

Kísérletes szív-ér rendszeri kutatások Szegeden

Szegeden a legszélesebbkörű kísérletes kardiológiai, ill. szív-ér rendszeri kutatásra a Farmakológiai és Farmakoterápiai (korábban Gyógyszertani) Intézetben került sor, ahol közel öt évtizede hazai és nemzetközi elismertségű tudományos vizsgálatok folynak. Ezen a téren jelentős eredmények születtek a Biokémiai és a Sebészeti Műtéttani Intézetben is. – Mielőtt ezek részletesebb ismertetésére kerülne sor, említést érdemel, hogy a szegedi vonatkozású experimentális keringéskutatás neves előfutára volt Szent-Györgyi Albert. A Nobel-díjas kutatóorvos, noha Klebelsberg Kuno kultuszminiszter már 1928. október 1-jén kinevezte a szegedi Orvosi Vegytani Intézet igazgató-professzorává, 1926 és 1930 között többnyire Cambridge-ben dolgozott. A katedrát ténylegesen csak 1931 januárjában foglalta el, amikor családjával Szegedre költözött. Szent-Györgyi még Cambridge-ben Druryval kutyán tanulmányozta az adeninszármazékok szívhatásait. Kimutatták, hogy az *adenozin* tágítja a koszorúartériákat, s sinus bradycardiát és/vagy teljes A-V blokkot okoz. Az észlelt negatív kronotrop és dromotrop hatást húros galvanométerrel készített EKG-val is alátámasztották. Eredményeiről a *Journal of Physiology* (London) hasábjain számoltak be 1929-ben (Drury A., Szent-Györgyi A. 1929), tehát akkor, amikor Szent-Györgyi már kinevezett tanszékvezető egyetemi tanár volt Szegeden.

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

A Farmakológiai Intézetben a kardiovaszkuláris kutatómunka irányítását a kezdetektől fogva (1967) az iskolateremtő Szekeres László és legközelebbi munkatársa, majd tanszéki utóda, Papp Gyula akadémikus látta el; jelenleg tanítványuk Varró András az intézet igazgatója (*1. ábra*). Az intézet metodikai felkészültsége az experimentális szív-ér rendszeri kutatás terén biokémiai és az egyes szívizomsejtek funkciójának követésétől az éber, instrumentált egész állat szívműködésének, keringési paramétereinek regisztrálásáig terjed, s újabban a molekuláris kardiológia lehetőségeit is felöleli. A kutatás az intézet gerincét alkotó, Biokémiai, Hemodinamikai és Szívelektrofiziológiai Kutatócsoportja köré szerveződött, azonban a vizsgált témák összetettsége időről időre ezen részlegek munkájának együttműködését igényli.

Szegedi Orvostudományi Egyetem
Gyógyszerintézet



1954

(Láng Imre sebész professzor festménye)

Szegedi Tudományegyetem
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet



2007

Az intézet igazgatói 1967 óta



Szekeres László
1967-1991



Papp J. Gyula
1991-2001



Varró András
2001-

(Szekeres László professzor festményei)

1. ábra.

A biokémiai kísérleteket Takács István vezette, és a mitokondriális funkció tisztázásában ígéretes eredményeket ért el 1983-ban az USA-ba távozott Vághy Pál (2. ábra).



2. ábra. Szekeres professzor és Vághy Pál magyarázza kísérleti eredményeit egy külföldi vendégnek.

A hemodinamikai vizsgálatokat 1991-ig közvetlenül Szekeres László irányította, elsősorban Udvary Éva közreműködésével; 1994 óta Végh Ágnes a Hemodinamikai kutatócsoport vezetője. A szegedi experimentális lehetőségek, az intézet eredményei és kedvező kutatási atmoszférája jelentős befolyást gyakorolt James Roy Parratra, a Glasgói Strathclyde Egyetem professzorára, aki a volt Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem díszdoktoraként és az intézet vendégprofesszoraként több évtizeden át rendszeresen és konstruktívan részt vett a hemodinamikai kutatásokban (3. ábra).



3. ábra. Szekeres és Parratt professzorok munka közben

A szívelektrofiziológiai kutatómunka 1969-től 2001-ig Papp Gyula irányításával folyt, aki 1991-ig az igazgatóhelyettesi, ezt követően 2001-ig az intézet igazgató-professzori teendőket is ellátta. A mikroelektrofiziológiát az Oxfordi Egyetemen Vaughan Williamstól sajátította el, amelyet az intézetben is meghonosított (Papp J.Gy., Vaughan Williams E.M. 1969). Meghatározó mun-

katársai Varró András, Németh Miklós, Virág László, Jost Norbert, Hála Ottó, Borbola József és Fazekas Tamás voltak. Tanszékvezetői megbízatásának befejezése óta mind az intézet, mind a Szívelektrofiziológiai Kutatócsoport vezetését Varró András vette át. – 1999-ben, a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagjaként és professzori rangját megőrizve, Papp Gyula az intézeten belül Akadémiai Keringésfarmakológiai Kutatócsoportot alakított (4. ábra), amelynek tagjai: kezdetben Varró András, Jost Norbert, Krassói Irén, Kun Attila és Tálosi László, később már Varró András vezetésével még Acsai Károly, Kohajda Zsófia és Tóth András.



4. ábra. A Magyar Tudományos Akadémia és a Szegedi Tudományegyetem Keringésfarmakológiai Kutatócsoportja (2006).
(Középpütt ül Papp Gyula, mögötte áll Varró András.)

Ez a részleg is elsősorban szívelektrofiziológiával és elektrofarmakológiával foglalkozott az intézet Szívelektrofiziológiai Kutatócsoportjával szoros kooperációban. –Az intézetben az elmúlt évtizedekben és nagyrészt jelenleg is művelt főbb témák közt szerepelnek a következők: szívritmuszavarok (modellek, pro- és anti-aritmiás farmakológiai és egyéb hatások és ezek mechanizmusa), szívizomiskémia (anginamodellek, antianginás beavatkozások), a szív

stresszadaptációja [gyógyszeres, iszkémiás és terheléses (általános fizikai és szivingerléses) prekondicionálás], a fejlődő és az öregedő szív gyógyszerérzékenysége, a szívelégtelenség gyógyszeres befolyásolása.

Az intézetben folyó aritmiakutatás kezdeti időszakának (5. ábra) végéig (1971-ig) a szívritmuszavarok tanulmányozásának fő módszere az *in situ* macskaszív pitvari és kamrai elektromos fibrillációs küszöbének mérése volt, amellyel többek között a hipotermia, hipoxia és az akut szívelégtelenség által előidézett aritmiakészség fokozódás extrakardiális tényezői közül főként a centrális vegetatív idegrendszeri szabályozás meghatározó szerepét sikerült kimutatni.



5. ábra.

Szegedi Orvostudományi Egyetem, Gyógyszertani Intézet 1980.

Igazgató: Prof. Szekeres László.

Bal oldalt áll : Dr. Szekeres László;

alsó sor balról jobbra: Dr. James Roy Parratt (Glasgow), Dr. Papp Gyula,

Dr. Takáts István, Dr. Fazekas Tamás és Dr. Pataricza János;

középső sor: Móraalmi Antalné, Német Jolán, Murányi Lászlóné, Authné Fehér Mária,

Dr. Csete Klára, Dr. Leprán István, Dr. Bor Pál, Dr. Boros Erzsébet;

felső sor: Hegedűs Lenke, Dr. Végh Ágnes, Dr. Udvary Éva,

De Rivo Márta, szerb vendégkutató, Dr. Németh Miklós,

Soós Éva, Csaba János, Dr. Koltai Mátyás.

