

Results: Chronic rofecoxib treatment reduced infarct size per se (rofecoxib+isch: 23.29±3% vs. control: 42.97±4.4%) and did not affect the cardioprotective effect of ischemic preconditioning (rofecoxib+IPC 13.59±1.3% vs. control+IPC: 19.20±5.2%).

Conclusion: We found that rofecoxib has direct cardioprotective property on ischemia-reperfusion injury. Due to this effect of the model substance, our test system is not suitable for prediction of hidden cardiotoxicity thus further methodological studies are needed.

A HEMOGLOBIN ÉS BOMLÁSTERMÉKEI GÁTOLJÁK A SZÉRUM- ÉS A SZÖVETI ACE-AKTIVITÁST

Csongrádi Alexandra¹, Mányiné Siket Ivetta¹, Csipő Tamás¹, Tóth Attila¹, Papp Zoltán¹, Szerafin Tamás², Fagyas Miklós¹

¹DE ÁOK, Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

²DE KK, Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika, Debrecen

Kulcsszavak: hemoglobin, bomlástermékek, gátlás, ACE-aktivitás

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kulcsfontosságú a vérnyomás szabályozásában. Túlzott aktivitása hipertóniához, illetve számos kardiovaszkuláris betegség kialakulásához vezethet, amelynek szuppresszálása az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) aktivitásának gátlásán keresztül is megvalósulhat.

A szabad hemoglobin és bomlástermékei képesek csökkenteni a szérum- és a rekombináns ACE-aktivitást, in vitro. Munkánk során ezen endogén inhibitorok gátlásának típusát határoztuk meg, továbbá a szabad hemoglobin szöveti endothel felszínén jelenlévő ACE-ra kifejtett hatását vizsgáltuk humán vena saphena érgyűrűkön.

Az ACE-aktivitás mérését fluoreszcens kinetikai módszerrel végeztük el, míg a szöveti ACE gátlhatóságát koronária bypass (CABG) műtétekből (n=14) származó vena saphena érgyűrűkön (n=20), izometriás miográf rendszeren vizsgáltuk.

Lineweaver-Burk-féle kettős reciprok ábrázolással a hemoglobin és bomlástermékei (hem, biliverdin, konjugált és konjugálatlan bilirubin, protoporphirin IX) által kifejtett gátló mechanizmus hátterében nem kompetitív gátlást azonosítottunk (közös X-tengelyi metszéspont). A humán vena saphena erekben végzett mérések során 0,5 g/l hemoglobin jelenlétében angiotenzin I hozzáadásával (n=10 érgyűrű) az erek kontraktilitásának mértéke szignifikánsan csökkent a kontrollcsoporthoz képest (norepinefrinhez viszonyított relatív erő hemoglobin nélkül; n=10 érgyűrű) (relatív erő: 39,49%±7,138%, kontroll: 79,25%±5,699%, p=0,0004). A kontrakció (kontroll: 0,1748±0,03792 mN/sec; 0,1520±0,04030 mN/sec, p=0,6849) és a deszenzitizáció (kontroll: 5,097±1,042 uN/sec; 6,475±0,9646 uN/sec, p=0,3445) kinetikájában nem találtunk különbséget.

Eredményeink alapján a hemoglobin és bomlástermékei nem kompetitív módon csökkentik a szérum ACE-aktivitást, továbbá a szabad hemoglobin képes gátolni a szöveti ACE-aktivitást is, ezzel jelentősen csökkentve a RAAS aktivitást, in vivo.

HEMOGLOBIN AND IT'S DEGRADATION PRODUCTS AFFECT TO SERA AND TISSUE ACE-ACTIVITY

Alexandra Csongrádi¹, Ivetta Mányiné Siket¹, Tamás Csipő¹, Attila Tóth¹, Zoltán Papp¹, Tamás Szerafin², Miklós Fagyas¹

¹Division of Clinical Physiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen

Keywords: hemoglobin, degradation products, inhibition, ACE-activity

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays an important role in the regulation of the blood pressure. Increasing activity of this system may lead to hypertension and contribute to the development of several cardiovascular diseases which can be suppressed by the inhibition of the angiotensin-converting enzyme (ACE).

The cell-free hemoglobin and its degradation products are able to decrease the ACE-activity of sera and recombinant ACE, in vitro. In this study, the type of inhibition of these endogenous molecules were determined, as well as the effect of cell-free hemoglobin to the tissue ACE-activity on saphenous vein rings.

ACE-activity was determined by a fluorescent kinetic assay, while the inhibition of tissue ACE-activity was tested on saphenous vein rings (n=20) remained from coronaria arteria surgery (CABG; n=14) using isometric myograph system.

