

Sorszám

16. ifj.

Szerzők neve

Beleznai Tímea Zsuzsanna, Rutkai Ibolya, Fehér Attila, Édes István, Bagi Zsolt
DE OEC Kardiológiai Intézet Klinikai Fiziológia Tanszék, DEOEC Kardiológiai Intézet

Cím (magyar)

A glükózamin károsítja a nitrogén-monoxid függő arteriolás dilatációt

Cím (angol)

Glucosamine impairs nitric oxide-dependent arteriolar dilations

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

high glucose, glucosamine, histamine, azaserine

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A diabetes mellitusban (DM) jelenlévő hyperglükémia károsítja a mikorerek vazomotor működését. Feltételeztük, hogy a magas glükóz koncentráció a hexózamin útvonalon keresztül glükózamin képződéshez vezet, ami a nitrogén-monoxid (NO) függő arteriolás dilatációt károsítja. Kísérleteinkben ezért egészséges hím Wistar patkányokból izolált vázizom arteriolákban (átmérő: ~160 mikrométer) az agonisták által kiváltott érátmérő változásokat figyeltük meg normál (NG, 5.5 mM) és magas glükóz (MG, 30 mM, 2 óráig) kezelés után. A MG-nak kitett erekben a hisztamin által kiváltott dilatáció jelentősen lecsökkent, a NG-os körülmények között tartott erekhez viszonyítva (max: $-6\pm 6\%$ és $69\pm 9\%$). Az NO-donor, a nátrium nitroprusszid-függő dilatáció nem különbözött a két csoportban. A NG-os erekben a NO-szintézis gátlása L-NAME-mel csökkentette a hisztamin által kiváltott dilatációt, ellenben a MG-zal kezelt erekre nem volt hatással. A hexózamin útvonal gátlása azaserinnel szignifikánsan megnövelte a hisztamin-indukálta dilatációt a MG-os erekben (max: $67\pm 2\%$). Amennyiben NG-os körülmények között az ereket glükózammal inkubáltuk (5mM, 2 óráig) csökkent a hisztamin kiváltotta dilatáció (max: $26\pm 3\%$). Ezen eredmények szerint a magas glükóz koncentráció fokozza a glükózamin képződést, amely károsítja a hisztamin-indukálta, NO-függő arteriolás dilatációt. Feltételezzük, hogy a hexózamin útvonal gátlásának szerepe lehet a DM-ban megfigyelt mikrovaszkuláris károsodások terápiájában, ugyanakkor eredményeink felvetik azt is, hogy az osteoarthritis terápiájában alkalmazott glükózamin a mikrovaszkuláris erek funkcióját károsíthatja.

Absztrakt (angol)

Hyperglycemia is associated with serious microvascular complications in diabetes mellitus. We hypothesized that under high glucose concentrations, activation of the hexosamine pathway leads to glucosamine formation, which interferes with nitric oxide (NO)-dependent arteriolar dilation. To test this postulation, skeletal muscle arterioles (diameter: ~160 micrometer) isolated from healthy, male Wistar rats were exposed to normal glucose (NG, 5.5 mM) or high glucose (HG, 30 mM for 2 hours) concentrations and agonist-induced diameter changes were investigated. In arterioles exposed to HG concentration, dilations to histamine were markedly reduced compared to those of under NG condition (max: $-6\pm 6\%$ and $69\pm 9\%$, respectively). Inhibition of NO synthesis with L-NAME reduced histamine-induced dilations in NG arterioles, but it had no effect on microvessels exposed to HG. Dilations to the NO donor, sodium nitroprusside were similar in the two groups of vessels. In the presence of the inhibitor of hexosamine pathway, azaserine histamine-induced dilations were significantly augmented in arterioles exposed to HG concentrations (max: $67\pm 2\%$). Moreover, under NG condition, exposure of vessels to glucosamine (5 mM, for 2 hours) resulted in reduced histamine-induced arteriolar dilations (max: $26\pm 3\%$). These findings indicate that high glucose concentration may lead to glucosamine formation, which impairs histamine-induced, NO-mediated arteriolar dilations. We propose that interfering with the hexosamine pathway may prevent microvascular complications in diabetes mellitus. On the other hand, our data suggest caveat for glucosamine supplementation to treat osteoarthritis, since it may impair microvascular function.

Sorszám

31. ifj.

Szerzők neve

Czikora Ágnes, Lizanecz Erzsébet, Bagi Zsolt, Papp Zoltán, Édes István, Tóth Attila
Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet

Cím (magyar)

Anandamid közvetített arachidonsav útvonal transz-aktiváció hatásai a mikroerek autoregulációjára

Cím (angol)

Transactivation of arachidonic acid pathway by anandamide affects microvascular autoregulation

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

anandamide, resistance artery, arachidonic acid, vascular autoregulation, vasodilation

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Az anandamid (arachidonil-etanolamid) egy endokannabinoid, melyet az idegsejtek és aktivált makrofágok szintetizálnak. Az anandamid egyaránt aktiválja a kannabinoid (CB1) és vanilloid receptorokat (TRPV1) és ezen receptorokon keresztül részt vesz az érátmérő szabályozásában. A közelmúltban világossá vált, hogy az anandamid hatékonyságát nagymértékben befolyásolja a zsírsav amid hidrolázok (FAAH) általi lebomlása, in vivo. Hipotézisünk szerint az anandamid lebomlás során keletkező arachidonsav hozzájárul a vaszkuláris hatásokhoz, a fentebb említett receptoroktól függetlenül. 20 perces anandamid (30 microM) kezelés szignifikáns vazodilatációt váltott ki patkány vázizomból izolált, kanülált, spontán miogén tónussal rendelkező erekben, mely hatást a FAAH inhibitor URB-597 felfüggesztette. Arachidonsav (1 microM) kezelés hasonló hatással járt. A vazodilatáció növekedett a kezelést követő 40 perces regeneráció során. Továbbá, mind anandamid, mind arachidonsav csökkentette a mikroerek magasabb (80-120 Hgmm) intralumináris nyomás hatására kialakuló konstriktóját (miogén tónus). Az anandamid ezen hatása felfüggeszthető volt az FAAH inhibitorral, míg hasonló hatást nem tapasztaltunk a CB1/CB2 agonista R-(+)-Win-55,212, vagy a TRPV1 agonista kapszaicin hatására. Ezzel szemben anandamid kezelés az erek kapszaicin válaszának deszenzitizációjával járt. Ezen hatás nem volt gátolható az FAAH inhibitorral és nem volt kiváltható arachidonsavval sem, mely tények az előzőekkel ellentétben receptor mediált hatásra utalnak. Összefoglalva, eredményeink szerint az anandamid képes a rezisztencia erek arachidonsav útvonalát aktiválni és ezáltal szabályozni a lokális vérellátást.

Absztrakt (angol)

Anandamide (arachidonylethanolamide) is an endocannabinoid, synthesized by neurons and activated macrophages. Anandamide regulates vascular diameter by activation of both cannabinoid (CB1) and vanilloid (TRPV1) receptors. Recently, it become clear that anandamide effectiveness is controlled by its breakdown, catalyzed by fatty acid amid hydrolases (FAAH), in vivo. We hypothesized, that arachidonic acid produced by anandamide breakdown contributes to the vascular effects, independently of the above mentioned receptors. 20 min anandamide (30 microM) treatment of isolated, pressurized rat skeletal muscle arteries, possessing spontaneous myogenic tone, evoked a significant vasodilation, which was inhibited by the FAAH inhibitor URB-597 and mimicked by arachidonic acid (1 microM). The vasodilation was increased after 40 min regeneration. Moreover, both anandamide and arachidonic acid reduced vascular constriction to 80-120 mmHg intraluminal pressure (spontaneous myogenic tone), which effect of anandamide was blocked by the FAAH inhibitor and was not mimicked by the CB1 and CB2 agonist R-(+)-Win-55,212, nor by the TRPV1 agonist capsaicin. In contrast, anandamide evoked a desensitization of these arteries to capsaicin, which was not inhibited by the FAAH inhibitor, nor mimicked by arachidonic acid, suggesting breakdown independent, anandamide receptor mediated effects. Taken together, our data suggests that anandamide transactivates arachidonic acid pathway in the vasculature, resulting in the modulation of vascular diameter (local perfusion).

Sorszám

53. ifj.

Szerzők neve

Erdei Nóra, Rutkai Ibolya, Édes István, Bagi Zsolt
DEOEC Kardiológiai Intézet

Cím (magyar)

Prosztanoidok szerepe a diabeteshez társult magasvérnyomás kialakulásában

Cím (angol)

Role of prostanoids in the development of diabetes-associated hypertension

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

type 2 diabetes, myogenic tone, COX, PGE2

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A 2-es típusú diabetes mellitus (2-DM) növeli a magasvérnyomás betegség kialakulásának kockázatát, azonban a háttérben álló mechanizmusok nem pontosan ismertek. Kísérleteinkben a 2-DM állatmodelljében (db/db egerek) vizsgáltuk az érfali prosztanoidok szerepét a DM-hoz társult magasvérnyomás kialakulásában. Feltételeztük, hogy ciklooxygenáz-2 (COX-2)-eredetű prosztaglandin E2 (PGE2) az EP1 receptorának aktiválása révén fokozza a db/db egerek rezisztencia ereinek tónusát és emeli az állatok vérnyomását. A kontroll egerekhez viszonyítva a db/db egereknek magasabb volt a vérnyomása, amivel párhuzamosan az izolált vázizom rezisztencia ereiben fokozott nyomás-indukálta miogén tónust mértünk. A db/db egerek vázizom mikroereiben fokozott COX-2 expressziót mutattunk ki, ami fokozott PGE2 metabolit plazma szintekkel társult. A db/db egerek arterioláiban mért fokozott miogén tónust a szelektív COX-2 gátló NS-398 (10 mikrom) és a PGE2 receptor gátló AH6809 (10 mikrom) a kontroll szintre csökkentette. Az izolált mikroerekben a szelektív EP1 receptor agonista 17-fenil-trinor-PGE2 (1 pM-10 nM), valamint a PGE2 (1 pM-10nM) dózis-függő konstriktiót okozott, ami azonban nagyobb volt a db/db (max: 31±4 és 29±5%), mint a kontroll egerekben (max: 20±2 és 14±3%). Továbbá, az EP1 receptor gátló, AH6809 orális adása (10 mg/kg/nap, 4 napig) szignifikánsan csökkentette a db/db egerek vérnyomását, míg a kontroll egerek vérnyomására nem volt hatással. Kísérleteink eredményei szerint a db/db egerek arterioláiban a COX-2 eredetű PGE2 termelés fokozódik, ami az EP1 receptor aktiválása révén fokozza az arteriolák tónusát és emeli az egerek szisztémás vérnyomását. Feltételezzük, hogy az EP1 gátlása új terápiás célpont lehet a diabetes mellitushoz társult magasvérnyomás terápiájában.