Ezeket az eredményeiket, valamint a kísérletes aritmiákra és antiaritmiás szerekre vonatkozó megállapításait Szekeres és Papp az Akadémiai Kiadó gondozásában megjelent monográfiájukban foglalták össze részletesen (Szekeres L., Papp J.Gy. 1971). Egyébként az antiaritmiás hatás tanulmányozására alkalmas, számos egyéb modell is kidolgozásra került az intézetben, amelyek részét alkotják Szekeres és Papp egy későbbi, a Handbook of Experimental Pharmacologyban megjelent monográfiájának (Szekeres L., Papp J.Gy. 1975). A szerzőpáros kutyán végzett vizsgálatai során már az is korán kitűnt, hogy a szívkamrák adrenerg eredetű aritmiák iránti vulnerabilitása, fokozott elektromos instabilitása a kamrai ingerületvezetés és ingerlékenység-helyreállítás (refrakteritás) inhomogenitásának növekedésével függ össze, ami a β -adrenerg receptorok blokkolásával megelőzhető. Az aritmia-hajlam mechanizmusát tovább vizsgálva kiderült, hogy kutyaszívkamrán az ingerlékenység-helyreállítás aszinkronizmusa egy iszkémiás góc-modell kiterjesztésével nemcsak növekszik, hanem a szív ciklus késői szakaszában alkalmazott extrainger képes ilyenkor „re-entry” típusú aritmiasorozat kiváltására is. – Főként Borbola József, majd Fazekas Tamás munkássága nyomán az intézetben számos megállapítás született a zsírsavak (oktanoát, oleát, arachidonát) és lizolipidek aritmogén hatásáról, továbbá Leprán István vizsgálatai alapján a telítetlen zsírsavakkal dúsított diéta (főként a linolsavban gazdag naprafogóolaj, részben a szójaolaj) éber-patkány-modellen (Leprán I. és mtsai. 1981) koronáriaokklúzióval és reperfúzióval kiváltott letális aritmiákat gátló befolyásáról. Az utóbbi felismerések arra utaltak, hogy a szívizom sejtmembrán foszfolipid struktúrájának fokozatos átépülése kardioprotektív hatású lehet. Ezek a megfigyelések jelentős részét alkotják Leprán István akadémiai doktori értekezésének is (*„A hirtelen szívhalál gyógyszeres és diétás megelőzésének lehetőségei állatkísérletes modellekben, 2002*). Értékes megállapításokat tett patkányban a posztinfarktusz aritmiák és a gyulladásos folyamatok jelentőségére, valamint a szteroidkezelés antiiszkémiás protektív hatásának mechanizmusára vonatkozólag Koltai Mátyás (Koltai M. és mtsai. 1985), akinek közvetlen munkatársai közül a ma már Debrecenben tanszékvezető egyetemi tanár, Tósaki Árpád egyebek mellett a patkányban előidézett reperfúziós miokardiumkárosodás, ill. aritmiák elleni gyógyszeres (diltiazem, metoprolol) és más védőhatásokban a szívfrekvencia-csökkenés központi szerepét is kimutatta (Tósaki Á. és mtsai. 1987). Koltai Mátyás vezetése mellett kezdte meg orvostanhallgatóként kutatói pályafutását Ferdinandy Péter, jelenleg a Semmelweis Egyetem Farmakológiai Intézetének igazgató-professzora, aki annakidején első szerzője volt egy a cicletanin iszkémia/reperfúzióban kifejtett védőhatását leíró, a Farmakológiai Intézetből

megjelent kooperációs közleménynek (Ferdinandy P. és mtsai. 1992). – Az adenzinnal kapcsolatos, említett Szent-Györgyi hagyomány Szentmiklósi Józseffel, a Debreceni Egyetem docensével kialakított kooperációval folytatódott, aki kimutatta, hogy tengerimalacban az adenzin nemcsak a sinus csomó, hanem a Purkinje-rostok automatáciáját is csökkenti. Eredményei szerint ugyanebben a speciesben a hypoxia által okozott pitvari elektromos és mechanikai funkciókárosodáshoz az adenzin szöveti szintjének növekedése is hozzájárul, s az adenzinhatás intracelluláris purinerg receptorok közvetítésével is létrejöhet.

Az antiaritmiás és proaritmiás mechanizmusok feltárása terén a Papp Gyula és Varró András (6. ábra) vezetése alatt álló intézet, illetve Szívelektrofiziológiai Kutatócsoport és munkatársaik (Hála Ottó, Virág László, Jost Norbert és Lengyel Csaba), esetenként Nánási Péter, Magyar János és Bányász Tamás, a Debreceni Egyetem Élettani Intézetének kutatóinak közreműködésével, az intracelluláris konvencionális mikroelektrodtechnika és patch-clamp technika alkalmazásával, akciós potenciálok regisztrálásával és transzmembrán ionáramok mérésével főként antiaritmiás szerek hatásmódját tárta fel.



6. ábra.

Hangsúlyt helyezett annak tisztázására, hogy az ismert antiaritmiás szerek a különböző szívterületekre és ioncsatornákra kifejtett hatásaik alapján mennyiben tekinthetők szelektívnek, s melyek a lehetőségei új, szelektív pitvari és kamrai szerek kifejlesztésének. 1998-ban, főként ebben a témakörben védte meg Varró András akadémiai doktori értekezését „Az anti-aritmiás hatás elektrofiziológiai analízise” címmel. – A Szívelektrofiziológiai Kutatócsoport megállapította, hogy a posztinfarktuszos szívritmuszavarokban is kiemelkedően hatékony és biztonságos antiaritmiás szer, az amiodaron kedvező hatása azzal függ össze, hogy mérsékli az akciós potenciál időtartamában a Purkinje-rostok és a kamrai munkaizomsejtek között fennálló és szívizom-iszkémiában különösen kifejezett diszperzitást. Korai utódepolarizációt okoznak, és már a terápiáshoz közel álló koncentrációkban proaritmiás hatásúak a Purkinje-rost/kamrai munkaizomsejt hányadost, ill. dominálónan a Purkinje rostok akciós potenciáljának időtartamát növelő szerek. Az amiodaron akut és krónikus antiaritmiás hatásának klinikailag is igazolt eltérését támasztja alá az a megfigyelés, hogy a szer nyúlszívből izolált kamrai sejteken akutan és krónikusan a kalcium és a kálium ionáramokat különbözőképpen befolyásolja (Varró A. és mtsai.1996). Az amiodaronnal azonos hatásmódúnak feltételezett dronedaron kifejt ugyan „amiodaronszerű” antiaritmiás hatásokat kutyaszívkamrai és Purkinje-rost készítményeken és izolált kamrai sejteken, de nem rendelkezik az amiodaronra jellemző krónikus szív-elektrofiziológiai aktivitással. A tedisamil, egy korábban fejlesztés alatt állt pitvari antifibrilláns szer, humán pitvari munkaizomsejten megnyújtja a repolarizáció idejét, tehát 3. típusú antiaritmiás sajátsággal rendelkezik és több ioncsatornát gátló („hibrid”) elektrofiziológiai sajátsága révén, aktivitása hasonlít a krónikus amiodaronkezelés hatásához. Az antiaritmiás szerek 3. osztályába klasszifikált azimilid kutyaszív kamrai munkaizomzatán és Purkinje-rostjain a repolarizációt fordított frekvencia függően nyújtja meg és a terápiást meghaladó koncentrációban gyors nátrium-csatorna gátló hatást is kifejt. A dizopiramid, nyúlszívből izolált kamrai preparátumokon nemcsak a gyors nátriumáramot gátolja, hanem káliumáramokat (I_{Kr} , I_{to}) is blokkol, ami a szer repolarizációt elnyújtó és antiaritmiás hatásához is hozzájárul. A tiracizin kutya Purkinje-rostban frekvenciafüggő csökkenést hoz létre a depolarizáció maximális sebességében és rövidíti az akciós potenciál időtartamát, így 1/B típusú anti-aritmiás szernek tekinthető. A detajmium kutya Purkinje-rostban, kutya és nyúlszív kamraizomzatában is frekvencia-függő módon csökkenti a depolarizáció maximális sebességét, de nem befolyásolja az akciós potenciál időtartamát és az effektív refrakterszakot, ennél fogva az 1/C csoportba sorolható antiaritmiás szer. Celluláris elektrofiziológiai sajátságai alapján kevert (1. és 3. osztályú) szer tengerimalacszív-kamrán az EGIS-7229, a GYKI-16638 és az ambasilid is, amelyek közül az utóbbi kettő

