised, open-chest dogs. The controls were given saline throughout the occlusion period. Ventricular arrhythmias and gap junction function, by the measurement of electrical impedance were evaluated during the experiments. At the end of the occlusion, ventricular tissue samples were excised and gap junction permeability was assessed by dye loading. All doses of rotigaptide significantly reduced ischaemia-induced arrhythmias (number of ectopic beats 83 ± 20 ; 128 ± 48 ; 179 ± 26 vs. 665 ± 223 in the controls). Interestingly, phase 1a arrhythmias were most markedly reduced by the highest dose of the peptide, whereas phase 1b arrhythmias were attenuated particularly by the lowest dose. Gap junction permeability, compared to non-ischaemic tissue samples taken from the same heart, was decreased in the ischaemic area of the control hearts, but it was well preserved especially by the two lower doses of the peptide. Myocardial impedance changes, however, did not differ significantly from the control in any of the rotigaptide treated dogs. In conclusion, although ischaemia-induced arrhythmias were attenuated by rotigaptide, it is uncertain whether this effect is due to the amelioration of gap junctional coupling. Further studies using electrical activation mapping are in progress to reveal changes in cardiac impulse propagation; this parameter is also influenced by gap junctional coupling, and may help us to elucidate the mechanism of this antiarrhythmic effect. Supported by the Hungarian Research Foundation (OTKA; T-046243).

Sorszám

71. ifj.

Szerzők neve

Gönczi Márton, Papp Rita, Seprényi György, Végh Ágnes
SZTE-ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, SZTE-ÁOK Orvosi Biológiai Intézet

Cím (magyar)

A réskapcsolatok szerepe a nitrogén-monoxid antiaritmiás hatásában

Cím (angol)

Role of gap junctions in the antiarrhythmic effect of nitric oxide

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

gap junction, nitric oxide, arrhythmia

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Számos korábbi kísérlet bizonyítja, hogy a nitrát donorok az iszkémiás prekondicionáláshoz hasonló védelmet nyújtanak az iszkémia/reperfúzió során fellépő kamrai aritmiákkal szemben. Vizsgálatok igazolják azt is, hogy a nitrogén-monoxid (NO) befolyásolhatja a réskapcsolatok működését. Jelen kísérleteinkben azt vizsgáltuk, vajon a nitrát donorok antiaritmiás hatása milyen mértékben tulajdonítható a réskapcsolatok módosításának. Kloralóz és uretán keverékével altatott nyitott mellkasú kutyáknak fiziológiás sóoldatot (kontroll; n=10), vagy nitroprusszid nátriumot (SNP; n=10; dózis: 0,2µg/kg/perc) adtunk intrakoronáriás infúzióban, 20 perccel a bal koszorúér artéria elülső leszálló ágának (LAD) okklúzióját megelőzően, és végig a 60 perces koszorúér okklúzió alatt. A kísérletek során meghatároztuk a kamrai aritmiák okklúzió alatti számát és gyakoriságát, valamint mértük a réskapcsolatok nyitott/zárt állapotát tükröző szöveti impedancia változásait. Az okklúzió végén kimetszett szövetmintákban a connexin 43 (Cx43) foszforilációs állapotának és a szöveti permeabilitás változásait vizsgáltuk. A kontrollokhoz képest az SNP jelentősen csökkentette az okklúzió alatti kamrai extraszisztolék számát (504±174 vs. 49±18) és mérsékelte az Ib fázisú aritmiákat közvetlenül megelőző gyors szöveti ellenállás növekedést. Az SNP hatására a nyitott csatornákat jelző foszforilált Cx43 dominált, valamint javult a szöveti permeabilitás az iszkémiás szívterületen belül. Eredményeink arra utalnak, hogy az SNP iszkémia során fellépő aritmiákkal szembeni védőhatása legalábbis részben a réskapcsolatok módosításán keresztül valósul meg. Annak az eldöntésére azonban, hogy a NO vajon közvetlenül, vagy közvetve hat a réskapcsolatokra, illetve a NO a csatornák nyitását vagy záródását idézi elő, további kísérletek szükségesek.