Absztrakt (angol)

Type 2 diabetes mellitus accelerates the development of hypertension, but the underlying mechanisms are not completely understood. We tested the hypothesis that cyclooxygenase-2 (COX-2)-derived prostaglandins (PG) via activating EP1 type PGE2 receptors increase arteriolar tone and enhance blood pressure in mice with type 2 diabetes mellitus (db/db mice). We found that db/db mice exhibited higher blood pressure and enhanced myogenic tone of isolated, pressurized gracilis muscle arterioles, when compared to controls. In arterioles of db/db mice we found an increased expression of COX-2, which was associated with elevated level of PGE2 metabolites in the plasma. In db/db mice the enhanced arteriolar tone was reduced by the selective COX-2 inhibitor, NS-398 (10 microM) or by the type 1 PGE2 receptor (EP1) antagonist, AH6809 (10 microM) to the level observed in arterioles of control mice. Exogenous application of the EP1 receptor selective agonist, 17-phenyl-trinor-PGE2 (1 pM-10 nM) or the PGE2 itself (10 pM-0.1 nM) elicited arteriolar constrictions that found to be significantly enhanced in db/db (max: 31±4 és 29±5%) than in the control mice (max: 20±2 és 14±3%, respectively). Furthermore, oral administration of EP1 receptor antagonist, AH6809 (10 mg/kg/day) significantly reduced systolic blood pressure in db/db mice, but did not affect blood pressure of control animals. Thus, we propose that an increased COX-2 expression in resistance vessels leads to an enhanced production of PGE2 metabolites, which via activating EP1 receptors increase the tone of skeletal muscle arterioles and elevate the blood pressure of mice with type 2 diabetes. We propose a potential role for the antagonist of the EP1 receptors in the therapy of diabetes-associated hypertension.

Sorszám

57. ifj.

Szerzők neve

Fehér Attila, Beleznai Tímea, Szerafin Tamás, Édes István, Bagi Zsolt,
*DEOEC Kardiológiai Intézet Klinikai Fiziológia Tanszék, DEOEC Kardiológiai Intézet Szívsebészeti
Központ; DEOEC Kardiológiai Intézet*

Cím (magyar)

**ACE gátlás hatása a coronaria erek angiotenzin és bradikinin közvetítette érválaszaira
diabetes mellitusban**

Cím (angol)

Impact of ACE inhibition on angiotensin and bradykinin-evoked coronary responses in diabetes
mellitus

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

coronary, ACE, angiotensin I, angiotensin II

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlása csökkenti a diabetes mellitusban jelentkező cardiovascularis komplikációk kialakulását. Coronaria mikroerekben az angiotenzin I (Ang I) és az Ang II potenciálisan vazodilatátor hatású; ezért a vascularis ACE gátlása akár káros hatással is lehet a coronaria mikroerek dilatációs funkciójára. Ezért megvizsgáltuk az ACE gátló captopril hatását az Ang I, II és bradikinin által kiváltott dilatációra 2-es típusú diabeteses (2DM) patkányokból (10 hétig magas zsírtartalmú diéta), illetve 2DM betegekben származó coronaria arteriolákban. Az izolált, állandó nyomáson tartott coronaria arteriolákon az Ang II kiváltott dilatáció nem különbözött 2DM és kontroll állatokban. Ezzel szemben az Ang I szignifikánsan nagyobb, míg a bradikinin szignifikánsan kisebb dilatációt idézett elő 2DM állatok coronaria ereiben. Captopril inkubációja nem volt hatással sem a kontroll, sem a 2DM arteriolák Ang I válaszára, de szignifikánsan növelte a 2DM állatokból izolált coronaria erek bradikinin válaszait. 2DM betegekben izolált coronaria arteriolákon mind az Ang I, mind az Ang II jelentős dilatációt váltott ki, amelyekre az in vitro captopril inkubáció nem volt hatással. Összességében adataink a vaszkuláris ACE koronária mikroerekben történő up-regulációját mutatják 2DM patkányokban, mely fokozott Ang I és csökkent bradikinin kiváltotta dilatációt eredményez. Feltételezzük továbbá, hogy a vascularis ACE gátlása nincs jelentős hatással az Ang I kiváltotta dilatációra, így az Ang I - Ang II átalakulásra, sem humán, sem patkány izolált koronária arteriolákban.

Absztrakt (angol)

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition has been shown to prevent cardiovascular complications in diabetes mellitus. In the coronary microvessels both angiotensin I (Ang I) and Ang II found to be potent vasodilators; thus inhibition of vascular ACE might be detrimental on dilator function of coronary arterioles. Thus, we sought to investigate the effects of ACE inhibitor, captopril on Ang I, II and bradykinin-induced responses in coronary arterioles isolated from type 2 diabetic (2DM) rats (high fat feeding for 10 weeks) and also from humans with 2DM. In isolated, pressurized coronary arterioles Ang II elicited substantial dilations, which were not significantly different in 2DM and control rats. Dilations to Ang I, however, were significantly enhanced, whereas dilations to bradykinin were markedly reduced in coronary arterioles from 2DM animals. Incubation and presence of captopril did not affect coronary dilations to Ang I either in control and 2DM groups, but significantly enhanced bradykinin-induced dilations in coronary vessels of 2DM animals. In coronary arterioles isolated from humans with 2DM both Ang I and Ang II elicited substantial dilations, which were not affected by in vitro captopril incubation. Collectively, these data suggest an up-regulation of vascular ACE in the coronary arteriolar wall, which leads to an enhanced Ang I-induced dilations, but diminished bradykinin-induced responses in 2DM rats. We also suggest that inhibiting of vascular ACE did not affect the Ang I-evoked dilations, hence Ang I - Ang II conversion either in rats or humans with 2DM.

Sorszám	
Szerzők neve	Miklósné Kovács Anikó, Hársing László Gábor, Szénási Gábor <i>EGIS Gyógyszergyár Nyrt.</i>
Cím (magyar)	A patkány középagyi artériája alkalmas a szerotonin-1B agonisták vazokonstriktor hatásának kimutatására
Cím (angol)	The rat middle cerebral artery is suitable for detecting vasoconstrictor effect of serotonergic-1B receptor agonists
Téma	Experimentális kardiológia (9)
Kulcsszavak	vasoconstriction, 5-HT1B, 5-HT2A receptors
Típus	Előadás (10 perc + 5 perc vita)
Absztrakt (magyar)	<p>Az 5-HT1B receptor agonista antimigrén szerek összehúzzhatják a koszorúereket komoly kardiális mellékhatásokat okozva. Fiziológiás körülmények között az 5-HT1B receptorsűrűség alacsony a koszorús erekben, míg patofiziológiás helyzetekben felülszabályozódhat. Munkánk célja annak vizsgálata volt, hogy patkány középagyi artériájában (MCA), hasonlóan a humán agyi erekhez, található-e funkcionális 5-HT1B receptorok. Kísérleteink feltárták a szerotonin által kiváltott vazokonstrikciónban szerepet játszó receptor altípusokat patkány endotélfosztott MCA-jában, in vitro. Különböző 5-HT agonisták, az 5-HT, 5-carboxamidotriptamin (5-CT), a 8-hidroxi-dipropilaminotetralin (8-OH-DPAT), és a sumatriptán vazokonstriktor válaszait vizsgáltuk önmagukban, valamint SB 216641 (5-HT1B/1D antagonist), vagy ritanserin, (5-HT2A receptor antagonist) előkezelést követően. Mindegyik agonista kontrahálta az MCA-t. Az 5-CT koncentráció-hatás összefüggést két különálló szigmoid görbe összegzéséeként lehet leírni, 1 nM-1 µM (1. fázis), valamint 1 µM-100 µM koncentrációk között (2. fázis). A tesztvegyületek agonista potenciál sorrendje a következő volt: 5-CT (1. fázis) > 5-HT > sumatriptán > 8-OH-DPAT > 5-CT (2. fázis). Az 5-CT által kiváltott kontrakció 1. fázisát az SB 216641 koncentrációfüggő módon antagonizálta, míg a 2. fázist a ritanserin. Így az 5-CT kétfázisú hatása feltárta a preparátum két fő 5-HT receptor altípusát. A 8-OH-DPAT és a sumatriptán vazokonstriktor hatásait az 5-HT2A, illetve az 5-HT1B receptorok közvetítik. Az 5-HT (<1 µM) által kiváltott vazokonstrikción az SB 216641 (10 µM) jobban gátolta, mint a ritanserin (300 nM), ami az 5-HT1B receptorok kifejezettebb aktivációját mutatja az 5-HT alacsonyabb koncentrációinál az 5-HT2A receptorokhoz képest. Tehát, az 5-HT szerepet játszhat a patkány agy perfúziójának szabályozásában a funkcionális 5-HT1B és 5-HT2A receptorok aktivációjával. Így a patkány középagyi artéria előnyösebb érpreparátum a koronária artériáknál az 5-HT1B agonisták vazokonstriktor hatásainak kimutatásában.</p>
Absztrakt (angol)	<p>5-HT1B receptor agonist antimigraine drugs can constrict coronary arteries causing serious cardiac side-effects. Under physiological conditions the density of 5-HT1B receptors is low on the coronary artery, but it can be upregulated under pathophysiological conditions. The aim of our study was to test if the rat middle cerebral artery (MCA) contains functional 5-HT1B receptors similarly to human cerebral arteries. Our study evaluated the receptor subtypes involved in the serotonin-evoked vasoconstriction in the endothelium denuded MCA of the rat, in vitro. The vasoconstrictor effects of various 5-HT agonists: 5-HT, 5-carboxamidotryptamine (5-CT), 8-hydroxy-dipropylaminotetralin (8-OH-DPAT), and sumatriptan were evaluated alone or after pre-treatment with SB 216641, a 5-HT1B/1D antagonist, or ritanserin, a 5-HT2A receptor antagonist. All agonists constricted the MCA. The concentration-response curve of 5-CT could be described as the sum of two separate sigmoid curves between 1 nM-1 µM (1st phase) and 1 µM-100 µM (2nd phase). The rank order of agonist potency of the test compounds was: 5-CT (1st phase) > 5-HT > sumatriptan > 8-OH-DPAT > 5-CT (2nd phase). The 1st phase of 5-CT-evoked contractions was concentration-dependently antagonized by SB 216641, while the 2nd phase was antagonized by ritanserin. So, the biphasic effect of 5-CT revealed the two main 5-HT receptor subtypes of this vessel. The vasoconstrictor effects of 8-OH-DPAT and sumatriptan were exclusively mediated via 5-HT2A and 5-HT1B receptors, respectively. The 5-HT-evoked vasoconstrictions (<1 µM) were more depressed by SB 216641 (10 µM) than by ritanserin (300 nM), demonstrating a more pronounced activation of 5-HT1B receptors at low concentration than that of 5-HT2A receptors. Therefore, 5-HT can play a role in the regulation of cerebral perfusion of the rat via activation of functional 5-HT1B and 5-HT2A receptors. Thus, the middle cerebral artery of the rat is a preferable vessel to the coronary artery for detecting vasoconstrictor effects of 5-HT1B agonists.</p>

Sorszám

Szerzők neve

Beleznai Tímea Zsuzsanna, Rutkai Ibolya, Fehér Attila, Édes István, Bagi Zsolt
 DE OEC Kardiológiai Intézet Klinikai Fiziológia Tanszék, DEOEC Kardiológiai Intézet

Cím (magyar)

A glükózamin károsítja a nitrogén-monoxid-függő arteriolás dilatációt

Cím (angol)

Glucosamine impairs nitric oxide-dependent arteriolar dilations

Szerzők neve

Turi Katalin, Gombai Enikő, Sax Balázs, Kerekes Máté, Nagy Andrea, Kékesi Violetta
 SE, Kardiológia Központ, Kísérleti Laboratórium