1/B jellegű aktivitást mutat. A GLG-V-13 jelű, 3. osztályú antiaritmiás saját-ságú spartein származék, nyúl szív izolált kamrai miocitáin a késleltetett egyenirányító káliumáram mindkét komponensét (I_{kr} és I_{ks}) egyaránt gátolja. Újabb, nyúl szívén végzett mikroelektrofiziológiai kísérletek eredményei eddig az 1/A típusú antiaritmiás szerek nagyfokú elektrofiziológiai heterogenitására utalnak. – Valamennyi az intézetben eddig vizsgált antiaritmiás szer hatásmódjának szív-elektrofiziológiai elemzése azt jelzi, hogy a szívben egyikük sem befolyásolja szelektíven valamely ioncsatorna működését, mindezen szerek multiplexcsatorna-gátlók. A klinikailag kívánatos, lényegében szelektív pitvari antiaritmiás gyógyszer kifejlesztésére mégis van némi remény. Többek között izolált humán jobb szívpitvari preparátumon nyert adatok és modellkísérletek arra utalnak, hogy a dominálón a pitvarokban jelenlévő késleltetett egyenirányító káliumáram ultrarapid komponensének (I_{kur}) szelektív gátlása izoláltan, (valószínűleg jelentős kamrai aktivitás nélkül) antifibrilláns hatású lehet krónikus pitvarfibrillációban. Ehhez kapcsolódnak Baczkó István és munkacsoportjának in vivo kutya- és kecskekísérletei, amelyek során ezen gyógyszerek és gyógyszerjelöltek hatásait lehet vizsgálni krónikus pitvarfibrillációban, amelyet előzetes tartós magas frekvenciájú ingerléssel váltanak ki.

A proaritmiás hatás megítélésének nehézségeit nyúl- és patkánykísérletek eredményei mutatják. Nyilvánvalóvá vált, hogy az ún. „repolarizációs tartalék” jelentősége igen nagy; kutyaszívű izolált kamrai preparátumokon a Szívelektrofiziológiai Kutatócsoportban tett megfigyelések szerint többféle káliumcsatorna egyidejű gátlása ($I_{kr}+I_{ks}$ vagy $I_{kr}+I_{kl}$) életveszélyes („torsades de pointes”) kamrai tachikardia kialakulásának veszélyét hordozza magában, s az ilyen hatású gyógyszerek szívelektrofiziológiai biztonsági vizsgálatát különleges gondossággal kell elvégezni (Biliczki P. és mtsai. 2002). Experimentális és klinikai jelentőségűek azok az intézetben végzett vizsgálatok, amelyek különböző gyógyszerek vagy gyógyszer-kombinációk, illetve a kóros (szívelegtelenység, hipertrófiás cardiomiopátia, diabétesz, akromegália) és a fizikai túlterhelés (sportszív) lehetséges (Lengyel Cs. és mtsai. 2011, Lengyel Cs. és mtsai. 2007) proaritmiás hatásainak elemzésére vonatkoznak. Ehhez kapcsolódnak még azok a kutatások is, amelynek során világviszonylatban is ritkaságszámba sorolható módon sikerült LQT5 transzgen nyúlmodellt kidolgozni, amelyekben ezeket a gyógyszerhatásokat a humán relevancia szempontjából lényegesen eredményesebben lehet majd vizsgálni.

Nemzetközi viszonylatban is figyelmet felkeltő vizsgálatokat végzett Varró András és Celluláris Szívelektrofiziológiai Munkacsoportja, amelyekben Opincariu-Bitay Miklóssal és Bogáts Gáborral, a Szívsebészeti Klinika munkatársaival együttműködve, az emberi szív káliumcsatornáinak működését tisztázták (Jost N. és mtsai. 2005, Virág és mtsai. 2001).

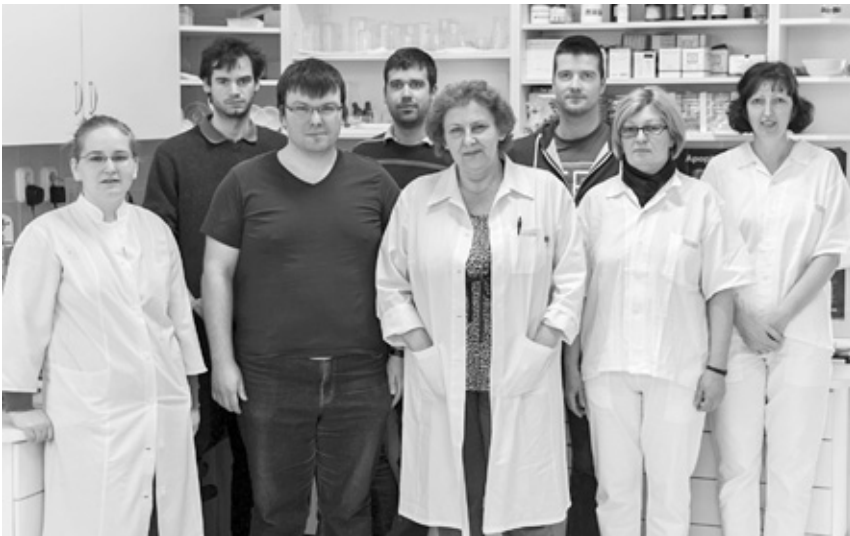
Az anti- és proaritmiás hatások elemzése során a Szívelektrofiziológiai Kutatócsoport több élettani/kórélettani jellegű megállapítást tett. Jellemezte egészséges humán kamrai szívizomsejtben a késleltetett egyenirányító kálium-áram lassú komponensének (I_{Ks}) kinetikáját, amelynek aktivációja lassúnak, deaktivációja gyorsnak bizonyult (Jost N. és mtsai. 2005, Varró A. és mtsai. 2000). Tisztázta, hogy ugyanez az áram egészséges kutya- és nyúl szív kamrai miocitáin alárendelt szerepet játszik, de kórosan megnyúlt akciós potenciál esetén az I_{Ks} megnő, és a repolarizáció gyorsítása révén jelentősen csökkentheti veszélyes kamrai aritmiák kialakulásának lehetőségét. Kitűnt továbbá, hogy a feszültségfüggő káliumcsatorna alegység mRNS- és protein expressziója emberben, nyúlban és tengerimalacban eltér egymástól, s magyarázatul szolgál a szívelégtelenségben és gyógyszerek hatása alatt megváltozott kálium-áramok és aritmiahajlam speciesspecifitására.