Absztrakt (angol)

It is well established that nitric oxide (NO) donors provide protection against ischaemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias similar to ischaemic preconditioning. Since, there is also evidence that NO may modulate gap junction function, we aimed to examine, whether the antiarrhythmic effect of nitric oxide donors can be attributed to modification of gap junctions. In chloralose and urethane anaesthetized open chested dogs either saline (control; n=10) or the NO donor, sodium nitroprusside (SNP; 0.2 µg/kg/min; n=10) was administered in intracoronary infusion 20 minutes prior to and throughout the 60 minute occlusion period of the left anterior descending coronary artery. The number and incidence of ventricular arrhythmias and tissue impedance (for measuring electrical coupling) were assessed during the occlusion period. The phosphorylation status of connexin 43 (Cx43) and tissue permeability was also evaluated from myocardial samples taken at the end of each experiment. Compared to the controls, SNP significantly reduced the total number of ventricular premature beats (504±174 vs. 49±18) during coronary artery occlusion, and prevented the steep rise of tissue resistance that precedes the occurrence of phase 1b arrhythmias. SNP also preserved the phosphorylated form of Cx43 and improved tissue permeability within the ischaemic myocardial region compared to the controls. We conclude that SNP reduces ventricular arrhythmias during coronary artery occlusion and this effect might involve modulation of gap junctions. However, to decide whether NO acts directly on gap junctions or via activation of signalling pathways, or whether it opens or closes these channels, requires further investigations.

Sorszám

82.

Szerzők neve

Horváth Balázs, Harmati Gábor, Birinyi Péter, Szabó Gergely, Szentandrassy Norbert, Magyar János, Bányász Tamás, Nánási Péter Pál
Debreceni Egyetem OEC, Élettani Intézet

Cím (magyar)

Késői káliumáram aktivátor molekulák hatása kutya bal kamrai szívizomsejteken

Cím (angol)

Effects of activators of the delayed rectifier potassium current in canine left ventricular myocytes

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

K⁺ channel activators, L-364,373, Mefenamic acid, Delayed rectifier K⁺ currents, Ventricular repolarization, Cardiac myocytes

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Bevezetés: A késői káliumáram lassú komponense (IKs) fontos szerepet játszik a humán szívizomsejtek akciós potenciáljának repolarizációjában. Mindazon molekulák, melyek az IKs aktivitását növelik, hatékony eszközök lehetnek a kamrai akciós potenciál megnyúlása miatt kialakuló arrhythmiaiak, például a hosszú QT szindróma kezelésében. Az L-364,373 molekuláról kimutatták, hogy nyúlból, illetve tengerimalacból származó izolált kamrai szívizomsejteken aktiválja az IKs áramot. Méréseink célja az volt, hogy a humán cardiomyocyták jó modelljeként szolgáló kutya szívizomsejteken megvizsgáljuk az L-364,373 hatását, és összevessük azt az ismert IKs aktivátor mefenaminsav hatásával. Módszerek: Kísérleteinket kutyák bal kamrájából enzimatikusan izolált szívizomsejteken végeztük. Az IKs áramot teljes sejt konfigurációban, feszültség-clamp módszerrel mértük 37 °C-on. Az L-típusú kalciumáram, és a késői káliumáram gyors komponensének gátlására 5 µM nifedipint illetve 1 µM E-4031-et alkalmaztunk. Eredmények: A mefenaminsav 100 µM-os koncentrációban szignifikánsan növelte mind a teljesen aktivált (4,5±1,0 pA/pF vs. 2,7±0,4 pA/pF), mind a farok IKs áram (1,8±0,4 pA/pF vs. 1,0±0,1 pA/pF) amplitúdóját +30 mV-ra történő depolarizáció során. A szer balra tolta az IKs steady-state aktivációjának feszültségfüggését, valamint szignifikánsan lassította az IKs deaktivációját (az időállandó értéke 186±37 ms-ra növekedett 74±15 ms-ról). Az L-364,373 kutya szívizomsejteken sem 0,1 µM-os, sem 1 µM-os koncentrációban nem befolyásolta az IKs amplitúdóját, sőt 3 µM-os koncentrációban szignifikánsan csökkentette a teljesen aktivált IKs áram (3,1±0,5 pA/pF vs. 3,9±0,3 pA/pF), és a farokáram amplitúdóját is (1,14±0,5 pA/pF vs. 1,2±0,1 pA/pF). A mefenaminsavhoz hasonlóan az L-364,373 is növelte az IKs deaktivációs időállandóját (87±10 ms vs. 74±15 ms). Összefoglalás: Eredményeink azt mutatják, hogy az L-364,373 anyag potenciális terápiás hasznának igazolása további, lehetőleg humán mintákon történő vizsgálatokat igényel, hiszen a szer hatása jelentős speciesbeli különbségeket mutatott.