Kulcsszavak

high glucose, glucosamine, histamine, azaserine

Cím (magyar)

Az ATP-függő kalcium csatornák és a Ca felvétel kölcsönhatása a koronária ereken: az ionomycin hatása

Cím (angol)

Interaction of ATP-dependent calcium channels and calcium uptake in coronary vasomotor response. Effect of ionomycin

Téma

Experimentalis kardiológia (9)

Kulcsszavak

Ca²⁺ ionophore, ATP-dependent potassium channel, L-type calcium channel, coronary microvessel, endothelium, histamine, azaserine

Típus

50 ml, 50 mg, 50 mg + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Interakció az ATP-függő kalcium csatornák és a kalcium felvétel kölcsönhatása a koronária vasomotori válaszra. Ionomicin hatása a magas glükóz koncentráció a hexózamin útvonalon keresztül glükózamin képződéshez vezet, ami a nitrogén-monoxid (NO) függő arteriolás dilatációt károsítja. Kísérleteinkben ezért egészséges hím Wistar patkányokból izolált vázizom arteriolákban (átmérő: 100-200 μm) az ATP-függő kalcium csatornák és az L-típusú kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvételt a Ca²⁺ ionofor ATP-függő kalcium csatornák (KATP) blokkolásával (2 μM) a Ca²⁺ felvétel és az ATP-függő kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvétel közötti kölcsönhatást vizsgáltuk. A KATP-esetben a NO-szintézis gátlása (L-NAME) nem csökkentette a histamin által kiváltott dilatációt, ellenben a MG-szal kezelt erekre a nagy volt hatással. A hexózamin képes a kalcium csatornák egyik példáját a paratoniómát. A nagy volt hatással a hexózamin a kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvételt a kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvételre (5 mM) mechanizmusát tanulmányoztuk. A kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvétel a magas glükóz (0.1%) koncentráció fokozta a glükózamin képződését, amely a kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvételt a kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvételre (5 mM) mechanizmusát tanulmányoztuk. A kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvétel a magas glükóz (0.1%) koncentráció fokozta a glükózamin képződését, amely a kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvételt a kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvételre (5 mM) mechanizmusát tanulmányoztuk. A kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvétel a magas glükóz (0.1%) koncentráció fokozta a glükózamin képződését, amely a kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvételt a kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvételre (5 mM) mechanizmusát tanulmányoztuk.

Absztrakt (magyar)

Interakció az ATP-függő kalcium csatornák és a kalcium felvétel kölcsönhatása a koronária vasomotori válaszra. Ionomicin hatása a magas glükóz koncentráció a hexózamin útvonalon keresztül glükózamin képződéshez vezet, ami a nitrogén-monoxid (NO) függő arteriolás dilatációt károsítja. Kísérleteinkben ezért egészséges hím Wistar patkányokból izolált vázizom arteriolákban (átmérő: 100-200 μm) az ATP-függő kalcium csatornák és az L-típusú kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvételt a Ca²⁺ ionofor ATP-függő kalcium csatornák (KATP) blokkolásával (2 μM) a Ca²⁺ felvétel és az ATP-függő kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvétel közötti kölcsönhatást vizsgáltuk. A KATP-esetben a NO-szintézis gátlása (L-NAME) nem csökkentette a histamin által kiváltott dilatációt, ellenben a MG-szal kezelt erekre a nagy volt hatással. A hexózamin képes a kalcium csatornák egyik példáját a paratoniómát. A nagy volt hatással a hexózamin a kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvételt a kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvételre (5 mM) mechanizmusát tanulmányoztuk. A kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvétel a magas glükóz (0.1%) koncentráció fokozta a glükózamin képződését, amely a kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvételt a kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvételre (5 mM) mechanizmusát tanulmányoztuk. A kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvétel a magas glükóz (0.1%) koncentráció fokozta a glükózamin képződését, amely a kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvételt a kalcium csatornák által szabályozott Ca²⁺ felvételre (5 mM) mechanizmusát tanulmányoztuk.

Absztrakt (angol)

Exposure to HG. Dilations to the NO donor, sodium nitroprusside, were similar in the KATP channels of vessel type but presence of the inhibitor of hexosamine biosynthesis, azaserine, histamine-induced dilations were significantly augmented in arterioles exposed to the high concentration channels (2 μM). The Ca²⁺ uptake in NG endothelial cells of vessels exposed to the main for regulation of vessel diameter reduced histamine-induced arteriolar dilations (max 26 ± 3%). These findings indicate that high glucose and/or (HG), may lead to the formation of which impairs histamine-induced NO-mediated arteriolar dilations. We propose that interaction with the hexosamine pathway may be involved in the vascular complications of diabetes mellitus. Dose response curves of the pathway revealed that glucosamine supplementation to treat osteoarthritis since it may KATP microvascular function (μmol/min ic.). Coronary blood flow (CBF), mean arterial pressure, heart rate and ventricular contractility were measured continuously and coronary conductance (C) was calculated. According to our results, ionomycin induced a dose-dependent increase in coronary blood flow that was significantly augmented by KATP blockade. The maximum of augmentation occurred at low doses of IONO: CBF peakmax, Δ%: 186 ± 42 → 344 ± 66, p < 0.02, Cexcessmax ΔmL/Hgmm-1: 0.29 ± 0.07 → 0.56 ± 0.15, p < 0.05). By increasing the dose of IONO, the potentiating effect of GLIB decreased. No significant change was observed in other hemodynamic parameters. Conclusions: the direct Ca²⁺ uptake caused by the Ca²⁺ ionophore is followed by vascular smooth muscle relaxation; the effect of ionomycin is not directly mediated by the opening of KATP channels; the increase in vasodilation can be explained by the voltage-dependent calcium influx caused by the inhibition of KATP channels. Our results - in concordance with previous data - may refer to a bidirectional interaction of KATP channels and transmembrane calcium flux.

Absztrakt (angol)

Exposure to HG. Dilations to the NO donor, sodium nitroprusside, were similar in the KATP channels of vessel type but presence of the inhibitor of hexosamine biosynthesis, azaserine, histamine-induced dilations were significantly augmented in arterioles exposed to the high concentration channels (2 μM). The Ca²⁺ uptake in NG endothelial cells of vessels exposed to the main for regulation of vessel diameter reduced histamine-induced arteriolar dilations (max 26 ± 3%). These findings indicate that high glucose and/or (HG), may lead to the formation of which impairs histamine-induced NO-mediated arteriolar dilations. We propose that interaction with the hexosamine pathway may be involved in the vascular complications of diabetes mellitus. Dose response curves of the pathway revealed that glucosamine supplementation to treat osteoarthritis since it may KATP microvascular function (μmol/min ic.). Coronary blood flow (CBF), mean arterial pressure, heart rate and ventricular contractility were measured continuously and coronary conductance (C) was calculated. According to our results, ionomycin induced a dose-dependent increase in coronary blood flow that was significantly augmented by KATP blockade. The maximum of augmentation occurred at low doses of IONO: CBF peakmax, Δ%: 186 ± 42 → 344 ± 66, p < 0.02, Cexcessmax ΔmL/Hgmm-1: 0.29 ± 0.07 → 0.56 ± 0.15, p < 0.05). By increasing the dose of IONO, the potentiating effect of GLIB decreased. No significant change was observed in other hemodynamic parameters. Conclusions: the direct Ca²⁺ uptake caused by the Ca²⁺ ionophore is followed by vascular smooth muscle relaxation; the effect of ionomycin is not directly mediated by the opening of KATP channels; the increase in vasodilation can be explained by the voltage-dependent calcium influx caused by the inhibition of KATP channels. Our results - in concordance with previous data - may refer to a bidirectional interaction of KATP channels and transmembrane calcium flux.

Sorszám

31. ifj.

Szerzők neve

Czikora Ágnes, Lizanecz Erzsébet, Bagi Zsolt, Papp Zoltán, Édes István, Tóth Attila
Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet

Cím (magyar)

Anandamid közvetített arachidonsav útvonal transz-aktiváció hatásai a mikroerek autoregulációjára

Cím (angol)

Transactivation of arachidonic acid pathway by anandamide affects microvascular autoregulation

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

anandamide, resistance artery, arachidonic acid, vascular autoregulation, vasodilation

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Az anandamid (arachidonil-etanolamid) egy endokannabinoid, melyet az idegsejtek és aktivált makrofágok szintetizálnak. Az anandamid egyaránt aktiválja a kannabinoid (CB1) és vanilloid receptorokat (TRPV1) és ezen receptorokon keresztül részt vesz az érátmérő szabályozásában. A közelmúltban világossá vált, hogy az anandamid hatékonyságát nagymértékben befolyásolja a zsírsav amid hidrolázok (FAAH) általi lebomlása, in vivo. Hipotézisünk szerint az anandamid lebomlás során keletkező arachidonsav hozzájárul a vaszkuláris hatásokhoz, a fentebb említett receptoroktól függetlenül. 20 perces anandamid (30 microM) kezelés szignifikáns vazodilatációt váltott ki patkány vázizomból izolált, kanülált, spontán miogén tónussal rendelkező erekben, mely hatást a FAAH inhibitor URB-597 felfüggesztette. Arachidonsav (1 microM) kezelés hasonló hatással járt. A vazodilatáció növekedett a kezelést követő 40 perces regeneráció során. Továbbá, mind anandamid, mind arachidonsav csökkentette a mikroerek magasabb (80-120 Hgmm) intralumináris nyomás hatására kialakuló konstriktóját (miogén tónus). Az anandamid ezen hatása felfüggeszthető volt az FAAH inhibitorral, míg hasonló hatást nem tapasztaltunk a CB1/CB2 agonista R-(+)-Win-55,212, vagy a TRPV1 agonista kapszaicin hatására. Ezzel szemben anandamid kezelés az erek kapszaicin válaszának deszenzitizációjával járt. Ezen hatás nem volt gátolható az FAAH inhibitorral és nem volt kiváltható arachidonsavval sem, mely tények az előzőekkel ellentétben receptor mediált hatásra utalnak. Összefoglalva, eredményeink szerint az anandamid képes a rezisztencia erek arachidonsav útvonalát aktiválni és ezáltal szabályozni a lokális vérellátást.

Absztrakt (angol)

Anandamide (arachidonylethanolamide) is an endocannabinoid, synthesized by neurons and activated macrophages. Anandamide regulates vascular diameter by activation of both cannabinoid (CB1) and vanilloid (TRPV1) receptors. Recently, it become clear that anandamide effectiveness is controlled by its breakdown, catalyzed by fatty acid amid hydrolases (FAAH), in vivo. We hypothesized, that arachidonic acid produced by anandamide breakdown contributes to the vascular effects, independently of the above mentioned receptors. 20 min anandamide (30 microM) treatment of isolated, pressurized rat skeletal muscle arteries, possessing spontaneous myogenic tone, evoked a significant vasodilation, which was inhibited by the FAAH inhibitor URB-597 and mimicked by arachidonic acid (1 microM). The vasodilation was increased after 40 min regeneration. Moreover, both anandamide and arachidonic acid reduced vascular constriction to 80-120 mmHg intraluminal pressure (spontaneous myogenic tone), which effect of anandamide was blocked by the FAAH inhibitor and was not mimicked by the CB1 and CB2 agonist R-(+)-Win-55,212, nor by the TRPV1 agonist capsaicin. In contrast, anandamide evoked a desensitization of these arteries to capsaicin, which was not inhibited by the FAAH inhibitor, nor mimicked by arachidonic acid, suggesting breakdown independent, anandamide receptor mediated effects. Taken together, our data suggests that anandamide transactivates arachidonic acid pathway in the vasculature, resulting in the modulation of vascular diameter (local perfusion).