Az iszkémiás szívbetegségre vonatkozó intézeti kutatások különböző állatkísérletes modellek kifejlesztése révén váltak eredményessé, amelyek lehetővé tették már ismert szerek hatásában fennálló különbségek és új antianginás vegyületek hatékonyságának kimutatását. Ezek közé tartozik az éber nyúlön létrehozott vazokonstrikción és következményes EKG-eltéréseken alapuló „vazospasztikus” anginamodell, az altatott kutyán a sinus coronarius kifolyás és a perctérfogat-változások folyamatos követésére használható termodilúciós eljárás és az „effort”-angina kutya modell (a r. descendens anterior koronária ág autoperfundálása az a. subclaviából, majd érfalbeszűkítéssel a koronáriakeringés csökkentése és egyidejű terhelés az alapfrekvenciát 50–70/min-mal meghaladó jobb pitvari elektromos ingerléssel), amely eljárás alkalmas arra, hogy az epicardiális ST-szegment-emelkedés és laktátfelvétel-csökkenés változása alapján elkülönítse a valódi antianginás és a csak globális koronária áramlásfokozódást okozó, de a vért a nem-iszkémiás területre átirányító, így az iszkémiát tovább súlyosbító ún. „malignus” koronária-tágító hatást. Az utóbbi anginamoddellel sikerült megkülönböztetni az iszkémiás terület vérellátását javító („nitroglicerín-szerű”) és csupán a koszorúereket tágító (dipiridamol-szerű) vegyületeket ill. gyógyszereket. Az Intézetben kidolgozásra került a több koszorúeret érintő súlyos angina és egyúttal az akut iszkémiás szívhálál állatkísérletes modellje, amely abból áll, hogy kutyán a bal r. circumflexus „kritikus” (spontán szívfrekvenciánál még megfelelő vérellátást biztosító) szűkítésével egyidejűleg a bal r. descendens anterior teljes lefogására (iszkémia) ill. felengedésére (reperfúzió) kerül sor. Rendszerint a r. circumflexus beszűkítése önmagában csak kamrai extraszisztolákat, a r. descendens anterior elzárása és felengedése az előbbieknél súlyosabb kamrai extraszisztoliát, a két beavatkozás kombinációja viszont a kamrai extraszisztolék gyakoriságának nagymértékű megnövekedése mellett, a teljes koronária okklúzió, de még inkább a reperfúzió

alatt az esetek nagy százalékában letális kamra fibrillációt okoz. Az utóbbi eljárás anti-iszkémiás/anti-aritmiás gyógyszerhatások és patofiziológiai mechanizmusok elemzésére kitűnően alkalmasnak bizonyult.

A szív stressz-adaptációja 1993 óta mindmáig az Intézet, főként a Hemodinamikai Kutatócsoport fontos kutatási területe. Ezen a téren a korai megfigyelés az volt, hogy a 7-oxo-prosztaciklin, kezdeti rövid hatásai (vazodilatáció, trombocita aggregáció gátlás) után, késői és tartós védelmet nyújtott kutyán a koronaria okklúzióval kombinált frekvenciaterheléssel kiváltott „effort”-anginában (Szekeres L. és mtsai. 1989). Az anti-anginás hatás maximuma 24–48 órával a szer beadása után alakult ki. Ez a „prosztaciklin-szerű” anti-iszkémiás védőhatás egy másik prosztaciklin analóg, az Iloprost adagolása után is létrejött, számos állatfajon (nyúl, macskán, tengerimalacon) kiváltható volt, s mind elektrofiziológiailag, mind morfológiailag igazolhatónak bizonyult, ezenfelül kifejezett anti-aritmiás hatásban is megnyilvánult. Klinikai jelentőségű az, hogy az iszkémiás stressz elleni védelem a 7-oxo-prosztaciklinnel tartósan is biztosítható (Szekeres L. és mtsai. 1989); kutyán két hétig gátolni lehetett a regionális iszkémia következményeit az adaptációs dózis felét 3 naponként adagolva. Az elhúzó stressz adaptáció egyébként kis adag izoproterenol ismételt adásával is előidézhető. Mindezen „gyógyszeres prekoncionálásnak” tekinthető eredmények részleteit, amelyek elérésében az Intézetből Udvary Éva, Végh Ágnes és a jelenleg Debrecenben tanszékvezető egyetemi tanár Szilvássy Zoltán játszottak kulcsszerepet, a kutatásokat vezető Szekeres László összefoglaló közleményei tartalmazzák. Egyébként általában a prekoncionálás egyéb formáira, főként azok anti-iszkémiás/anti-aritmiás hatására vonatkozó vizsgálatok az elmúlt mintegy másfél évtizedben a Végh Ágnes irányításával működő Hemodinamikai Kutatócsoportban folytak. Többek között megállapították, hogy kutyában és patkányban a koronaria okklúziót követő kamrai aritmiák száma és súlyossága a koronaria-elzárást követő maximum mintegy 2 órán belül drámaian csökken, ha ugyanazon koronaria ágat előzőleg, rövid időre többször elzárják („korai” iszkémiás prekoncionálás) (Végh Á. és mtsai. 1992). Kutyákat futószalagon fizikai terhelésnek kitéve azt találták, hogy már egyetlen alkalommal végzett intenzív terhelés is jelentősen csökkenti a 24 órával későbbi koszorúér okklúzió és reperfúzió során jelentkező kamrai aritmiák gyakoriságát és a letális kamra fibrillációk előfordulását („késői” prekoncionálás). Ez az anti-aritmiás hatás 48 óra után gyengült, de újabb fizikai terhelésre ismét visszatért (Végh Á. és mtsai. 1998). Korai és késői prekoncionálást egyaránt elő tudtak idézni kutyán a szív ismételt, rövid időtartamú, az alapfrekvenciát jelentősen meghaladó elektromos ingerlésével (frekvenciaterheléssel), amelynek mechanizmusában feltehetően szintén szerepel a nagy szívfrekvencia okozta szívizom, főleg

endokardiális iszkémia. Klinikailag is jelentős lehet, hogy frekvenciaterheléssel késői prekondicionálás kísérletes ateroszklerózisban (koleszterindús diétán tartott nyúl) is létrehozható. A prekondicionálás mindmáig nem teljesen ismert mechanizmusában endogén anyagok szerepét a Hemodinamikai Kutatócsoport sokoldalúan igazolta (Végh Á. és mtsai. 1993). Elképzeléseik szerint a prekondicionálás antiiszkémiás/antiaritmias hatásának alapját az képezné, hogy a prekondicionáló inger hatására akár közvetlenül, akár más endogén anyagok (bradikinin) serkentő befolyásának közvetítésével a vaszkuláris endotéliumból nitrogén-monoxid szabadul fel, s az így képződött nitrogén-monoxid lenne az a mediátor, amelynek révén az endotélium kommunikálna a szívizom sejtjeivel és módosítaná azok funkcióját. A nitrogén-monoxid egyúttal trigger szerepet is betölt; így többek között a korai és késői prekondicionáló védőhatás közt eltelt időben az indukálható nitrogén-monoxid szintáz enzim aktiválásával további nitrogénmonoxid képződését idézi elő, és ezáltal fenntarthatja a késői antiiszkémiás/antiaritmias hatást. A prekondicionálásra vonatkozólag a Hemodinamikai Kutatócsoportban nyert eredmények egyéb részletei Végh Ágnes akadémiai doktori értekezésében (*„Endogén anyagok szerepe a prekondicionálás antiaritmias hatásában”* 1998), valamint munkatársaival közös összefoglaló közleményeiben található. Ugyanaz a munkacsoport Végh Ágnes professzor vezetésével (7. ábra) jelentős eredményeket ért el a gap-junction (réskapcsolatok) és az azt alkotó connexin típusú fehérjék iszkémiás prekondicionálásban játszott szerepének tisztázásában (Papp R. és mtsai. 2007).



7. ábra. Az Elektrofiziológiai Munkacsoport 2013-ban.