Absztrakt (angol)

Introduction: The slow component of the delayed rectifier potassium current (IKs) plays an important role in the repolarization of the action potential of the human cardiac myocytes. Drugs that activates IKs can be effective tools to suppress ventricular arrhythmias originating from prolongation of action potentials, such as LQT syndrome. L-364,373 was shown to activate IKs in ventricular cells isolated from guinea pigs and rabbits. The goal of this study was to measure the effect of L-364,373 on IKs in canine cardiac myocytes which are good model for human cardiomyocytes. Another IKs activator mefenamic acid was used as reference. Methods: Enzymatically isolated canine left ventricular myocytes were used for the experiments. The IKs was determined by using whole cell voltage clamp technique at 37 °C. L-type calcium current and the rapid component of the delayed rectifier potassium current was blocked by 5 µM nifedipine and 1 µM E-4031 respectively. Results: Mefenamic acid (100 µM) significantly increased the amplitude of the fully activated IKs current (4.5±1.0 pA/pF vs. 2.7±0.4 pA/pF), as well as the IKs current tails (1.8±0.4 pA/pF vs. 1.0±0.1 pA/pF) following activation at +30 mV. The drug shifted the voltage dependence of IKs steady-state activation towards negative voltages and increased the time constant of deactivation (it increased to 186±37 ms from 74±15 ms). L-364,373, at concentrations of 0.1 and 1 µM failed to augment the amplitude of IKs, moreover, at 3 µM it significantly decreased the amplitude of both the fully activated (3.1±0.5 pA/pF vs. 3.9±0.3 pA/pF) and the tail currents (1.14±0.5 pA/pF vs. 1.2±0.1 pA/pF) in canine cardiomyocytes. Similarly to mefenamic acid, L-364,373 slightly increased the time constant of IKs deactivation (87±10 ms vs. 74±15 ms). Conclusion: Our results show that further — possibly human — studies are required to evaluate the potential therapeutical benefits of L-364,373, because there are notable interspecies differences regarding the effect of the compound.

Sorszám

150. ifj.

Szerzők neve

Papp Rita, Gönczi Márton, Végh Ágnes
SZTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Cím (magyar)

A rotigaptide védelmet biztosít az akut iszkémia okozta kamrai aritmiákkal szemben altatott kutyákban

Cím (angol)

Protective effect of rotigaptide against acute ischaemia-induced ventricular arrhythmias in anaesthetised dogs

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

gap junctions, ischaemia, ventricular arrhythmias

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A réskapcsolatok záródása szerepet játszik az akut iszkémia okozta aritmiák kialakulásában, ezért a réskapcsolatokat nyitó peptid, a rotigaptide antiaritmiás hatással rendelkezhet. Ezt a feltételezést altatott, nyitott mellkasú kutyákban teszteltük; a peptidet három különböző dózisban (0,04; 0,2; és 1 µg/kg/perc), intrakoronáriásan alkalmaztuk a bal koronária artéria elülső leszálló ágának 60 perces okklúziója során és az azt megelőző 10 percben. A kontroll kutyák az okklúzió során fiziológiás sóoldatot kaptak. Meghatároztuk az iszkémia során előforduló kamrai aritmiák számát és súlyosságát, a szöveti elektromos impedancia változásaiból pedig a réskapcsolat-záródás mértékére következtettünk. Az iszkémia 60. percében bal kamrai szövetmintákat vettünk, és festékjelöléses technikával meghatároztuk a réskapcsolatok permeabilitását. A rotigaptide mindhárom dózisa szignifikánsan csökkentette az iszkémia okozta aritmiákat (kamrai extraszisztolék száma: 83 ± 20 ; 128 ± 48 ; 179 ± 26 ; kontroll: 665 ± 223). Érdekes módon az 1a fázisban jelentkező aritmiákat a legmagasabb dózis, az 1b fázist pedig a legkisebb dózis csökkentette legeredményesebben. A réskapcsolatok permeabilitása az ugyanazon szív nem iszkémiás kamrarégiójából származó szövetmintához viszonyítva jelentősen csökkent a kontroll kutyák iszkémiás régiójában, míg a rotigaptide, különösen annak két magasabb dózisa, megőrizte a normál permeabilitást. A szöveti impedancia változásai azonban egyik csoportban sem mutattak szignifikáns eltérést a kontrollhoz képest. Eredményeink alapján bár a rotigaptide valóban mérsékli az akut iszkémia okozta kamrai aritmiákat, nincs rá egyértelmű bizonyítékunk, hogy e védő hatás mögött az anyag réskapcsolat-nyitó hatása áll. Mivel a réskapcsolatok működése jelentősen befolyásolja az ingerületvezetést, további kísérleteinkben az elektromos aktiváció térképezése magyarázatot adhat a peptid antiaritmiás hatására. Munkánkat az OTKA (T-046243) támogatta.