Sorszám

53. ifj.

Szerzők neve

Erdei Nóra, Rutkai Ibolya, Édes István, Bagi Zsolt
DEOEC Kardiológiai Intézet

Cím (magyar)

Prosztanoidok szerepe a diabeteshez társult magasvérnyomás kialakulásában

Cím (angol)

Role of prostanoids in the development of diabetes-associated hypertension

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

type 2 diabetes, myogenic tone, COX, PGE2

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A 2-es típusú diabetes mellitus (2-DM) növeli a magasvérnyomás betegség kialakulásának kockázatát, azonban a háttérben álló mechanizmusok nem pontosan ismertek. Kísérleteinkben a 2-DM állatmodelljében (db/db egerek) vizsgáltuk az érfali prosztanoidok szerepét a DM-hoz társult magasvérnyomás kialakulásában. Feltételeztük, hogy ciklooxygenáz-2 (COX-2)-eredetű prosztaglandin E2 (PGE2) az EP1 receptorának aktiválása révén fokozza a db/db egerek rezisztencia ereinek tónusát és emeli az állatok vérnyomását. A kontroll egerekhez viszonyítva a db/db egereknek magasabb volt a vérnyomása, amivel párhuzamosan az izolált vázizom rezisztencia ereiben fokozott nyomás-indukálta miogén tónust mértünk. A db/db egerek vázizom mikroereiben fokozott COX-2 expressziót mutattunk ki, ami fokozott PGE2 metabolit plazma szintekkel társult. A db/db egerek arterioláiban mért fokozott miogén tónust a szelektív COX-2 gátló NS-398 (10 mikrom) és a PGE2 receptor gátló AH6809 (10 mikrom) a kontroll szintre csökkentette. Az izolált mikroerekben a szelektív EP1 receptor agonista 17-fenil-trinor-PGE2 (1 pM-10 nM), valamint a PGE2 (1 pM-10nM) dózis-függő konstriktiót okozott, ami azonban nagyobb volt a db/db (max: 31 ± 4 és $29\pm 5\%$), mint a kontroll egerekben (max: 20 ± 2 és $14\pm 3\%$). Továbbá, az EP1 receptor gátló, AH6809 orális adása (10 mg/kg/nap, 4 napig) szignifikánsan csökkentette a db/db egerek vérnyomását, míg a kontroll egerek vérnyomására nem volt hatással. Kísérleteink eredményei szerint a db/db egerek arterioláiban a COX-2 eredetű PGE2 termelés fokozódik, ami az EP1 receptor aktiválása révén fokozza az arteriolák tónusát és emeli az egerek szisztémás vérnyomását. Feltételezzük, hogy az EP1 gátlása új terápiás célpont lehet a diabetes mellitushoz társult magasvérnyomás terápiájában.

Absztrakt (angol)

Type 2 diabetes mellitus accelerates the development of hypertension, but the underlying mechanisms are not completely understood. We tested the hypothesis that cyclooxygenase-2 (COX-2)-derived prostaglandins (PG) via activating EP1 type PGE2 receptors increase arteriolar tone and enhance blood pressure in mice with type 2 diabetes mellitus (db/db mice). We found that db/db mice exhibited higher blood pressure and enhanced myogenic tone of isolated, pressurized gracilis muscle arterioles, when compared to controls. In arterioles of db/db mice we found an increased expression of COX-2, which was associated with elevated level of PGE2 metabolites in the plasma. In db/db mice the enhanced arteriolar tone was reduced by the selective COX-2 inhibitor, NS-398 (10 microM) or by the type 1 PGE2 receptor (EP1) antagonist, AH6809 (10 microM) to the level observed in arterioles of control mice. Exogenous application of the EP1 receptor selective agonist, 17-phenyl-trinor-PGE2 (1 pM-10 nM) or the PGE2 itself (10 pM-0.1 nM) elicited arteriolar constrictions that found to be significantly enhanced in db/db (max: 31 ± 4 és $29\pm 5\%$) than in the control mice (max: 20 ± 2 és $14\pm 3\%$, respectively). Furthermore, oral administration of EP1 receptor antagonist, AH6809 (10 mg/kg/day) significantly reduced systolic blood pressure in db/db mice, but did not affect blood pressure of control animals. Thus, we propose that an increased COX-2 expression in resistance vessels leads to an enhanced production of PGE2 metabolites, which via activating EP1 receptors increase the tone of skeletal muscle arterioles and elevate the blood pressure of mice with type 2 diabetes. We propose a potential role for the antagonist of the EP1 receptors in the therapy of diabetes-associated hypertension.

Sorszám

57. ifj.

Szerzők neve

Fehér Attila, Beleznai Tímea, Szerafin Tamás, Édes István, Bagi Zsolt,
*DEOEC Kardiológiai Intézet Klinikai Fiziológia Tanszék, DEOEC Kardiológiai Intézet Szívsebészeti
Központ; DEOEC Kardiológiai Intézet*

Cím (magyar)

**ACE gátlás hatása a coronaria erek angiotenzin és bradikinin közvetítette érválaszaira
diabetes mellitusban**

Cím (angol)

Impact of ACE inhibition on angiotensin and bradykinin-evoked coronary responses in diabetes
mellitus

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

coronary, ACE, angiotensin I, angiotensin II

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlása csökkenti a diabetes mellitusban jelentkező cardiovascularis komplikációk kialakulását. Coronaria mikroerekben az angiotenzin I (Ang I) és az Ang II potenciálisan vazodilatátor hatású; ezért a vascularis ACE gátlása akár káros hatással is lehet a coronaria mikroerek dilatációs funkciójára. Ezért megvizsgáltuk az ACE gátló captopril hatását az Ang I, II és bradikinin által kiváltott dilatációra 2-es típusú diabeteses (2DM) patkányokból (10 hétig magas zsírtartalmú diéta), illetve 2DM betegekben származó coronaria arteriolákban. Az izolált, állandó nyomáson tartott coronaria arteriolákon az Ang II kiváltott dilatáció nem különbözött 2DM és kontroll állatokban. Ezzel szemben az Ang I szignifikánsan nagyobb, míg a bradikinin szignifikánsan kisebb dilatációt idézett elő 2DM állatok coronaria ereiben. Captopril inkubációja nem volt hatással sem a kontroll, sem a 2DM arteriolák Ang I válaszára, de szignifikánsan növelte a 2DM állatokból izolált coronaria erek bradikinin válaszait. 2DM betegekben izolált coronaria arteriolákon mind az Ang I, mind az Ang II jelentős dilatációt váltott ki, amelyekre az in vitro captopril inkubáció nem volt hatással. Összességében adataink a vaszkuláris ACE koronária mikroerekben történő up-regulációját mutatják 2DM patkányokban, mely fokozott Ang I és csökkent bradikinin kiváltotta dilatációt eredményez. Feltételezzük továbbá, hogy a vascularis ACE gátlása nincs jelentős hatással az Ang I kiváltotta dilatációra, így az Ang I - Ang II átalakulásra, sem humán, sem patkány izolált koronária arteriolákban.

Absztrakt (angol)

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition has been shown to prevent cardiovascular complications in diabetes mellitus. In the coronary microvessels both angiotensin I (Ang I) and Ang II found to be potent vasodilators; thus inhibition of vascular ACE might be detrimental on dilator function of coronary arterioles. Thus, we sought to investigate the effects of ACE inhibitor, captopril on Ang I, II and bradykinin-induced responses in coronary arterioles isolated from type 2 diabetic (2DM) rats (high fat feeding for 10 weeks) and also from humans with 2DM. In isolated, pressurized coronary arterioles Ang II elicited substantial dilations, which were not significantly different in 2DM and control rats. Dilations to Ang I, however, were significantly enhanced, whereas dilations to bradykinin were markedly reduced in coronary arterioles from 2DM animals. Incubation and presence of captopril did not affect coronary dilations to Ang I either in control and 2DM groups, but significantly enhanced bradykinin-induced dilations in coronary vessels of 2DM animals. In coronary arterioles isolated from humans with 2DM both Ang I and Ang II elicited substantial dilations, which were not affected by in vitro captopril incubation. Collectively, these data suggest an up-regulation of vascular ACE in the coronary arteriolar wall, which leads to an enhanced Ang I-induced dilations, but diminished bradykinin-induced responses in 2DM rats. We also suggest that inhibiting of vascular ACE did not affect the Ang I-evoked dilations, hence Ang I - Ang II conversion either in rats or humans with 2DM.