1973-tól az intézetben, mintegy másfél évtizeden át, farmakológus (Papp Gyula és Németh Miklós), szülész (Resch Béla) és szívsebész (Kovács Gábor) együttműködésben, bizonyos fokig kuriózumnak tekinthető, szisztematikus vizsgálatokra került sor pre- és posztnatális humán szíveken, ill. szívkészítményeken főként a vegetatív szabályozás és a gyógyszerérzékenység életkorral járó változásainak megállapítása céljából. Ezen kutatások eredményei részben hozzájárultak Papp Gyula akadémiai székfoglaló előadásának anyagához („*A szív farmakodinámiai sajátosságai extrém életkorokban*”, 1994), részben alapját képezték Resch Béla akadémiai doktori értekezésének („*A magzati szív növekedése, működése és szabályozása a terhesség különböző időszakában*”, 1988). A vizsgálatok során többek között kitént, hogy az izolált humán magzati szív előbb (kb. a 4. prenatális héten) válik érzékenyvé acetilkolin, ill. „muszkarinszerű” kolinerg, mint az 5–7. héttől kezdve hatékony noradrenalin adrenalin ill. β -adrenerg agonisták (fenoterol, clenbuterol) iránt, s a szívfrekvencián mért *in vitro* neuroeffektor transzmissziót még később – atropinérzékeny bradikardiát a 10–12. héttől, β -blokkolóra szenzitív tachikardiát a 13–14. héttől – lehet kimutatni. Az *in vivo* magzati szív tónusos vegetatív beidegzése ezeknél is későbbi esemény; transzplacentáris; „muszkarinszerű” kolinerg gátlás (maternálisan adott atropin hatására „in utero” tachikardia) a 15–17. héttől, β -adrenerg gátlás (anyának adagolt metoprolol hatására „in utero” bradikardia) csak a 23–28. héttől kezdve idézhető elő. Korán kialakul a humán magzati szív érzékenysége különböző adenilcikláz aktivátorok, ill. egyes hormonok (hisztamin, glukagon, prosztaglandinok, trijód-tironin), szívglikozidok (sztrofantin, digoxin), metilxantinok (koffein, teofillin) és antiaritmiás szerek (kinidin, lidokain, verapamil) iránt is (Papp J. Gy. 1988). Öregedő (65 évesnél idősebb) szíven csökken a β -adrenerg izgatók (izoproterenol), foszfodieszterázgátlók (milrinon) és szívglikozidok (digoxin) iránti direkt reaktivitás; az ebben a korcsoportban klinikailag észlelt „fokozott érzékenység” nem farmakodinámiai, hanem extrakardiális okokra (mindenekelőtt a gyógyszermetabolizáló kapacitás és a renális exkreció csökkenésére) vezethető vissza. A vizsgálatosorozat több humánfiziológiai megállapítást is eredményezett; ezek főként a pre- és a korai posztnatális időszakban a szívfrekvencia növekedésének és csökkenésének menetére, a magzati atrioventrikuláris ingerületvezetésre, valamint a korai prenatális szívben az ún. „lassú” és „gyors” depolarizációs mechanizmusok megjelenésére vonatkoznak. Mindezekon felül értékes állatkísérletes szív-fejlődésfarmakológiai eredményeket tartalmaz Németh Miklós egyetemi biológiai-orvostudományi értekezése („*Elektromos aktivitás és gyógyszerérzékenység vizsgálata fejlődő emlősszíven*”, 1986).

A szívelégtelenség gyógyszeres befolyásolhatóságának vizsgálata céljára koronária okklúzió, továbbá tartós, nagyfrekvenciájú elektromos szívingerlés alkalmazásával, az intézetben kutymodellek kidolgozására került sor. Új lehetőségeket tártak fel a szívelégtelenség és szövődményeinek farmakoterápiájára. Ezek közül a legfontosabb az előrehaladott szívelégtelenség kezelésére alkalmas miofibrilláris kalciumérzékenyítő (Troponin C stabilizáló) sajátosságú, az Európai Unió számos országában törzskönyvezett és forgalomban lévő, hazánkban is használatos pozitív inotróp hatású gyógyszer, a levosimendan (Simdax^R), amelyet keringésfarmakológiailag/preklinikailag az intézet munkatársai fejlesztettek ki, s amelynek klinikofarmakológiai vizsgálatában Papp Gyula akadémikus jelentős koordinátor szerepet játszott (Udvary É. és mtsai. 1995). Többek között az intézetben nyert megállapítást, hogy ez a szer képes a szívelégtelenség valamennyi hemodinamikai tünetét mérsékelni, köztük a miokardiális iszkémiával előidézett regionális és globális kardiodepressziót. A Simaizomkutató Munkacsoport, Papp Gyula és Pataricza János vezetésével kimutatta továbbá, hogy a levosimendan tágítja a koszorúereket, s a szív pumpafunkciójának javításával egyidejűleg, benignus vazodilatáció révén, a szív terhelését is csökkenti, amely hatásban az ATP-dependens és – koronariaartériák esetén – a feszültségfüggő (4-aminopiridinnel gátolható) káliumcsatornák aktiválásának is jelentős szerepe van. A levosimendan a nifedipinét meghaladó vazorelaxáns hatást fejt ki izolált humán artéria mammaria internán, amely különösen intenzív az alacsony perfúziós nyomásértékeknek megfelelő, kis statikus érfal feszülés mellett. Így a szer alkalmas lehet a koszorúér „bypass” műtétek során gyakran fellépő mammaria interna vazospasmus kezelésére is. – Klinikailag is jelentős adjuváns hatás lehet, hogy a levosimendan, tartós előkezelés után, a szívelégtelenségben szintén használatos pozitív inotróp szerrel, a milrinonnal ellentétben, patkányon csökkenti a koronariaelzárást követő súlyos szívritmuszavarok (kamrai tachikardia, kamrafibrilláció) gyakoriságát és a mortalitást.

A Szívelektrofiziológiai Munkacsoport Papp Gyula és Varró András professzor és munkatársaik (Tóth András, Acsai Károly, Nagy Norbert, Virág László és Jost Norbert) közreműködésével (8. ábra) az ORION finnországi gyógyszergyár eredetileg a levosimendan követőmolekulájának és a szívelégtelenség kezeléséhez szintetizált ORM 10103 és 10962 vegyületekkel végzett ígéretes hatástani vizsgálatokat. Az említett két vegyületről tisztázták, hogy egyedülálló módon szelektíven gátolják a szívizom nátrium/kalcium cseremechanizmusát (NCX). Érdekessége és újdonsága volt ezeknek a kísérleteknek, hogy először nyert azon megállapítást, amely szerint

az NCX gátlása a várakozásokkal ellentétben nem eredményez terápiásan kiaknázható pozitív inotróp hatást normális körülmények között, azonban a kalciumtútelítődést követő triggerelt aritmiákat megszünteti, és így új, ígéretes antiaritmiás hatásmechanizmust képviselhet (Jost N. és mtsai. 2013).



8. ábra. A Hemodinamikai Munkacsoport 2013-ban.

Egészében véve az intézet, főként a szélesebb értelemben vett szív-ér rendszeri farmakológiai kutatások terén, kiterjedt hazai és nemzetközi kapcsolatokkal rendelkezik, amit többek között az is jelez, hogy az Akadémiai Kiadó által megjelentetett jubileumi intézeti kiadványban – a szerkesztő felkérésére – 18 ország 49 neves kardiovaszkuláris kutatója vállalkozott könyvrészlet megírására és az intézetet számos világhírű tudós, mint például a patch-clamp technika felfedezéséért Nobel-díjat nyert Bert Sakmann vagy Yoram Rudy és az egyetemünkön díszdoktori címmel kitüntetett Stanley Nattel professzorok látogatták meg és tartottak előadást az intézet munkatársainak (9. a-b. ábrák).



9. a) *ábra.* Bert Sakmann Nobel-díjas professzor a Farmakológiai Intézetben PhD-hallgatók körében.



9. b) *ábra.* Stanley Nattel professzor diszdoktori előadása.

A Gyógyszertani, későbbiekben Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet nemzetközi együttműködő partnereinek felsorolása helyett már néhány meghatározó partner megemlítésével is lehet érzékeltetni a tudományos kapcsolatok rendkívüli gazdagságát. Ilyen kapcsolatoknak tekinthetők a hallei, drezdai, glasgo-i, oxfordi, cincinnati, montreáli, valenciai és utcai (USA) egyetemek vezető kutatóival végzett széleskörű közös vizsgálatok.