Absztrakt (angol)

Since gap junctional uncoupling plays a role in the genesis of acute ischaemia-induced arrhythmias, rotigaptide, a gap junction opener peptide is expected to attenuate these arrhythmias. To test this hypothesis, rotigaptide was administered in three different doses (0.04; 0.2; and 1 µg/kg/min) in intracoronary infusion 10 min prior to and during 60 min of occlusion of the left anterior descending coronary artery in anaesthetised, open-chest dogs. The controls were given saline throughout the occlusion period. Ventricular arrhythmias and gap junction function, by the measurement of electrical impedance were evaluated during the experiments. At the end of the occlusion, ventricular tissue samples were excised and gap junction permeability was assessed by dye loading. All doses of rotigaptide significantly reduced ischaemia-induced arrhythmias (number of ectopic beats 83 ± 20 ; 128 ± 48 ; 179 ± 26 vs. 665 ± 223 in the controls). Interestingly, phase 1a arrhythmias were most markedly reduced by the highest dose of the peptide, whereas phase 1b arrhythmias were attenuated particularly by the lowest dose. Gap junction permeability, compared to non-ischaemic tissue samples taken from the same heart, was decreased in the ischaemic area of the control hearts, but it was well preserved especially by the two lower doses of the peptide. Myocardial impedance changes, however, did not differ significantly from the control in any of the rotigaptide treated dogs. In conclusion, although ischaemia-induced arrhythmias were attenuated by rotigaptide, it is uncertain whether this effect is due to the amelioration of gap junctional coupling. Further studies using electrical activation mapping are in progress to reveal changes in cardiac impulse propagation; this parameter is also influenced by gap junctional coupling, and may help us to elucidate the mechanism of this antiarrhythmic effect. Supported by the Hungarian Research Foundation (OTKA; T-046243).

Farkas Attila, Csík Norbert, Makra Péter, Orosz Szabolcs, Forster Tamás, Csanády Miklós, Papp Gyula, Varró András, Farkas András

Szerzők neve
Sorszám

SZTE ÁOK II. sz. Bel. Klinika és Kardiológiai Központ, SZTE TTK Kísérleti Fizikai Tanszék, Richter

Szerzők neve
Cím (magyar)

Szentandrássy Norbert, Szabó Adrienn, Birinyi Péter, Horváth Balázs, Szabó Gergely, Bárányos Péter, Mátócsiné Ilona Magyar, Bárányos Péter torsiades de pointes kamrai aritmia kialakulására Élettani Intézet; Debreceni Egyetem OEC Fogászati Klinika

Cím (magyar)

A ropivacaine hatású kutyákamea izolált szívizomsejtek akciós potenciál módosulási mechanizmusai de pointes

Téma
Cím (angol)

Effect of ropivacaine on potential configuration and ionic currents in isolated canine

Kulcsszavak

physiopathology, experimental cardiology, arrhythmias, ECG, Torsiades de pointes

Típus

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

local anesthetic, ropivacaine, canine cardiomyocyte, action potential, ionic currents

Típus

A kutyákamea (depointes) szívműködésében a TDP típusú aritmia kialakulásában az I_{CaT} fontos szerepet tölthetnek be a kutyákamea (depointes) szívműködésében. A ropivacaine de pointes kamrai tachycardiában (TDP) kísérleteinkben az I_{CaT} (depointes) és a I_{CaL} (depointes) hatásait vizsgáljuk defetilid indukált TDP keletkezésének mechanizmusát. A ropivacaine hatására az akciós potenciál amplitúdója és az I_{CaT} kialakulási sebessége csökken. A defetilid indukált TDP keletkezésében az I_{CaT} és az I_{CaL} szerepe megkülönböztethető. A ropivacaine hatására az I_{CaT} amplitúdója csökken, ami a TDP keletkezésének mechanizmusát befolyásolja. A ropivacaine hatására az I_{CaT} amplitúdója csökken, ami a TDP keletkezésének mechanizmusát befolyásolja.

Absztrakt (magyar)

A ropivacaine hatású kutyákamea izolált szívizomsejtek akciós potenciál módosulási mechanizmusai

Absztrakt (magyar)

A ropivacaine hatású kutyákamea izolált szívizomsejtek akciós potenciál módosulási mechanizmusai

Absztrakt (angol)

Effect of ropivacaine on potential configuration and ionic currents in isolated canine

Absztrakt (angol)

Effect of ropivacaine on potential configuration and ionic currents in isolated canine

Sorszám

71. ifj.