Sorszám	
Szerzők neve	Miklósné Kovács Anikó, Hársing László Gábor, Szénási Gábor <i>EGIS Gyógyszergyár Nyrt.</i>
Cím (magyar)	A patkány középagyi artériája alkalmas a szerotonin-1B agonisták vazokonstriktor hatásának kimutatására
Cím (angol)	The rat middle cerebral artery is suitable for detecting vasoconstrictor effect of serotonergic-1B receptor agonists
Téma	Experimentális kardiológia (9)
Kulcsszavak	vasoconstriction, 5-HT1B, 5-HT2A receptors
Típus	Előadás (10 perc + 5 perc vita)
Absztrakt (magyar)	<p>Az 5-HT1B receptor agonista antimigrén szerek összehúzzhatják a koszorúereket komoly kardiális mellékhatásokat okozva. Fiziológiás körülmények között az 5-HT1B receptorsűrűség alacsony a koszorús erekben, míg patofiziológiás helyzetekben felülszabályozódhat. Munkánk célja annak vizsgálata volt, hogy patkány középagyi artériájában (MCA), hasonlóan a humán agyi erekhez, található-e funkcionális 5-HT1B receptorok. Kísérleteink feltárták a szerotonin által kiváltott vazokonstrikciónban szerepet játszó receptor altípusokat patkány endotélfosztott MCA-jában, in vitro. Különböző 5-HT agonisták, az 5-HT, 5-carboxamidotriptamin (5-CT), a 8-hidroxi-dipropilaminotetralin (8-OH-DPAT), és a sumatriptán vazokonstriktor válaszait vizsgáltuk önmagukban, valamint SB 216641 (5-HT1B/1D antagonist), vagy ritanserin, (5-HT2A receptor antagonist) előkezelést követően. Mindegyik agonista kontrahálta az MCA-t. Az 5-CT koncentráció-hatás összefüggést két különálló szigmoid görbe összegzéséeként lehet leírni, 1 nM-1 µM (1. fázis), valamint 1 µM-100 µM koncentrációk között (2. fázis). A tesztvegyületek agonista potenciál sorrendje a következő volt: 5-CT (1. fázis) > 5-HT > sumatriptán > 8-OH-DPAT > 5-CT (2. fázis). Az 5-CT által kiváltott kontrakció 1. fázisát az SB 216641 koncentrációfüggő módon antagonizálta, míg a 2. fázist a ritanserin. Így az 5-CT kétfázisú hatása feltárta a preparátum két fő 5-HT receptor altípusát. A 8-OH-DPAT és a sumatriptán vazokonstriktor hatásait az 5-HT2A, illetve az 5-HT1B receptorok közvetítik. Az 5-HT (<1 µM) által kiváltott vazokonstrikción az SB 216641 (10 µM) jobban gátolta, mint a ritanserin (300 nM), ami az 5-HT1B receptorok kifejezettebb aktivációját mutatja az 5-HT alacsonyabb koncentrációinál az 5-HT2A receptorokhoz képest. Tehát, az 5-HT szerepet játszhat a patkány agy perfúziójának szabályozásában a funkcionális 5-HT1B és 5-HT2A receptorok aktivációjával. Így a patkány középagyi artéria előnyösebb érpreparátum a koronária artériáknál az 5-HT1B agonisták vazokonstriktor hatásainak kimutatásában.</p>
Absztrakt (angol)	<p>5-HT1B receptor agonist antimigraine drugs can constrict coronary arteries causing serious cardiac side-effects. Under physiological conditions the density of 5-HT1B receptors is low on the coronary artery, but it can be upregulated under pathophysiological conditions. The aim of our study was to test if the rat middle cerebral artery (MCA) contains functional 5-HT1B receptors similarly to human cerebral arteries. Our study evaluated the receptor subtypes involved in the serotonin-evoked vasoconstriction in the endothelium denuded MCA of the rat, in vitro. The vasoconstrictor effects of various 5-HT agonists: 5-HT, 5-carboxamidotryptamine (5-CT), 8-hydroxy-dipropylaminotetralin (8-OH-DPAT), and sumatriptan were evaluated alone or after pre-treatment with SB 216641, a 5-HT1B/1D antagonist, or ritanserin, a 5-HT2A receptor antagonist. All agonists constricted the MCA. The concentration-response curve of 5-CT could be described as the sum of two separate sigmoid curves between 1 nM-1 µM (1st phase) and 1 µM-100 µM (2nd phase). The rank order of agonist potency of the test compounds was: 5-CT (1st phase) > 5-HT > sumatriptan > 8-OH-DPAT > 5-CT (2nd phase). The 1st phase of 5-CT-evoked contractions was concentration-dependently antagonized by SB 216641, while the 2nd phase was antagonized by ritanserin. So, the biphasic effect of 5-CT revealed the two main 5-HT receptor subtypes of this vessel. The vasoconstrictor effects of 8-OH-DPAT and sumatriptan were exclusively mediated via 5-HT2A and 5-HT1B receptors, respectively. The 5-HT-evoked vasoconstrictions (<1 µM) were more depressed by SB 216641 (10 µM) than by ritanserin (300 nM), demonstrating a more pronounced activation of 5-HT1B receptors at low concentration than that of 5-HT2A receptors. Therefore, 5-HT can play a role in the regulation of cerebral perfusion of the rat via activation of functional 5-HT1B and 5-HT2A receptors. Thus, the middle cerebral artery of the rat is a preferable vessel to the coronary artery for detecting vasoconstrictor effects of 5-HT1B agonists.</p>

Sorszám

Szerzők neve

Beleznai Tímea Zsuzsanna, Rutkai Ibolya, Fehér Attila, Édes István, Bagi Zsolt
DE OEC Kardiológiai Intézet Klinikai Fiziológia Tanszék, DEOEC Kardiológiai Intézet

Cím (magyar)

A glükózamin károsítja a nitrogén-monoxid-függő arteriolás dilatációt

Cím (angol)

Glucosamine impairs nitric oxide-dependent arteriolar dilations

Szerzők neve

Turi Katalin, Gombai Enikő, Sax Balázs, Kerekes Máté, Nagy Andrea, Kékesi Violetta

Kulcsszavak

SE, Kardiológia Központ, Kísérleti Laboratórium

Cím (magyar)

Az ATP-függő kalcium csatornák és a Ca²⁺ felvétel kölcsönhatása a koronária ereken: az

Cím (angol)

Interaction of ATP-dependent Ca²⁺ uptake and Ca²⁺ channel activity on coronary vasodilation

Téma

Experimentalis kardiológia (9)

Kulcsszavak

high glucose, glucosamine, histamine, azaserine

Típus

5600 (5) és 5600-as gúlbórc (MCA) 30 mM, 2 óráig) kezelés után. A MG-nak kitett erekben a hisztamin által kiváltott dilatáció jelentősen lecsökkent, szintén számos körülmények között a katecholaminok által kiváltott dilatáció is csökkent. A Ca²⁺ felvétel és az ATP-függő Ca²⁺ csatornák közötti kölcsönhatás a Ca²⁺ koncentráció változásait okozhatja, ami a NO szintézisének szabályozásában játszik szerepet. A Ca²⁺ felvétel és az ATP-függő Ca²⁺ csatornák közötti kölcsönhatás a Ca²⁺ koncentráció változásait okozhatja, ami a NO szintézisének szabályozásában játszik szerepet. A Ca²⁺ felvétel és az ATP-függő Ca²⁺ csatornák közötti kölcsönhatás a Ca²⁺ koncentráció változásait okozhatja, ami a NO szintézisének szabályozásában játszik szerepet.

Absztrakt (magyar)

Interakció az ATP-függő kalcium csatornák és a Ca²⁺ felvétel között a koronária vasodiláció szabályozásában. A Ca²⁺ felvétel és az ATP-függő Ca²⁺ csatornák közötti kölcsönhatás a Ca²⁺ koncentráció változásait okozhatja, ami a NO szintézisének szabályozásában játszik szerepet. A Ca²⁺ felvétel és az ATP-függő Ca²⁺ csatornák közötti kölcsönhatás a Ca²⁺ koncentráció változásait okozhatja, ami a NO szintézisének szabályozásában játszik szerepet. A Ca²⁺ felvétel és az ATP-függő Ca²⁺ csatornák közötti kölcsönhatás a Ca²⁺ koncentráció változásait okozhatja, ami a NO szintézisének szabályozásában játszik szerepet.

Absztrakt (magyar)

Interakció az ATP-függő kalcium csatornák és a Ca²⁺ felvétel között a koronária vasodiláció szabályozásában. A Ca²⁺ felvétel és az ATP-függő Ca²⁺ csatornák közötti kölcsönhatás a Ca²⁺ koncentráció változásait okozhatja, ami a NO szintézisének szabályozásában játszik szerepet. A Ca²⁺ felvétel és az ATP-függő Ca²⁺ csatornák közötti kölcsönhatás a Ca²⁺ koncentráció változásait okozhatja, ami a NO szintézisének szabályozásában játszik szerepet.

Absztrakt (angol)

Exposure to HG dilations to the NO donor, sodium nitroprusside, were similar in the ATP channels expressed type IAR presence and the inhibitor of hexosamine biosynthesis pathway, azaserine, histamine-induced dilations were significantly augmented in arterioles exposed to the high concentration channels (20 μ M). The Ca²⁺ uptake in NG smooth muscle cells of vessels preparation in the main for regulation of vascular tone. In the presence of azaserine, histamine-induced arteriolar dilations (26 \pm 3%) were significantly augmented. These findings indicate that high glucose-induced (HG) arteriolar dilations to the NO donor, sodium nitroprusside, in which impairs histamine-induced NO production. We demonstrate an interaction between the hexosamine biosynthesis pathway and the Ca²⁺ uptake in the coronary arteries. The effect of ionomycin on the Ca²⁺ uptake and the Ca²⁺ channel activity was not affected by the presence of azaserine. Dose-dependent changes in the Ca²⁺ uptake and the Ca²⁺ channel activity were observed in the coronary arteries. The effect of ionomycin on the Ca²⁺ uptake and the Ca²⁺ channel activity was not affected by the presence of azaserine. Dose-dependent changes in the Ca²⁺ uptake and the Ca²⁺ channel activity were observed in the coronary arteries.

Absztrakt (angol)

Exposure to HG dilations to the NO donor, sodium nitroprusside, were similar in the ATP channels expressed type IAR presence and the inhibitor of hexosamine biosynthesis pathway, azaserine, histamine-induced dilations were significantly augmented in arterioles exposed to the high concentration channels (20 μ M). The Ca²⁺ uptake in NG smooth muscle cells of vessels preparation in the main for regulation of vascular tone. In the presence of azaserine, histamine-induced arteriolar dilations (26 \pm 3%) were significantly augmented. These findings indicate that high glucose-induced (HG) arteriolar dilations to the NO donor, sodium nitroprusside, in which impairs histamine-induced NO production. We demonstrate an interaction between the hexosamine biosynthesis pathway and the Ca²⁺ uptake in the coronary arteries. The effect of ionomycin on the Ca²⁺ uptake and the Ca²⁺ channel activity was not affected by the presence of azaserine. Dose-dependent changes in the Ca²⁺ uptake and the Ca²⁺ channel activity were observed in the coronary arteries.

Sorszám

31. ifj.

Szerzők neve

Czikora Ágnes, Lizanecz Erzsébet, Bagi Zsolt, Papp Zoltán, Édes István, Tóth Attila
Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet

Cím (magyar)

Anandamid közvetített arachidonsav útvonal transz-aktiváció hatásai a mikroerek autoregulációjára

Cím (angol)

Transactivation of arachidonic acid pathway by anandamide affects microvascular autoregulation

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

anandamide, resistance artery, arachidonic acid, vascular autoregulation, vasodilation

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Az anandamid (arachidonil-etanolamid) egy endokannabinoid, melyet az idegsejtek és aktivált makrofágok szintetizálnak. Az anandamid egyaránt aktiválja a kannabinoid (CB1) és vanilloid receptorokat (TRPV1) és ezen receptorokon keresztül részt vesz az érátmérő szabályozásában. A közelmúltban világossá vált, hogy az anandamid hatékonyságát nagymértékben befolyásolja a zsírsav amid hidrolázok (FAAH) általi lebomlása, in vivo. Hipotézisünk szerint az anandamid lebomlás során keletkező arachidonsav hozzájárul a vaszkuláris hatásokhoz, a fentebb említett receptoroktól függetlenül. 20 perces anandamid (30 microM) kezelés szignifikáns vazodilatációt váltott ki patkány vázizomból izolált, kanülált, spontán miogén tónussal rendelkező erekben, mely hatást a FAAH inhibitor URB-597 felfüggesztette. Arachidonsav (1 microM) kezelés hasonló hatással járt. A vazodilatáció növekedett a kezelést követő 40 perces regeneráció során. Továbbá, mind anandamid, mind arachidonsav csökkentette a mikroerek magasabb (80-120 Hgmm) intralumináris nyomás hatására kialakuló konstriktóját (miogén tónus). Az anandamid ezen hatása felfüggeszthető volt az FAAH inhibitorral, míg hasonló hatást nem tapasztaltunk a CB1/CB2 agonista R-(+)-Win-55,212, vagy a TRPV1 agonista kapszaicin hatására. Ezzel szemben anandamid kezelés az erek kapszaicin válaszáinak deszenzitizációjával járt. Ezen hatás nem volt gátolható az FAAH inhibitorral és nem volt kiváltható arachidonsavval sem, mely tények az előzőekkel ellentétben receptor mediált hatásra utalnak. Összefoglalva, eredményeink szerint az anandamid képes a rezisztencia erek arachidonsav útvonalát aktiválni és ezáltal szabályozni a lokális vérellátást.