Biokémiai Intézet

A Szent-Györgyi Albert nyomdokainvázizom kutatási hagyományokat folytató Biokémiai Intézetbe új szint hozott a kardiovaszkuláris kutatások megjelenése. Az intézet Kardiovaszkuláris Kutatócsoportja Ferdinandy Péter vezetésével és két lelkes diákkörös hallgató, Csont Tamás és Csonka Csaba részvételével alakult meg 1993-ban, miután Dux László professzor a Biokémiai Intézetbe csábította az Élettani Intézetből Ferdinandy Pétert, aki előzőleg a Farmakológiai Intézetben eltöltött 4 tudományos diákköri évében orvostanhallgatóként elsjátította a farmakológiai kutatás alapjait és indíttatást nyert az experimentális kardiológia művelésére. A Kutatócsoport tagjainak tudományos munkássága legfőképpen a szívizom stressz és stresszadaptáció farmakológiájára, biokémiájára, genomikájára és patofiziológiájára fókuszálódott, különösképp olyan biokémiai mechanizmusok felkutatására, melyek potenciális kardioprotektív gyógyszerátamadáspontként szolgálhatnak különböző stresszhelyzetekben, mint az iszkémia/reperfúzió vagy a szisztémás gyulladás. Kutatásaik során a szívizom iszkémiás adaptációs képességének (iszkémiás prekondicionálásnak) celluláris mechanizmusait vizsgálták állatkísérletekben, különösképpen a nitrogén-monoxid (NO), szuperoxid és peroxinitrit szerepét. A hiperlipidémia közvetlen kardiális hatásainak, a szív szenzoros idegeinek, a nitroglicerín-tolerancia és hőstressz hatásainak szerepét a szívizom stresszadaptációs válaszára szintén behatóan tanulmányozták.

Miután Ferdinandy Péter (aki 2011 óta a Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetének igazgatója) 2004-ben Budapestre költözött, komoly ipari kapcsolatrendszerrel kiépítve járult hozzá a kutatócsoport alkalmazott kutatási tevékenységének elősegítéséhez. Ebben az időszakban a csoport napi teendőinek irányításában Csont Tamás és Csonka Csaba játszott fontos szerepet. Új irányvonalak jelentek meg a csoport kutatási témáiban és metodikai repertoárjában is. Csont Tamás az Albertai Egyetemen Richard Schulz (akinél Ferdinandy Péter is meghatározó tapasztalatokkal gazdagodott korábban) kutatócsoportjánál tett tanulmányútjának tapasztalataira építve lehetőség nyílt genetikailag módosított és normál egereken végzett vizsgálatok kivitelezésére. A Szegedi Biológiai Kutatóközpontban Sántha Miklóssal együttműködésben elindult bizonyos sejtközötti állomány felépítésében szerepet játszó proteoglikánok kardiovaszkuláris hatásainak vizsgálata. Sor került emellett különféle krónikus metabolikus betegségmodellek alkalmazására, molekuláris biológiai vizsgálatokra, valamint a prekondicionálás mellett a reperfúziós károsodás mérséklésére alkalmas posztkondicionálás vizsgálata is. Továbbá erre az időszakra tehető az in vivo műtéti technikák feltéte-

leinek megteremtése, így a koronáriaokklúziós modellek beállítása, valamint a sejtenyészet lehetőségeinek kiaknázása. Ezen utóbbi technikák rutinszerű gyakorlati alkalmazásában a kutatócsoporthoz csatlakozó Bencsik Péter és Görbe Anikó játszott fontos szerepet.

Több mint 20 esztendő fennállásuk során a munkacsoport tagjai (10. ábra) számos nemzetközileg is elismert új megfigyeléssel gazdagították a tudományos ismereteket a kísérletes kardiológia területén. Vizsgálataik során kimutatták, hogy a bimoclolol, egy nem-toxikus hidroxilamin származék, képes egy kardioprotektív hőshock fehérje (HSP70) expresszióját fokozni akár iszkémiás, akár hőstressznek kitett szívben. – Igazolták, hogy mind az iszkémiás, mind pedig a hőstressz hatására létrejövő HSP70 fehérje expresszió csökken a koleszterindús diétával táplált patkányok szíveiben. Ez volt az irodalomban az első bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a hiperlipidémia csökkenti a hőshock választ (Csont T. és mtsai. 2002). Kifejlesztettek egy ex vivo spin csapdázási módszert a nitrogénmonoxid (NO) közvetlen mérésére szív szövetből (Ferdinandy P. és mtsai. 1997). Bizonyították, hogy iszkémiás stresszben jelentősen nő a NO-tartalom a szívben, és ez szerepet játszik az iszkémiás károsodásban.



10. ábra. A Biokémiai Intézet Kardiovaszkuláris Munkacsoportja. 2005-ben Csont Tamás, Gircz Zoltán, Görbe Anikó, Csonka Csaba, Ferdinandy Péter, Bencsik Péter, Kocsis-Fodor Gabriella, Pipis Judit.

Megfigyeléseik szerint azok a farmakológiai beavatkozások, amelyek megátolják az NO-felzaporodást iszkémia alatt, védik a szívet az iszkémia/reperfúziós károsodástól. Eredményeik közvetlen bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy az intakt bazális NO-szintézis elengedhetetlen a szív stressz-adaptációjának kifejlődéséhez. Kimutatták, hogy a szív akut iszkémiás adaptációja jelentőse csökkenti az iszkémia alatti NO-felzabadulást (Csonka Cs. és mtsai. 1999), ezáltal mérsékli a fokozott peroxinitrit termelődést, és hogy ezek a mechanizmusok részt vesznek a prekondicionálás kardioprotektív hatásában. Megállapították, hogy a szív akut iszkémiás adaptációja (klasszikus prekondicionálás) – feltehetően a peroxinitrit képződés gátlásán keresztül – jelentősen csökkenti az iszkémia során megfigyelhető matrix metalloproteináz-2 enzim aktivációját és felzabadulását. Ezen eredmények számos korábbi ellentmondás feloldásához vezettek az endogén NO és peroxinitrit szerepére vonatkozóan iszkémia/reperfúzióban és prekondicionálásban, rámutatva arra, hogy a bazális NO-szintézis elengedhetetlen ugyan a stresszadaptáció kifejlődéséhez, azonban a kórosan emelkedett NO- szint peroxinitrit képződéshez és a szív károsodásához vezet akut iszkémiás stresszben. Kimutatták, hogy a hiperkoleszterinémia a szívizom stresszadaptációs képességének gyengüléséhez vezet, és ennek a mechanizmusa a szívben elégtelenné váló bazális NO-képződés (Ferdinandy P. és mtsai. 1997). Rámutattak továbbá arra, hogy a NO-szint csökkenése hiperkoleszterinémiában feltehetően a fokozott peroxinitrit-képződés miatt alakul ki, melynek egyik oka a miokardiumban lecsökkent microRNS-25 által regulált szuperoxid termelésért felelős NADPH oxidáz-4 fehérje expressziójának és aktivitásának növekedése lehet (Varga Z.V. és mtsai. 2014.). Ugyanakkor kísérletesen kiváltott urémiában a prekondicionálás hatékonysága megtartott maradt. Vizsgálataikban bizonyították a nitroglicerín vaszkuláris hatásoktól független, közvetlen miokardiális kardioprotektív hatását, valamint azt, hogy ezt a hatást a vaszkuláris nitráttolerancia nem befolyásolja. Bizonyították továbbá, hogy a nitroglicerín közvetlen kardioprotektív hatását egy cGMP-független KATP aktiváció közvetíti, és ez a mechanizmus működőképes marad a szívben nitráttoleranciában is. Kimutatták, hogy a nitroglicerínkezelés még vaszkuláris nitrát toleranciában sem vezet emelkedett szuperoxid és peroxinitrit képződéshez a szívben, bár a nitroglicerinnel kedvezőtlen szisztémás hatásai megjelenhetnek, mivel a szer fokozza az extrakardiális peroxinitrit-képződést. Megállapították, hogy a szív cGMP szintje nem feltétlenül tükrözi a szív NO-koncentrációját, ezért a NO közvetlen mérése elengedhetetlen a NO által közvetített biokémiai mechanizmusok tanulmányozásához. Közvetlen bizonyítékokat szolgáltatnak arra vonatkozóan, hogy az endogén peroxinitrit a legfontosabb felelős tényező