Szerzők neve

Gönczi Márton, Papp Rita, Seprényi György, Végh Ágnes
SZTE-ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiái Intézet, SZTE-ÁOK Orvosi Biológiai Intézet

Cím (magyar)

A réskapcsolatok szerepe a nitrogén-monoxid antiaritmiás hatásában

Cím (angol)

Role of gap junctions in the antiarrhythmic effect of nitric oxide

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

gap junction, nitric oxide, arrhythmia

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Számos korábbi kísérlet bizonyítja, hogy a nitrát donorok az iszkémiás prekondicionáláshoz hasonló védelmet nyújtanak az iszkémia/reperfúzió során fellépő kamrai aritmiákkal szemben. Vizsgálatok igazolják azt is, hogy a nitrogén-monoxid (NO) befolyásolhatja a réskapcsolatok működését. Jelen kísérleteinkben azt vizsgáltuk, vajon a nitrát donorok antiaritmiás hatása milyen mértékben tulajdonítható a réskapcsolatok módosításának. Kloralóz és uretán keverékével altatott nyitott mellkasú kutyáknak fiziológiás sóoldatot (kontroll; n=10), vagy nitroprusszid nátriumot (SNP; n=10; dózis: 0,2µg/kg/perc) adtunk intrakoronáriás infúzióban, 20 perccel a bal koszorúér artéria elülső leszálló ágának (LAD) okklúzióját megelőzően, és végig a 60 perces koszorúér okklúzió alatt. A kísérletek során meghatároztuk a kamrai aritmiák okklúzió alatti számát és gyakoriságát, valamint mértük a réskapcsolatok nyitott/zárt állapotát tükröző szöveti impedancia változásait. Az okklúzió végén kimetszett szövetmintákban a connexin 43 (Cx43) foszforilációs állapotának és a szöveti permeabilitás változásait vizsgáltuk. A kontrollokhoz képest az SNP jelentősen csökkentette az okklúzió alatti kamrai extraszisztolék számát (504±174 vs. 49±18) és mérsékelte az Ib fázisú aritmiákat közvetlenül megelőző gyors szöveti ellenállás növekedést. Az SNP hatására a nyitott csatornákat jelző foszforilált Cx43 dominált, valamint javult a szöveti permeabilitás az iszkémiás szívterületen belül. Eredményeink arra utalnak, hogy az SNP iszkémia során fellépő aritmiákkal szembeni védőhatása legalábbis részben a réskapcsolatok módosításán keresztül valósul meg. Annak az eldöntésére azonban, hogy a NO vajon közvetlenül, vagy közvetve hat a réskapcsolatokra, illetve a NO a csatornák nyitását vagy záródását idézi elő, további kísérletek szükségesek.

Absztrakt (angol)

It is well established that nitric oxide (NO) donors provide protection against ischaemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias similar to ischaemic preconditioning. Since, there is also evidence that NO may modulate gap junction function, we aimed to examine, whether the antiarrhythmic effect of nitric oxide donors can be attributed to modification of gap junctions. In chloralose and urethane anaesthetized open chested dogs either saline (control; n=10) or the NO donor, sodium nitroprusside (SNP; 0.2 µg/kg/min; n=10) was administered in intracoronary infusion 20 minutes prior to and throughout the 60 minute occlusion period of the left anterior descending coronary artery. The number and incidence of ventricular arrhythmias and tissue impedance (for measuring electrical coupling) were assessed during the occlusion period. The phosphorylation status of connexin 43 (Cx43) and tissue permeability was also evaluated from myocardial samples taken at the end of each experiment. Compared to the controls, SNP significantly reduced the total number of ventricular premature beats (504±174 vs. 49±18) during coronary artery occlusion, and prevented the steep rise of tissue resistance that precedes the occurrence of phase 1b arrhythmias. SNP also preserved the phosphorylated form of Cx43 and improved tissue permeability within the ischaemic myocardial region compared to the controls. We conclude that SNP reduces ventricular arrhythmias during coronary artery occlusion and this effect might involve modulation of gap junctions. However, to decide whether NO acts directly on gap junctions or via activation of signalling pathways, or whether it opens or closes these channels, requires further investigations.

Sorszám

82.

Szerzők neve

Horváth Balázs, Harmati Gábor, Birinyi Péter, Szabó Gergely, Szentandrassy Norbert, Magyar János, Bányász Tamás, Nánási Péter Pál
Debreceni Egyetem OEC, Élettani Intézet

Cím (magyar)

Késői káliumáram aktivátor molekulák hatása kutya bal kamrai szívizomsejteken

Cím (angol)

Effects of activators of the delayed rectifier potassium current in canine left ventricular myocytes

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

K⁺ channel activators, L-364,373, Mefenamic acid, Delayed rectifier K⁺ currents, Ventricular repolarization, Cardiac myocytes