Absztrakt (angol)

Anandamide (arachidonylethanolamide) is an endocannabinoid, synthesized by neurons and activated macrophages. Anandamide regulates vascular diameter by activation of both cannabinoid (CB1) and vanilloid (TRPV1) receptors. Recently, it became clear that anandamide effectiveness is controlled by its breakdown, catalyzed by fatty acid amid hydrolases (FAAH), in vivo. We hypothesized, that arachidonic acid produced by anandamide breakdown contributes to the vascular effects, independently of the above mentioned receptors. 20 min anandamide (30 microM) treatment of isolated, pressurized rat skeletal muscle arteries, possessing spontaneous myogenic tone, evoked a significant vasodilation, which was inhibited by the FAAH inhibitor URB-597 and mimicked by arachidonic acid (1 microM). The vasodilation was increased after 40 min regeneration. Moreover, both anandamide and arachidonic acid reduced vascular constriction to 80-120 mmHg intraluminal pressure (spontaneous myogenic tone), which effect of anandamide was blocked by the FAAH inhibitor and was not mimicked by the CB1 and CB2 agonist R-(+)-Win-55,212, nor by the TRPV1 agonist capsaicin. In contrast, anandamide evoked a desensitization of these arteries to capsaicin, which was not inhibited by the FAAH inhibitor, nor mimicked by arachidonic acid, suggesting breakdown independent, anandamide receptor mediated effects. Taken together, our data suggests that anandamide transactivates arachidonic acid pathway in the vasculature, resulting in the modulation of vascular diameter (local perfusion).

Sorszám

53. ifj.

Szerzők neve

Erdei Nóra, Rutkai Ibolya, Édes István, Bagi Zsolt
DEOEC Kardiológiai Intézet

Cím (magyar)

Prosztanoidok szerepe a diabeteshez társult magasvérnyomás kialakulásában

Cím (angol)

Role of prostanoids in the development of diabetes-associated hypertension

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

type 2 diabetes, myogenic tone, COX, PGE2

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A 2-es típusú diabetes mellitus (2-DM) növeli a magasvérnyomás betegség kialakulásának kockázatát, azonban a háttérben álló mechanizmusok nem pontosan ismertek. Kísérleteinkben a 2-DM állatmodelljében (db/db egerek) vizsgáltuk az érfali prosztanoidok szerepét a DM-hoz társult magasvérnyomás kialakulásában. Feltételeztük, hogy ciklooxygenáz-2 (COX-2)-eredetű prosztaglandin E2 (PGE2) az EP1 receptorának aktiválása révén fokozza a db/db egerek rezisztencia ereinek tónusát és emeli az állatok vérnyomását. A kontroll egerekhez viszonyítva a db/db egereknek magasabb volt a vérnyomása, amivel párhuzamosan az izolált vázizom rezisztencia ereiben fokozott nyomás-indukálta miogén tónust mértünk. A db/db egerek vázizom mikroereiben fokozott COX-2 expressziót mutattunk ki, ami fokozott PGE2 metabolit plazma szintekkel társult. A db/db egerek arterioláiban mért fokozott miogén tónust a szelektív COX-2 gátló NS-398 (10 mikrom) és a PGE2 receptor gátló AH6809 (10 mikrom) a kontroll szintre csökkentette. Az izolált mikroerekben a szelektív EP1 receptor agonista 17-fenil-trinor-PGE2 (1 pM-10 nM), valamint a PGE2 (1 pM-10nM) dózis-függő konstriktiót okozott, ami azonban nagyobb volt a db/db (max: 31±4 és 29±5%), mint a kontroll egerekben (max: 20±2 és 14±3%). Továbbá, az EP1 receptor gátló, AH6809 orális adása (10 mg/kg/nap, 4 napig) szignifikánsan csökkentette a db/db egerek vérnyomását, míg a kontroll egerek vérnyomására nem volt hatással. Kísérleteink eredményei szerint a db/db egerek arterioláiban a COX-2 eredetű PGE2 termelés fokozódik, ami az EP1 receptor aktiválása révén fokozza az arteriolák tónusát és emeli az egerek szisztémás vérnyomását. Feltételezzük, hogy az EP1 gátlása új terápiás célpont lehet a diabetes mellitushoz társult magasvérnyomás terápiájában.

Absztrakt (angol)

Type 2 diabetes mellitus accelerates the development of hypertension, but the underlying mechanisms are not completely understood. We tested the hypothesis that cyclooxygenase-2 (COX-2)-derived prostaglandins (PG) via activating EP1 type PGE2 receptors increase arteriolar tone and enhance blood pressure in mice with type 2 diabetes mellitus (db/db mice). We found that db/db mice exhibited higher blood pressure and enhanced myogenic tone of isolated, pressurized gracilis muscle arterioles, when compared to controls. In arterioles of db/db mice we found an increased expression of COX-2, which was associated with elevated level of PGE2 metabolites in the plasma. In db/db mice the enhanced arteriolar tone was reduced by the selective COX-2 inhibitor, NS-398 (10 microM) or by the type 1 PGE2 receptor (EP1) antagonist, AH6809 (10 microM) to the level observed in arterioles of control mice. Exogenous application of the EP1 receptor selective agonist, 17-phenyl-trinor-PGE2 (1 pM-10 nM) or the PGE2 itself (10 pM-0.1 nM) elicited arteriolar constrictions that found to be significantly enhanced in db/db (max: 31±4 és 29±5%) than in the control mice (max: 20±2 és 14±3%, respectively). Furthermore, oral administration of EP1 receptor antagonist, AH6809 (10 mg/kg/day) significantly reduced systolic blood pressure in db/db mice, but did not affect blood pressure of control animals. Thus, we propose that an increased COX-2 expression in resistance vessels leads to an enhanced production of PGE2 metabolites, which via activating EP1 receptors increase the tone of skeletal muscle arterioles and elevate the blood pressure of mice with type 2 diabetes. We propose a potential role for the antagonist of the EP1 receptors in the therapy of diabetes-associated hypertension.

Sorszám

57. ifj.

Szerzők neve

Fehér Attila, Beleznai Tímea, Szerafin Tamás, Édes István, Bagi Zsolt,
*DEOEC Kardiológiai Intézet Klinikai Fiziológia Tanszék, DEOEC Kardiológiai Intézet Szívsebészeti
Központ; DEOEC Kardiológiai Intézet*

Cím (magyar)

**ACE gátlás hatása a coronaria erek angiotenzin és bradikinin közvetítette érválaszaira
diabetes mellitusban**

Cím (angol)

Impact of ACE inhibition on angiotensin and bradykinin-evoked coronary responses in diabetes
mellitus

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

coronary, ACE, angiotensin I, angiotensin II

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlása csökkenti a diabetes mellitusban jelentkező cardiovascularis komplikációk kialakulását. Coronaria mikroerekben az angiotenzin I (Ang I) és az Ang II potenciálisan vazodilatátor hatású; ezért a vascularis ACE gátlása akár káros hatással is lehet a coronaria mikroerek dilatációs funkciójára. Ezért megvizsgáltuk az ACE gátló captopril hatását az Ang I, II és bradikinin által kiváltott dilatációra 2-es típusú diabeteses (2DM) patkányokból (10 hétig magas zsírtartalmú diéta), illetve 2DM betegekben származó coronaria arteriolákban. Az izolált, állandó nyomáson tartott coronaria arteriolákon az Ang II kiváltott dilatáció nem különbözött 2DM és kontroll állatokban. Ezzel szemben az Ang I szignifikánsan nagyobb, míg a bradikinin szignifikánsan kisebb dilatációt idézett elő 2DM állatok coronaria ereiben. Captopril inkubációja nem volt hatással sem a kontroll, sem a 2DM arteriolák Ang I válaszára, de szignifikánsan növelte a 2DM állatokból izolált coronaria erek bradikinin válaszait. 2DM betegekben izolált coronaria arteriolákon mind az Ang I, mind az Ang II jelentős dilatációt váltott ki, amelyekre az in vitro captopril inkubáció nem volt hatással. Összességében adataink a vaszkuláris ACE koronária mikroerekben történő up-regulációját mutatják 2DM patkányokban, mely fokozott Ang I és csökkent bradikinin kiváltotta dilatációt eredményez. Feltételezzük továbbá, hogy a vascularis ACE gátlása nincs jelentős hatással az Ang I kiváltotta dilatációra, így az Ang I - Ang II átalakulásra, sem humán, sem patkány izolált koronária arteriolákban.

Absztrakt (angol)

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition has been shown to prevent cardiovascular complications in diabetes mellitus. In the coronary microvessels both angiotensin I (Ang I) and Ang II found to be potent vasodilators; thus inhibition of vascular ACE might be detrimental on dilator function of coronary arterioles. Thus, we sought to investigate the effects of ACE inhibitor, captopril on Ang I, II and bradykinin-induced responses in coronary arterioles isolated from type 2 diabetic (2DM) rats (high fat feeding for 10 weeks) and also from humans with 2DM. In isolated, pressurized coronary arterioles Ang II elicited substantial dilations, which were not significantly different in 2DM and control rats. Dilations to Ang I, however, were significantly enhanced, whereas dilations to bradykinin were markedly reduced in coronary arterioles from 2DM animals. Incubation and presence of captopril did not affect coronary dilations to Ang I either in control and 2DM groups, but significantly enhanced bradykinin-induced dilations in coronary vessels of 2DM animals. In coronary arterioles isolated from humans with 2DM both Ang I and Ang II elicited substantial dilations, which were not affected by in vitro captopril incubation. Collectively, these data suggest an up-regulation of vascular ACE in the coronary arteriolar wall, which leads to an enhanced Ang I-induced dilations, but diminished bradykinin-induced responses in 2DM rats. We also suggest that inhibiting of vascular ACE did not affect the Ang I-evoked dilations, hence Ang I - Ang II conversion either in rats or humans with 2DM.