a gyulladásoos citokinek, illetve a bakteriális endotoxin által előidézett akut szívelégtelenségért. Rámutattak arra, hogy specifikusan a peroxinitrit befolyását csökkentve, a citokinek hatására létrejövő szívfunkciózavar teljesen kivédhető, míg az NO- vagy a szuperoxid-szintézis gátlása külön-külön jóval kevésbé hatékony terápia. Kifejlesztettek továbbá egy igen egyszerű módszert a potenciális peroxinitrit „scavenger” gyógyszerek hatékonyságának gyors in vitro tesztelésére. Gyümölcsöző együttműködés keretében Puskás László csoportjával a Szegedi Biológiai Kutatóközpontban, DNS chip és microRNS vizsgálatokkal számos gén expressziójának változását figyelték meg, mely gének szerepét korábban nem feltételezték a szívizom stressz adaptációjában, illetve a hiperlipidémia vagy metabolikus szindróma kardiális hatásaiban (Puskás L.G. és mtsai. 2004, Varga Z.V. és mtsai. 2014). Kimutatták, hogy a szívben lévő C-típusú afferens idegrostoknak fontos szerepük van a prekondicionálásban NO-tartalmuk révén.

A fenti nemzetközileg is jegyzett eredmények mellett, az utánpótlásnevelés terén is kiváló eredményeket ért el a kutatócsoport, amit az utóbbi 5 évben a graduális képzésben számos Országos Tudományos Diákköri Konferencián elért első helyezés, valamint 3 Pro Scientia Aranyérem, míg a posztgraduális képzésben számos fokozatot szerzett (Kocsis-Fodor Gabriella, Kedvesné Kupai Krisztina, Szűcs Gergő, Varga Zoltán, Sárközy Márta), illetve aktív (Gáspár Renáta, Pipicz Márton, Pálóczi János, Kiss Krisztina, Gömöri Kamilla) PhD-hallgató fémjelez.

Sebészet Műtéttani Intézet

1951-ben történt megalapításától több mint három évtizeden át Petri Gábor akadémikus vezetésével működő Sebészeti Műtéttani Intézetben az egyik fő tudományos profil a shock és a szepszis kutatása volt, amelynek művelése során jelentős, a tágabb értelemben vett experimentális kardiológia területére sorolható vizsgálatok is történtek. Ezek metodikai jellegű, terápiás modell – és patomechanizmus feltárására irányuló kísérletek voltak. Adamicza Ágnes hazánkban először foglalkozott *kísérleti* módszerekkel az impedancia kardiográfia és a mellkasi impedancia vizsgálatával, és több, a metodika standardizálására vonatkozó megállapítást tett. Barankay Tamás munkatársaival együtt a termodilúciós perctérfogatmérés új technikai megoldására vonatkozó módszert dolgozott ki (Barankay T. és mtsai. 1970) és foglalkozott a koszorúerek reaktív hiperémiás válaszreakciójának számítógépes módszerekkel történő finomabb meghatározásával. Nagy Sándor megállapította, hogy a keringési

shock szimpatolitikus kezelésében egy bizonyos időszakban ajánlott fenoxibenzamin által okozott perctérfogat-csökkenés izoproterenollal kivédhető (Valen G. és mtsai. 1993). Barankay Tamás kimutatta, hogy a proteinázgátló Trasylol kezelés vérvesztéses shockban kedvező hatása a perctérfogat-csökkenés kivédésében és a hasi zsigeri szervek oxigénellátási szintjét jelző nyirok oxigéntenzió értékére. Barankay Tamás megállapította, hogy a hemodilúciós kezelés kardiogén shockban, annak ellenére, hogy a perctérfogatot emeli, az oxigéntranszportot kedvezőtlenül befolyásolja. Kaszaki József (11. ábra) vizsgálta a kísérletes szívtamponádban bekövetkező humorális változásokat és kimutatta több erős vazokonstriktor ágens szintjének emelkedése mellett az ellenreguláció eszközeként a hisztaminszint növekedését. Tárnoky Klára megállapította, hogy alacsony dózisú endotoxin infúzióval létrehozott hiperdinamiás szepszis modellben az emelkedett perctérfogat létrejöttében a hisztamin szerepet játszik. Leírta ezen kívül az aminoguanidin potenciálisan kedvező hatását ebben a modellben.



11. ábra. Kaszaki József a Sebészeti Műtéttani Intézet kutatólaboratóriumában.

Kaszaki József, Szabó Imre és Nagy Sándor több kísérletsorozatban foglalkozott a hisztamin patogenetikai jelentőségével miokardiális iszkémiában. E vizsgálatok a stockholmi Karolinska Intézettel történő kollaboráció keretében történtek. Kaszaki József megállapította, hogy a nitrogén-monoxid szintáz (NOS) gátlása zárt mellkasú kutyákban a terhelésfüggetlen módszerrel mért szívkontraktilitás fokozódásához vezet mind normál, mind endotoxémiás állapotban (Valen G. és mtsai. 1994). Eszlári, Czóbel és Kaszaki további vizsgálatai igazolták, hogy

a jelenség hátterében a nitrogén-monoxid-endothelin egyensúly eltolódása állhat. A már említett szepszis modellben a korai miokardiális depresszió kivédésében az intézetben sikerrel alkalmazták az induktív NOS gátlószereit (Kaszaki J. és mtsai. 1996). Érces és Kaszaki perikardiális tamponád által kiváltott kardiogén shock modellben feltérképezték a gyulladásos mediátorok aktivációját, mint lehetséges terápiás célpontokat. Igazolták, hogy a komplement C5a antagonistá terápiával a gyulladásos mediátorok szintje (endothelin, HMGB1) csökkenthető, amely hatásra a bal kamra funkció jelentősen javul (Vass A. és mtsai. 2013).

Irodalom:

- DRURY A., SZENT-GYÖRGYI A.: The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart. *J. Physiol.* (London) 68: 213–237. 1929.
- PAPP J.GY., VAUGHAN WILLIAMS E.M.: The effect of bretylium on intracellular cardiac action potentials in relation to its anti-arrhythmic and local anaesthetic activity. *Brit. J. Pharmacol.* 37: 380–390. 1969.
- SZEKERES L., PAPP J.GY.: *Experimental Cardiac Arrhythmias and Antiarrhythmic Drugs*. Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences (Akadémiai Kiadó), Budapest, 1–448, 1971.
- SZEKERES L., PAPP J.GY.: *Experimental Cardiac Arrhythmias*. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. XVI/3, *Experimental Production of Diseases*, Part 3: Heart and Circulation. Eds: Schmier J., Eichler O., Springer Verlag, New York – Berlin – Heidelberg. 131–183, 1975.
- LEPRÁN I., NEMECZ GY., KOLTAI M., SZEKERES L.: Effect of a linoleic acid-rich diet on the acute phase of coronary occlusion in conscious rats: influence of indomethacin and aspirin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 3: 847–853. 1981.
- KOLTAI M., TÓSAKI Á., LEPRÁN I., SZEKERES L.: Glucocorticoids in myocardial and cerebral infarction. *Agents Actions* 17: 278–283. 1985.
- TÓSAKI Á., SZEKERES L., HEARSE D.J.: Diltiazem and the reduction of reperfusion-induced arrhythmias in the rat: protection is secondary to modification of ischemic injury and heart rate. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 19: 441–451. 1987.
- FERDINANDY P., KOLTAI M., TÓSAKI Á., BERTHET P., TARRADE T., ESANU A., BRAQUET P.: Cicletanine improves myocardial function deteriorated by ischaemia/reperfusion in isolated working rat hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 19: 181–189. 1992.