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Bevezetés: A késői káliumáram lassú komponense (IKs) fontos szerepet játszik a humán szívizomsejtek akciós potenciáljának repolarizációjában. Mindazon molekulák, melyek az IKs aktivitását növelik, hatékony eszközök lehetnek a kamrai akciós potenciál megnyúlása miatt kialakuló arrhythmiaiak, például a hosszú QT szindróma kezelésében. Az L-364,373 molekuláról kimutatták, hogy nyúlból, illetve tengerimalacból származó izolált kamrai szívizomsejteken aktiválja az IKs áramot. Méréseink célja az volt, hogy a humán cardiomyocyták jó modelljeként szolgáló kutya szívizomsejteken megvizsgáljuk az L-364,373 hatását, és összevessük azt az ismert IKs aktivátor mefenaminsav hatásával. Módszerek: Kísérleteinket kutyák bal kamrájából enzimatikusan izolált szívizomsejteken végeztük. Az IKs áramot teljes sejt konfigurációban, feszültség-clamp módszerrel mértük 37 °C-on. Az L-típusú kalciumáram, és a késői káliumáram gyors komponensének gátlására 5 μM nifedipint illetve 1 μM E-4031-et alkalmaztunk. Eredmények: A mefenaminsav 100 μM-os koncentrációban szignifikánsan növelte mind a teljesen aktivált (4,5±1,0 pA/pF vs. 2,7±0,4 pA/pF), mind a farok IKs áram (1,8±0,4 pA/pF vs. 1,0±0,1 pA/pF) amplitúdóját +30 mV-ra történő depolarizáció során. A szer balra tolta az IKs steady-state aktivációjának feszültségfüggését, valamint szignifikánsan lassította az IKs deaktivációját (az időállandó értéke 186±37 ms-ra növekedett 74±15 ms-ról). Az L-364,373 kutya szívizomsejteken sem 0,1 μM-os, sem 1 μM-os koncentrációban nem befolyásolta az IKs amplitúdóját, sőt 3 μM-os koncentrációban szignifikánsan csökkentette a teljesen aktivált IKs áram (3,1±0,5 pA/pF vs. 3,9±0,3 pA/pF), és a farokáram amplitúdóját is (1,14±0,5 pA/pF vs. 1,2±0,1 pA/pF). A mefenaminsavhoz hasonlóan az L-364,373 is növelte az IKs deaktivációs időállandóját (87±10 ms vs. 74±15 ms). Összefoglalás: Eredményeink azt mutatják, hogy az L-364,373 anyag potenciális terápiás hasznának igazolása további, lehetőleg humán mintákon történő vizsgálatokat igényel, hiszen a szer hatása jelentős speciesbeli különbségeket mutatott.

Absztrakt (angol)

Introduction: The slow component of the delayed rectifier potassium current (IKs) plays an important role in the repolarization of the action potential of the human cardiac myocytes. Drugs that activates IKs can be effective tools to suppress ventricular arrhythmias originating from prolongation of action potentials, such as LQT syndrome. L-364,373 was shown to activate IKs in ventricular cells isolated from guinea pigs and rabbits. The goal of this study was to measure the effect of L-364,373 on IKs in canine cardiac myocytes which are good model for human cardiomyocytes. Another IKs activator mefenamic acid was used as reference. Methods: Enzymatically isolated canine left ventricular myocytes were used for the experiments. The IKs was determined by using whole cell voltage clamp technique at 37 °C. L-type calcium current and the rapid component of the delayed rectifier potassium current was blocked by 5 μM nifedipine and 1 μM E-4031 respectively. Results: Mefenamic acid (100 μM) significantly increased the amplitude of the fully activated IKs current (4.5±1.0 pA/pF vs. 2.7±0.4 pA/pF), as well as the IKs current tails (1.8±0.4 pA/pF vs. 1.0±0.1 pA/pF) following activation at +30 mV. The drug shifted the voltage dependence of IKs steady-state activation towards negative voltages and increased the time constant of deactivation (it increased to 186±37 ms from 74±15 ms). L-364,373, at concentrations of 0.1 and 1 μM failed to augment the amplitude of IKs, moreover, at 3 μM it significantly decreased the amplitude of both the fully activated (3.1±0.5 pA/pF vs. 3.9±0.3 pA/pF) and the tail currents (1.14±0.5 pA/pF vs. 1.2±0.1 pA/pF) in canine cardiomyocytes. Similarly to mefenamic acid, L-364,373 slightly increased the time constant of IKs deactivation (87±10 ms vs. 74±15 ms). Conclusion: Our results show that further — possibly human — studies are required to evaluate the potential therapeutical benefits of L-364,373, because there are notable interspecies differences regarding the effect of the compound.

Sorszám

150. ifj.