Sorszám	
Szerzők neve	Miklósné Kovács Anikó, Hársing László Gábor, Szénási Gábor <i>EGIS Gyógyszergyár Nyrt.</i>
Cím (magyar)	A patkány középagyi artériája alkalmas a szerotonin-1B agonisták vazokonstriktor hatásának kimutatására
Cím (angol)	The rat middle cerebral artery is suitable for detecting vasoconstrictor effect of serotonergic-1B receptor agonists
Téma	Experimentális kardiológia (9)
Kulcsszavak	vasoconstriction, 5-HT1B, 5-HT2A receptors
Típus	Előadás (10 perc + 5 perc vita)
Absztrakt (magyar)	<p>Az 5-HT1B receptor agonista antimigrén szerek összehúzzhatják a koszorúereket komoly kardiális mellékhatásokat okozva. Fiziológiás körülmények között az 5-HT1B receptorsűrűség alacsony a koszorús erekben, míg patofiziológiás helyzetekben felülszabályozódhat. Munkánk célja annak vizsgálata volt, hogy patkány középagyi artériájában (MCA), hasonlóan a humán agyi erekhez, található-e funkcionális 5-HT1B receptorok. Kísérleteink feltárták a szerotonin által kiváltott vazokonstrikciónban szerepet játszó receptor altípusokat patkány endotélfosztott MCA-jában, in vitro. Különböző 5-HT agonisták, az 5-HT, 5-carboxamidotriptamin (5-CT), a 8-hidroxi-dipropilaminotetralin (8-OH-DPAT), és a sumatriptán vazokonstriktor válaszait vizsgáltuk önmagukban, valamint SB 216641 (5-HT1B/1D antagonist), vagy ritanserin, (5-HT2A receptor antagonist) előkezelést követően. Mindegyik agonista kontrahálta az MCA-t. Az 5-CT koncentráció-hatás összefüggést két különálló szigmoid görbe összegzéséeként lehet leírni, 1 nM-1 µM (1. fázis), valamint 1 µM-100 µM koncentrációk között (2. fázis). A tesztvegyületek agonista potenciál sorrendje a következő volt: 5-CT (1. fázis) > 5-HT > sumatriptán > 8-OH-DPAT > 5-CT (2. fázis). Az 5-CT által kiváltott kontrakció 1. fázisát az SB 216641 koncentrációfüggő módon antagonizálta, míg a 2. fázist a ritanserin. Így az 5-CT kétfázisú hatása feltárta a preparátum két fő 5-HT receptor altípusát. A 8-OH-DPAT és a sumatriptán vazokonstriktor hatásait az 5-HT2A, illetve az 5-HT1B receptorok közvetítik. Az 5-HT (<1 µM) által kiváltott vazokonstrikción az SB 216641 (10 µM) jobban gátolta, mint a ritanserin (300 nM), ami az 5-HT1B receptorok kifejezettebb aktivációját mutatja az 5-HT alacsonyabb koncentrációinál az 5-HT2A receptorokhoz képest. Tehát, az 5-HT szerepet játszhat a patkány agy perfúziójának szabályozásában a funkcionális 5-HT1B és 5-HT2A receptorok aktivációjával. Így a patkány középagyi artéria előnyösebb érpreparátum a koronária artériáknál az 5-HT1B agonisták vazokonstriktor hatásainak kimutatásában.</p>
Absztrakt (angol)	<p>5-HT1B receptor agonist antimigraine drugs can constrict coronary arteries causing serious cardiac side-effects. Under physiological conditions the density of 5-HT1B receptors is low on the coronary artery, but it can be upregulated under pathophysiological conditions. The aim of our study was to test if the rat middle cerebral artery (MCA) contains functional 5-HT1B receptors similarly to human cerebral arteries. Our study evaluated the receptor subtypes involved in the serotonin-evoked vasoconstriction in the endothelium denuded MCA of the rat, in vitro. The vasoconstrictor effects of various 5-HT agonists: 5-HT, 5-carboxamidotryptamine (5-CT), 8-hydroxy-dipropylaminotetralin (8-OH-DPAT), and sumatriptan were evaluated alone or after pre-treatment with SB 216641, a 5-HT1B/1D antagonist, or ritanserin, a 5-HT2A receptor antagonist. All agonists constricted the MCA. The concentration-response curve of 5-CT could be described as the sum of two separate sigmoid curves between 1 nM-1 µM (1st phase) and 1 µM-100 µM (2nd phase). The rank order of agonist potency of the test compounds was: 5-CT (1st phase) > 5-HT > sumatriptan > 8-OH-DPAT > 5-CT (2nd phase). The 1st phase of 5-CT-evoked contractions was concentration-dependently antagonized by SB 216641, while the 2nd phase was antagonized by ritanserin. So, the biphasic effect of 5-CT revealed the two main 5-HT receptor subtypes of this vessel. The vasoconstrictor effects of 8-OH-DPAT and sumatriptan were exclusively mediated via 5-HT2A and 5-HT1B receptors, respectively. The 5-HT-evoked vasoconstrictions (<1 µM) were more depressed by SB 216641 (10 µM) than by ritanserin (300 nM), demonstrating a more pronounced activation of 5-HT1B receptors at low concentration than that of 5-HT2A receptors. Therefore, 5-HT can play a role in the regulation of cerebral perfusion of the rat via activation of functional 5-HT1B and 5-HT2A receptors. Thus, the middle cerebral artery of the rat is a preferable vessel to the coronary artery for detecting vasoconstrictor effects of 5-HT1B agonists.</p>

Sorszám

31. ifj.

Szerzők neve

Czikora Ágnes, Lizanecz Erzsébet, Bagi Zsolt, Papp Zoltán, Édes István, Tóth Attila
Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet

Cím (magyar)

Anandamid közvetített arachidonsav útvonal transz-aktiváció hatásai a mikroerek autoregulációjára

Cím (angol)

Transactivation of arachidonic acid pathway by anandamide affects microvascular autoregulation

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

anandamide, resistance artery, arachidonic acid, vascular autoregulation, vasodilation

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Az anandamid (arachidonil-etanolamid) egy endokannabinoid, melyet az idegsejtek és aktivált makrofágok szintetizálnak. Az anandamid egyaránt aktiválja a kannabinoid (CB1) és vanilloid receptorokat (TRPV1) és ezen receptorokon keresztül részt vesz az érátmérő szabályozásában. A közelmúltban világossá vált, hogy az anandamid hatékonyságát nagymértékben befolyásolja a zsírsav amid hidrolázok (FAAH) általi lebomlása, in vivo. Hipotézisünk szerint az anandamid lebomlás során keletkező arachidonsav hozzájárul a vaszkuláris hatásokhoz, a fentebb említett receptoroktól függetlenül. 20 perces anandamid (30 microM) kezelés szignifikáns vazodilatációt váltott ki patkány vázizomból izolált, kanülált, spontán miogén tónussal rendelkező erekben, mely hatást a FAAH inhibitor URB-597 felfüggesztette. Arachidonsav (1 microM) kezelés hasonló hatással járt. A vazodilatáció növekedett a kezelést követő 40 perces regeneráció során. Továbbá, mind anandamid, mind arachidonsav csökkentette a mikroerek magasabb (80-120 Hgmm) intralumináris nyomás hatására kialakuló konstriktóját (miogén tónus). Az anandamid ezen hatása felfüggeszthető volt az FAAH inhibitorral, míg hasonló hatást nem tapasztaltunk a CB1/CB2 agonista R-(+)-Win-55,212, vagy a TRPV1 agonista kapszaicin hatására. Ezzel szemben anandamid kezelés az erek kapszaicin válaszáinak deszenzitizációjával járt. Ezen hatás nem volt gátolható az FAAH inhibitorral és nem volt kiváltható arachidonsavval sem, mely tények az előzőekkel ellentétben receptor mediált hatásra utalnak. Összefoglalva, eredményeink szerint az anandamid képes a rezisztencia erek arachidonsav útvonalát aktiválni és ezáltal szabályozni a lokális vérellátást.

Absztrakt (angol)

Anandamide (arachidonylethanolamide) is an endocannabinoid, synthesized by neurons and activated macrophages. Anandamide regulates vascular diameter by activation of both cannabinoid (CB1) and vanilloid (TRPV1) receptors. Recently, it become clear that anandamide effectiveness is controlled by its breakdown, catalyzed by fatty acid amid hydrolases (FAAH), in vivo. We hypothesized, that arachidonic acid produced by anandamide breakdown contributes to the vascular effects, independently of the above mentioned receptors. 20 min anandamide (30 microM) treatment of isolated, pressurized rat skeletal muscle arteries, possessing spontaneous myogenic tone, evoked a significant vasodilation, which was inhibited by the FAAH inhibitor URB-597 and mimicked by arachidonic acid (1 microM). The vasodilation was increased after 40 min regeneration. Moreover, both anandamide and arachidonic acid reduced vascular constriction to 80-120 mmHg intraluminal pressure (spontaneous myogenic tone), which effect of anandamide was blocked by the FAAH inhibitor and was not mimicked by the CB1 and CB2 agonist R-(+)-Win-55,212, nor by the TRPV1 agonist capsaicin. In contrast, anandamide evoked a desensitization of these arteries to capsaicin, which was not inhibited by the FAAH inhibitor, nor mimicked by arachidonic acid, suggesting breakdown independent, anandamide receptor mediated effects. Taken together, our data suggests that anandamide transactivates arachidonic acid pathway in the vasculature, resulting in the modulation of vascular diameter (local perfusion).

Sorszám

53. ifj.

Szerzők neve

Erdei Nóra, Rutkai Ibolya, Édes István, Bagi Zsolt
DEOEC Kardiológiai Intézet

Cím (magyar)

Prosztanoidok szerepe a diabeteshez társult magasvérnyomás kialakulásában

Cím (angol)

Role of prostanoids in the development of diabetes-associated hypertension

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

type 2 diabetes, myogenic tone, COX, PGE2

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A 2-es típusú diabetes mellitus (2-DM) növeli a magasvérnyomás betegség kialakulásának kockázatát, azonban a háttérben álló mechanizmusok nem pontosan ismertek. Kísérleteinkben a 2-DM állatmodelljében (db/db egerek) vizsgáltuk az érfali prosztanoidok szerepét a DM-hoz társult magasvérnyomás kialakulásában. Feltételeztük, hogy ciklooxygenáz-2 (COX-2)-eredetű prosztaglandin E2 (PGE2) az EP1 receptorának aktiválása révén fokozza a db/db egerek rezisztencia ereinek tónusát és emeli az állatok vérnyomását. A kontroll egerekhez viszonyítva a db/db egereknek magasabb volt a vérnyomása, amivel párhuzamosan az izolált vázizom rezisztencia ereiben fokozott nyomás-indukálta miogén tónust mértünk. A db/db egerek vázizom mikroereiben fokozott COX-2 expressziót mutattunk ki, ami fokozott PGE2 metabolit plazma szintekkel társult. A db/db egerek arterioláiban mért fokozott miogén tónust a szelektív COX-2 gátló NS-398 (10 mikrom) és a PGE2 receptor gátló AH6809 (10 mikrom) a kontroll szintre csökkentette. Az izolált mikroerekben a szelektív EP1 receptor agonista 17-fenil-trinor-PGE2 (1 pM-10 nM), valamint a PGE2 (1 pM-10nM) dózis-függő konstriktiót okozott, ami azonban nagyobb volt a db/db (max: 31 ± 4 és $29\pm 5\%$), mint a kontroll egerekben (max: 20 ± 2 és $14\pm 3\%$). Továbbá, az EP1 receptor gátló, AH6809 orális adása (10 mg/kg/nap, 4 napig) szignifikánsan csökkentette a db/db egerek vérnyomását, míg a kontroll egerek vérnyomására nem volt hatással. Kísérleteink eredményei szerint a db/db egerek arterioláiban a COX-2 eredetű PGE2 termelés fokozódik, ami az EP1 receptor aktiválása révén fokozza az arteriolák tónusát és emeli az egerek szisztémás vérnyomását. Feltételezzük, hogy az EP1 gátlása új terápiás célpont lehet a diabetes mellitushoz társult magasvérnyomás terápiájában.