At the background of the inhibitor mechanism generated by hemoglobin

and its degradation products (heme, biliverdin, conjugated and unconjugated bilirubin, protoporphyrin IX) was identified with Lineweaver-Burk double reciprocal plot as non-competitive inhibition (common X-axis intersection point). During the measurements using saphenous veins the contractility elicited by angiotensin I in the presence of 0.5 g/L hemoglobin (n=10 venous rings) was significantly decreased compared to the control group (relative strength compared to norepinephrine: 39.49±7.138%, 79.25±5.699%; n=10, p=0.0004, respectively). Differences between the kinetics of the contraction (control: 0.1748±0.03792 mN/sec; 0.1520±0.04030 mN/sec, p=0.6849) and desensitization (control: 5.097 ± 1.042 uN/sec; 6.475±0.9646 uN/sec, p=0.3445) were not found. Our findings suggest that hemoglobin and its degradation products decrease ACE-activity of sera as a non-competitive manner, moreover the cell-free hemoglobin is able to inhibit the tissue ACE-activity, thus significantly decreases the activity of RAAS as well, in vivo.

A NÁTRIUM-NITRIT MITOKONDRIÁLIS MORFOLÓGIÁRA ÉS KALCIUMSZINTRE GYAKOROLT KÉSŐI HATÁSA ALTATOTT KUTYAMODELLBEN

Demeter-Haludka Vivien¹, Kovács Mária¹, Petrus Alexandra², Patai Roland³, Siklós László³, Muntean Danina², Végh Ágnes¹

¹SZTE ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged

²Department of Pathophysiology, "Victor Babes" University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania

³MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biofizikai Intézet, Molekuláris Neurobiológiai Kutatóegység, Szeged

Kulcsszavak: nátrium-nitrit, mitokondrium, iszkémia/reperfúzió, aritmia
Korábbi kísérleteinkben igazoltuk, hogy altatott kutyákban a nátrium-nitrit (NaNO₂) 24 órával az iszkémia/reperfúzió (I/R) előtt alkalmazva számottevő antiaritmiás hatással rendelkezik. Jelen kísérleteinkben célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk, vajon ez a késői kardioprotektív hatás összefüggésbe hozható-e a mitokondriumok szerkezetében, illetve kalciumtartalmában bekövetkező változásokkal. Kísérleteinket klóralóz-uretán keverékével altatott kutyák három csoportjában végeztük. Öt állat szolgált álműtött kontrollként (műtéti beavatkozás iszkémia nélkül), míg 10-10 kutyában 24 órával a fiziológiás sóoldat (iszkémiás kontroll) vagy a NaNO₂ (0,2 µmol/kg/min) intravénás infúzióját követően, a bal koszorúér elülső ágának 25 perces lefogatásával iszkémiát idéztünk elő, amelyet gyors reperfúzió követett. A reperfúzió 2. percében vett szövetmintákban a feldolgozást követően, vizsgáltuk a mitokondriumok morfológiáját (terület, kerület, Feret-átmérő, kerekesség), illetve a teljes és mitokondriális kalciumdepozitok számát transzmissziós elektronmikroszkópia segítségével. Az álműtött kontrollhoz képest, I/R hatására számottevő morfológiai változásokat észleltünk a mitokondriumokban; területük, kerületük és Feret-átmérőjük szignifikánsan csökkent, míg a kerekességük nőtt. NaNO₂ adása ezeket a változásokat jelentős mértékben csökkentette. I/R hatására ugyancsak emelkedett mind a totális, mind a mitokondriális kalciumdepozitok száma, amelyet a NaNO₂ szignifikánsan csökkentett. Eredményeink alapján arra következtetünk, hogy a NaNO₂, 24 órával az I/R előtt adott infúziója, az I/R okozta mitokondriális szerkezeti változásokat módosítani képes; megőrzi a mitokondriumok szerkezetét és csökkenti a kalcium sejten és mitokondriumban történő felhalmozódását. Mindezen hatások összefüggésbe hozhatóak a NaNO₂ aritmiákra gyakorolt kedvező hatásával.

CHANGES IN MITOCHONDRIAL MORPHOLOGY AND CALCIUM 24H AFTER SODIUM NITRITE ADMINISTRATION IN ANAESTHETIZED DOGS

Vivien Demeter-Haludka¹, Mária Kovács¹, Alexandra Petrus², Roland Patai³, László Siklós³, Danina Muntean², Ágnes Végh¹

¹1st Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Medical School, University of Szeged, Szeged

²Department of Pathophysiology, "Victor Babes" University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania

³Neuronal Plasticity Research Group, Institute of Biophysics, Biological Research Centre, Hungarian Academy of Sciences, Szeged

Keywords: sodium nitrite, mitochondria, ischaemia/reperfusion, arrhythmia

We have just recently reported that the infusion of sodium nitrite (NaNO₂) 24h prior to an ischaemia/reperfusion (I/R) challenge, results in marked