Szerzők neve

Papp Rita, Gönczi Márton, Végh Ágnes
SZTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Cím (magyar)

A rotigaptide védelmet biztosít az akut iszkémia okozta kamrai aritmiákkal szemben altatott kutyákban

Cím (angol)

Protective effect of rotigaptide against acute ischaemia-induced ventricular arrhythmias in anaesthetised dogs

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

gap junctions, ischaemia, ventricular arrhythmias

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A réskapcsolatok záródása szerepet játszik az akut iszkémia okozta aritmiák kialakulásában, ezért a réskapcsolatokat nyitó peptid, a rotigaptide antiaritmiás hatással rendelkezhet. Ezt a feltételezést altatott, nyitott mellkasú kutyákban teszteltük; a peptidet három különböző dózisban (0,04; 0,2; és 1 µg/kg/perc), intrakoronáriásan alkalmaztuk a bal koronária artéria elülső leszálló ágának 60 perces okklúziója során és az azt megelőző 10 percben. A kontroll kutyák az okklúzió során fiziológiás sóoldatot kaptak. Meghatároztuk az iszkémia során előforduló kamrai aritmiák számát és súlyosságát, a szöveti elektromos impedancia változásaiból pedig a réskapcsolat-záródás mértékére következtettünk. Az iszkémia 60. percében bal kamrai szövetmintákat vettünk, és festékjelöléses technikával meghatároztuk a réskapcsolatok permeabilitását. A rotigaptide mindhárom dózisa szignifikánsan csökkentette az iszkémia okozta aritmiákat (kamrai extraszisztolék száma: 83 ± 20 ; 128 ± 48 ; 179 ± 26 ; kontroll: 665 ± 223). Érdekes módon az 1a fázisban jelentkező aritmiákat a legmagasabb dózis, az 1b fázist pedig a legkisebb dózis csökkentette legeredményesebben. A réskapcsolatok permeabilitása az ugyanazon szív nem iszkémiás kamrarégiójából származó szövetmintához viszonyítva jelentősen csökkent a kontroll kutyák iszkémiás régiójában, míg a rotigaptide, különösen annak két magasabb dózisa, megőrizte a normál permeabilitást. A szöveti impedancia változásai azonban egyik csoportban sem mutattak szignifikáns eltérést a kontrollhoz képest. Eredményeink alapján bár a rotigaptide valóban mérsékli az akut iszkémia okozta kamrai aritmiákat, nincs rá egyértelmű bizonyítékunk, hogy e védő hatás mögött az anyag réskapcsolat-nyitó hatása áll. Mivel a réskapcsolatok működése jelentősen befolyásolja az ingerületvezetést, további kísérleteinkben az elektromos aktiváció térképezése magyarázatot adhat a peptid antiaritmiás hatására. Munkánkat az OTKA (T-046243) támogatta.

Absztrakt (angol)

Since gap junctional uncoupling plays a role in the genesis of acute ischaemia-induced arrhythmias, rotigaptide, a gap junction opener peptide is expected to attenuate these arrhythmias. To test this hypothesis, rotigaptide was administered in three different doses (0.04; 0.2; and 1 µg/kg/min) in intracoronary infusion 10 min prior to and during 60 min of occlusion of the left anterior descending coronary artery in anaesthetised, open-chest dogs. The controls were given saline throughout the occlusion period. Ventricular arrhythmias and gap junction function, by the measurement of electrical impedance were evaluated during the experiments. At the end of the occlusion, ventricular tissue samples were excised and gap junction permeability was assessed by dye loading. All doses of rotigaptide significantly reduced ischaemia-induced arrhythmias (number of ectopic beats 83 ± 20 ; 128 ± 48 ; 179 ± 26 vs. 665 ± 223 in the controls). Interestingly, phase 1a arrhythmias were most markedly reduced by the highest dose of the peptide, whereas phase 1b arrhythmias were attenuated particularly by the lowest dose. Gap junction permeability, compared to non-ischaemic tissue samples taken from the same heart, was decreased in the ischaemic area of the control hearts, but it was well preserved especially by the two lower doses of the peptide. Myocardial impedance changes, however, did not differ significantly from the control in any of the rotigaptide treated dogs. In conclusion, although ischaemia-induced arrhythmias were attenuated by rotigaptide, it is uncertain whether this effect is due to the amelioration of gap junctional coupling. Further studies using electrical activation mapping are in progress to reveal changes in cardiac impulse propagation; this parameter is also influenced by gap junctional coupling, and may help us to elucidate the mechanism of this antiarrhythmic effect. Supported by the Hungarian Research Foundation (OTKA; T-046243).

Sorszám

180.