- VARRÓ A., VIRÁG L., PAPP J.GY.: Comparison of the chronic and acute effects of amiodarone on the calcium and potassium currents in rabbit isolated cardiac myocytes. *Brit. J. Pharmacol.* 117: 1181–1186. 1996.
- BILICZKI P., VIRÁG L., IOST N., PAPP J.GY., VARRÓ A.: Interaction of different potassium channels in cardiac repolarization in dog ventricular preparations: role of repolarization reserve. *Brit. J. Pharmacol.* 137: 361–368. 2002.
- LENGYEL C., OROSZ A., HEGYI P., KOMKA Z., UDVARDY A., BOSNYÁK E., TRÁJER E., PAVLIK G., TÓTH M., WITTMANN T., PAPP J.GY., VARRÓ A., BACZKÓ I.: Increased short-term variability of the QT interval in professional soccer players: possible implications for arrhythmia prediction. *PLoS One.* 6. e18751. 2011.
- LENGYEL C., VIRÁG L., BÍRÓ T., JOST N., MAGYAR J., BILICZKI P., KOCSIS E., SKOUMAL R., NÁNÁSI P.P., TÓTH M., KECSKEMÉTI V., PAPP J.GY., VARRÓ A.: Diabetes mellitus attenuates the repolarization reserve in mammalian heart. *Cardiovasc. Res.* 73: 512–20. 2007.
- JOST N., VIRÁG L., BITAY M., TAKÁCS J., LENGYEL C., BILICZKI P., NAGY Z., BOGÁTS G., LATHROP D.A., PAPP J.GY., VARRÓ A.: Restricting excessive cardiac action potential and QT prolongation: a vital role for IKs in human ventricular muscle. *Circulation* 112: 1392–1399. 2005.
- VIRÁG L., IOST N., OPINCARIU M., SZÉCSI J., BOGÁTS G., SZENOHRADSZKY P., VARRÓ A., PAPP J.GY.: The slow component of the delayed rectifier potassium current in undiseased human ventricular myocytes. *Cardiovasc. Res.* 49: 790–797. 2001.
- VARRÓ A., BALÁTI B., IOST N., TAKÁCS J., VIRÁG L., LATHROP D.A., LENGYEL CS., TÁLOSI L., PAPP J.GY.: The role of the delayed rectifier component IKs in dog ventricular muscle and Purkinje fibre repolarization. *J. Physiol.* (London), 523: 67–81. 2000.
- SZEKERES L., SZILVÁSSY Z., UDVARY E., VÉGH A.: 7-oxo-Pgl2 induced late appearing and long-lasting electrophysiological changes in the heart in situ of the rabbit, guinea-pig, dog and cat. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 21: 545–554. 1989.
- VÉGH Á., KOMORI S., SZEKERES L., PARRATT J.R.: Antiarrhythmic effects of preconditioning in anaesthetised dogs and rats. *Cardiovasc. Res.* 26: 487–495. 1992.
- VÉGH Á., KIS A., PAPP J.GY., PARRATT J.R.: Early and delayed protection against ventricular arrhythmias induced by preconditioning. In: *The ischemic heart*. Eds.: Mochizuki S., Takeda N., Nagano M., Dhalla N.S., Kluwer Academic Publishers, Boston, 279–304. 1998.

- VÉGH Á., PAPP J.GY., SZEKERES L., PARRATT J.R.: Prevention by an inhibitor of the L-arginine-nitric oxide pathway of the antiarrhythmic effects of bradykinin in anaesthetized dogs. *Brit. J. Pharmacol.* 110: 18–19. 1993.
- PAPP R., GÖNCZI M., KOVÁCS M., SEPRÉNYI G., VÉGH A.: Gap junctional uncoupling plays a trigger role in the antiarrhythmic effect of ischaemic preconditioning. *Cardiovasc. Res.* 74: 396–405. 2007.
- PAPP J.G.: Autonomic responses and neurohumoral control in the human early antenatal heart. *Basic Res. Cardiol.* 83: 2–9. 1988.
- UDVARY É., PAPP J.GY., VÉGH Á.: Cardiovascular effects of the calcium sensitizer, levosimendan, in heart failure induced by rapid pacing in the presence of aortic constriction. *Brit. J. Pharmacol.* 114: 656–661. 1995.
- JOST N., NAGY N., CORICI C., KOHAJDA Z., HORVÁTH A., ACSAI K., BILICZKI P., LEVIJOKI J., POLLESELLO P., KOSKELAINEN T., OTSOMAA L., TÓTH A., PAPP J.GY., VARRÓ A., VIRÁG L.: ORM-10103, a novel specific inhibitor of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger, decreases early and delayed afterdepolarizations in the canine heart. *Brit. J. Pharmacol.* 170: 768–778. 2013.
- CSONT T., BALOGH G., CSONKA C., BOROS I., HORVÁTH I., VIGH L., FERDINANDY P.: Hyperlipidemia induced by high cholesterol diet inhibits heat shock response in rat hearts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 290: 1535–1538. 2002.
- FERDINANDY P., SZILVÁSSY Z., HORVÁTH L.I., CSONT T., CSONKA C., NAGY E., SZENTGYÖRGYI R., NAGY I., KOLTAI M., DUX L.: Loss of pacing-induced preconditioning in rat hearts: role of nitric oxide and cholesterol-enriched diet. *J. Mol. Cell Cardiol.* 29: 3321–3333. 1997.
- CSONKA C., SZILVÁSSY Z., FÜLÖP F., PÁLI T., BLASIG I.E., TOSAKI A., SCHULZ R., FERDINANDY P.: Classic preconditioning decreases the harmful accumulation of nitric oxide during ischemia and reperfusion in rat hearts. *Circulation* 100: 2260–2266. 1999.
- PUSKÁS L.G., NAGY Z.B., GIRICZ Z., ONODY A., CSONKA C., KITAJKA K., HACKLER L. JR., ZVARA A., FERDINANDY P.: Cholesterol diet-induced hyperlipidemia influences gene expression pattern of rat hearts: a DNA microarray study. *FEBS Lett.* 562: 99–104. 2004.
- VARGA Z.V., ZVARA A., FARAGÓ N., KOCSIS G.F., PIPICZ M., GÁSPÁR R., BENCSIK P., GÖRBE A., CSONKA C., PUSKÁS L.G., THUM T., CSONT T., FERDINANDY P.: MicroRNAs associated with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by ischemic pre- and

- postconditioning: ProtectomiRs. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 307: 216–27. 2014.
- BARANKAY T., JANCsó T., NAGY S., PETRI G.: Cardiac output estimation by a thermodilution method involving intravascular heating and thermistor recording. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 38: 167–173. 1970.
 - VALEN G., KASZAKI J., SZABO I., NAGY S., VAAGE J.: Release of histamine from isolated rat hearts during reperfusion is not dependent on length of ischemic insult, or contents of histamine in cardiac tissue. *Agents Actions* 40: 37–43. 1993.
 - VALEN G., KASZAKI J., SZABO I., NAGY S., VAAGE J.: Histamine release and its effects in ischaemia-reperfusion injury of the isolated rat heart. *Acta Physiol. Scand.* 150: 413–424. 1994.
 - KASZAKI J., WOLFARD A., BARI F., BOROS M., PARRATT JR., NAGY S.: Effect of nitric oxide synthase inhibition on myocardial contractility in anesthetized normal and endotoxemic dogs. *Shock* 6: 279–285. 1996.
 - VASS A., SÜVEGES G., ÉRCES D., NÓGRÁDY M., VARGA G., FÖLDESI I., FUTAKUCHI M., IMAI M., OKADA N., OKADA H., BOROS M., KASZAKI J.: Inflammatory activation after experimental cardiac tamponade. *Eur. Surg. Res.* 51: 1–13. 2013.