Szerzők neve

Szentandrásy Norbert, Szabó Adrienn, Birinyi Péter, Horváth Balázs, Szabó Gergely, Bányász Tamás, Márton Ildikó, Magyar János, Nánási Péter
Debreceni Egyetem OEC Élettani Intézet; Debreceni Egyetem OEC Fogászati Klinika

Cím (magyar)

A ropivacaine hatása kutya kamrai izolált szívizomsejtek akciós potenciál morfológiájára és ionáramaira

Cím (angol)

Effects of ropivacaine on action potential configuration and ionic currents in isolated canine ventricular cardiomyocytes

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

local anaesthetic, ropivacaine, cardiomyocyte, action potential, ionic currents

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Háttér: A ropivacaine-t széles körben alkalmazzák a klinikai gyakorlatban regionális és/vagy helyi érzéstelenítésre, ennek ellenére kevés adat áll rendelkezésre sejt szintű hatásairól szívizmon. Jelen munkában a ropivacaine akciós potenciál morfológiájára és az azt kialakító ionáramokra kifejtett koncentráció-függő hatásait vizsgáltuk, kutya kamrai szívizomsejteken. Módszerek: Az akciós potenciálokat hegyes mikroelektrodákkal regisztráltuk enzimatikusan izolált sejteken. A membránáramokat konvencionális patch clamp és akciós potenciál feszültség clamp technikákkal mértük. Eredmények: A ropivacaine koncentráció- és frekvenciafüggő akciós potenciálra kifejtett hatásai között szerepel az akciós potenciálok rövidítése, amplitúdójuk, korai repolarizációs fázisuk és felszállási meredekségük (V_{max}) csökkentése és a platófázis depressziója. A V_{max} -ra kifejtett gátlás félhatásos dózisa (EC_{50}) $81 \pm 7 \mu M$ -nak adódott (1 Hz-es ingerlés mellett), a hatás lecsengésének időállandója pedig 340 ± 40 ms volt. A ropivacaine feszültség clamp körülmények között számos ionáramot gátolt a következő félhatásos koncentrációkkal: I_{Ca} ($EC_{50} = 263 \pm 67 \mu M$), I_{to} ($EC_{50} = 384 \pm 75 \mu M$), I_{K1} ($EC_{50} = 372 \pm 35 \mu M$), I_{Kr} ($EC_{50} = 303 \pm 47 \mu M$) és I_{Ks} ($EC_{50} = 106 \pm 18 \mu M$). A Hill koefficiensek minden ionáram esetén 1-hez közeli értékeket adtak, mely valószínűsíti, hogy az ioncsatornákon a ropivacaine-nak egy kötőhelye van. Konklúzió: A ropivacaine az akciós potenciálokat és az azt kialakító ionáramokat csak a normál terápiás dózissal magasabb koncentrációban befolyásolja. Túladagolás esetén azonban a különböző ionáramok gátlása miatt szív eredetű mellékhatások megjelenésével lehet számolni.

Absztrakt (angol)

Background: Ropivacaine is widely used in clinical practice as a regional and/or local anaesthetic, still there is little information on its cellular effects in cardiac muscle. In the present study, therefore, the concentration-dependent effects of ropivacaine on action potential morphology and the underlying ionic currents were studied in isolated canine ventricular cardiomyocytes. Methods: Action potentials were recorded from the enzymatically dispersed cells using sharp microelectrodes. Conventional patch clamp and action potential voltage clamp arrangements were used to study the effects of ropivacaine on transmembrane ionic currents. Results: Ropivacaine-induced concentration- and frequency-dependent changes in action potential configuration includes shortening of the action potentials, reduction of their amplitude and maximum velocity of depolarization (V_{max}), suppression of early repolarization and depression of plateau. The V_{max} block was characterized with an EC_{50} value of $81 \pm 7 \mu M$ (at 1 Hz stimulation) and an offset time constant of 340 ± 40 ms. Under voltage clamp conditions a variety of ionic currents were blocked by ropivacaine: I_{Ca} ($EC_{50} = 263 \pm 67 \mu M$), I_{to} ($EC_{50} = 384 \pm 75 \mu M$), I_{K1} ($EC_{50} = 372 \pm 35 \mu M$), I_{Kr} ($EC_{50} = 303 \pm 47 \mu M$), and I_{Ks} ($EC_{50} = 106 \pm 18 \mu M$). The Hill coefficients were close to unity indicating a single binding site for ropivacaine. Conclusions: Ropivacaine can modify cardiac action potentials and the underlying ion currents at concentrations higher than the usual therapeutic range. However, in case of overdose cardiac complications may be anticipated both during and after anesthesia due to the blockade of various ionic currents.