Absztrakt (angol)

Type 2 diabetes mellitus accelerates the development of hypertension, but the underlying mechanisms are not completely understood. We tested the hypothesis that cyclooxygenase-2 (COX-2)-derived prostaglandins (PG) via activating EP1 type PGE2 receptors increase arteriolar tone and enhance blood pressure in mice with type 2 diabetes mellitus (db/db mice). We found that db/db mice exhibited higher blood pressure and enhanced myogenic tone of isolated, pressurized gracilis muscle arterioles, when compared to controls. In arterioles of db/db mice we found an increased expression of COX-2, which was associated with elevated level of PGE2 metabolites in the plasma. In db/db mice the enhanced arteriolar tone was reduced by the selective COX-2 inhibitor, NS-398 (10 microM) or by the type 1 PGE2 receptor (EP1) antagonist, AH6809 (10 microM) to the level observed in arterioles of control mice. Exogenous application of the EP1 receptor selective agonist, 17-phenyl-trinor-PGE2 (1 pM-10 nM) or the PGE2 itself (10 pM-0.1 nM) elicited arteriolar constrictions that found to be significantly enhanced in db/db (max: 31 ± 4 és $29\pm 5\%$) than in the control mice (max: 20 ± 2 és $14\pm 3\%$, respectively). Furthermore, oral administration of EP1 receptor antagonist, AH6809 (10 mg/kg/day) significantly reduced systolic blood pressure in db/db mice, but did not affect blood pressure of control animals. Thus, we propose that an increased COX-2 expression in resistance vessels leads to an enhanced production of PGE2 metabolites, which via activating EP1 receptors increase the tone of skeletal muscle arterioles and elevate the blood pressure of mice with type 2 diabetes. We propose a potential role for the antagonist of the EP1 receptors in the therapy of diabetes-associated hypertension.

Sorszám

57. ifj.

Szerzők neve

Fehér Attila, Beleznai Tímea, Szerafin Tamás, Édes István, Bagi Zsolt,
*DEOEC Kardiológiai Intézet Klinikai Fiziológia Tanszék, DEOEC Kardiológiai Intézet Szívsebészeti
Központ; DEOEC Kardiológiai Intézet*

Cím (magyar)

**ACE gátlás hatása a coronaria erek angiotenzin és bradikinin közvetítette érválaszaira
diabetes mellitusban**

Cím (angol)

Impact of ACE inhibition on angiotensin and bradykinin-evoked coronary responses in diabetes
mellitus

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

coronary, ACE, angiotensin I, angiotensin II

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlása csökkenti a diabetes mellitusban jelentkező cardiovascularis komplikációk kialakulását. Coronaria mikroerekben az angiotenzin I (Ang I) és az Ang II potenciálisan vazodilatátor hatású; ezért a vascularis ACE gátlása akár káros hatással is lehet a coronaria mikroerek dilatációs funkciójára. Ezért megvizsgáltuk az ACE gátló captopril hatását az Ang I, II és bradikinin által kiváltott dilatációra 2-es típusú diabeteses (2DM) patkányokból (10 hétig magas zsírtartalmú diéta), illetve 2DM betegekben származó coronaria arteriolákban. Az izolált, állandó nyomáson tartott coronaria arteriolákon az Ang II kiváltott dilatáció nem különbözött 2DM és kontroll állatokban. Ezzel szemben az Ang I szignifikánsan nagyobb, míg a bradikinin szignifikánsan kisebb dilatációt idézett elő 2DM állatok coronaria ereiben. Captopril inkubációja nem volt hatással sem a kontroll, sem a 2DM arteriolák Ang I válaszára, de szignifikánsan növelte a 2DM állatokból izolált coronaria erek bradikinin válaszait. 2DM betegekben izolált coronaria arteriolákon mind az Ang I, mind az Ang II jelentős dilatációt váltott ki, amelyekre az in vitro captopril inkubáció nem volt hatással. Összességében adataink a vaszkuláris ACE koronária mikroerekben történő up-regulációját mutatják 2DM patkányokban, mely fokozott Ang I és csökkent bradikinin kiváltotta dilatációt eredményez. Feltételezzük továbbá, hogy a vascularis ACE gátlása nincs jelentős hatással az Ang I kiváltotta dilatációra, így az Ang I - Ang II átalakulásra, sem humán, sem patkány izolált koronária arteriolákban.

Absztrakt (angol)

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition has been shown to prevent cardiovascular complications in diabetes mellitus. In the coronary microvessels both angiotensin I (Ang I) and Ang II found to be potent vasodilators; thus inhibition of vascular ACE might be detrimental on dilator function of coronary arterioles. Thus, we sought to investigate the effects of ACE inhibitor, captopril on Ang I, II and bradykinin-induced responses in coronary arterioles isolated from type 2 diabetic (2DM) rats (high fat feeding for 10 weeks) and also from humans with 2DM. In isolated, pressurized coronary arterioles Ang II elicited substantial dilations, which were not significantly different in 2DM and control rats. Dilations to Ang I, however, were significantly enhanced, whereas dilations to bradykinin were markedly reduced in coronary arterioles from 2DM animals. Incubation and presence of captopril did not affect coronary dilations to Ang I either in control and 2DM groups, but significantly enhanced bradykinin-induced dilations in coronary vessels of 2DM animals. In coronary arterioles isolated from humans with 2DM both Ang I and Ang II elicited substantial dilations, which were not affected by in vitro captopril incubation. Collectively, these data suggest an up-regulation of vascular ACE in the coronary arteriolar wall, which leads to an enhanced Ang I-induced dilations, but diminished bradykinin-induced responses in 2DM rats. We also suggest that inhibiting of vascular ACE did not affect the Ang I-evoked dilations, hence Ang I - Ang II conversion either in rats or humans with 2DM.

Sorszám	
Szerzők neve	Miklósné Kovács Anikó, Hársing László Gábor, Szénási Gábor <i>EGIS Gyógyszergyár Nyrt.</i>
Cím (magyar)	A patkány középagyi artériája alkalmas a szerotonin-1B agonisták vazokonstriktor hatásának kimutatására
Cím (angol)	The rat middle cerebral artery is suitable for detecting vasoconstrictor effect of serotonergic-1B receptor agonists
Téma	Experimentális kardiológia (9)
Kulcsszavak	vasoconstriction, 5-HT1B, 5-HT2A receptors
Típus	Előadás (10 perc + 5 perc vita)
Absztrakt (magyar)	<p>Az 5-HT1B receptor agonista antimigrén szerek összehúzzhatják a koszorúereket komoly kardiális mellékhatásokat okozva. Fiziológiás körülmények között az 5-HT1B receptorsűrűség alacsony a koszorús erekben, míg patofiziológiás helyzetekben felülszabályozódhat. Munkánk célja annak vizsgálata volt, hogy patkány középagyi artériájában (MCA), hasonlóan a humán agyi erekhez, található-e funkcionális 5-HT1B receptorok. Kísérleteink feltárták a szerotonin által kiváltott vazokonstrikciónban szerepet játszó receptor altípusokat patkány endotélfosztott MCA-jában, in vitro. Különböző 5-HT agonisták, az 5-HT, 5-carboxamidotriptamin (5-CT), a 8-hidroxi-dipropilaminotetralin (8-OH-DPAT), és a sumatriptán vazokonstriktor válaszait vizsgáltuk önmagukban, valamint SB 216641 (5-HT1B/1D antagonist), vagy ritanserin, (5-HT2A receptor antagonist) előkezelést követően. Mindegyik agonista kontrahálta az MCA-t. Az 5-CT koncentráció-hatás összefüggést két különálló szigmoid görbe összegzésésként lehet leírni, 1 nM-1 µM (1. fázis), valamint 1 µM-100 µM koncentrációk között (2. fázis). A tesztvegyületek agonista potenciál sorrendje a következő volt: 5-CT (1. fázis) > 5-HT > sumatriptán > 8-OH-DPAT > 5-CT (2. fázis). Az 5-CT által kiváltott kontrakció 1. fázisát az SB 216641 koncentrációfüggő módon antagonizálta, míg a 2. fázist a ritanserin. Így az 5-CT kétfázisú hatása feltárta a preparátum két fő 5-HT receptor altípusát. A 8-OH-DPAT és a sumatriptán vazokonstriktor hatásait az 5-HT2A, illetve az 5-HT1B receptorok közvetítik. Az 5-HT (<1 µM) által kiváltott vazokonstrikción az SB 216641 (10 µM) jobban gátolta, mint a ritanserin (300 nM), ami az 5-HT1B receptorok kifejezettebb aktivációját mutatja az 5-HT alacsonyabb koncentrációinál az 5-HT2A receptorokhoz képest. Tehát, az 5-HT szerepet játszhat a patkány agy perfúziójának szabályozásában a funkcionális 5-HT1B és 5-HT2A receptorok aktivációjával. Így a patkány középagyi artéria előnyösebb érpreparátum a koronária artériáknál az 5-HT1B agonisták vazokonstriktor hatásainak kimutatásában.</p>
Absztrakt (angol)	<p>5-HT1B receptor agonist antimigraine drugs can constrict coronary arteries causing serious cardiac side-effects. Under physiological conditions the density of 5-HT1B receptors is low on the coronary artery, but it can be upregulated under pathophysiological conditions. The aim of our study was to test if the rat middle cerebral artery (MCA) contains functional 5-HT1B receptors similarly to human cerebral arteries. Our study evaluated the receptor subtypes involved in the serotonin-evoked vasoconstriction in the endothelium denuded MCA of the rat, in vitro. The vasoconstrictor effects of various 5-HT agonists: 5-HT, 5-carboxamidotryptamine (5-CT), 8-hydroxy-dipropylaminotetralin (8-OH-DPAT), and sumatriptan were evaluated alone or after pre-treatment with SB 216641, a 5-HT1B/1D antagonist, or ritanserin, a 5-HT2A receptor antagonist. All agonists constricted the MCA. The concentration-response curve of 5-CT could be described as the sum of two separate sigmoid curves between 1 nM-1 µM (1st phase) and 1 µM-100 µM (2nd phase). The rank order of agonist potency of the test compounds was: 5-CT (1st phase) > 5-HT > sumatriptan > 8-OH-DPAT > 5-CT (2nd phase). The 1st phase of 5-CT-evoked contractions was concentration-dependently antagonized by SB 216641, while the 2nd phase was antagonized by ritanserin. So, the biphasic effect of 5-CT revealed the two main 5-HT receptor subtypes of this vessel. The vasoconstrictor effects of 8-OH-DPAT and sumatriptan were exclusively mediated via 5-HT2A and 5-HT1B receptors, respectively. The 5-HT-evoked vasoconstrictions (<1 µM) were more depressed by SB 216641 (10 µM) than by ritanserin (300 nM), demonstrating a more pronounced activation of 5-HT1B receptors at low concentration than that of 5-HT2A receptors. Therefore, 5-HT can play a role in the regulation of cerebral perfusion of the rat via activation of functional 5-HT1B and 5-HT2A receptors. Thus, the middle cerebral artery of the rat is a preferable vessel to the coronary artery for detecting vasoconstrictor effects of 5-HT1B agonists.</p>

Sorszám

31. ifj.

Szerzők neve

Czikora Ágnes, Lizanecz Erzsébet, Bagi Zsolt, Papp Zoltán, Édes István, Tóth Attila
Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet

Cím (magyar)

Anandamid közvetített arachidonsav útvonal transz-aktiváció hatásai a mikroerek autoregulációjára

Cím (angol)

Transactivation of arachidonic acid pathway by anandamide affects microvascular autoregulation

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

anandamide, resistance artery, arachidonic acid, vascular autoregulation, vasodilation

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Az anandamid (arachidonil-etanolamid) egy endokannabinoid, melyet az idegsejtek és aktivált makrofágok szintetizálnak. Az anandamid egyaránt aktiválja a kannabinoid (CB1) és vanilloid receptorokat (TRPV1) és ezen receptorokon keresztül részt vesz az érátmérő szabályozásában. A közelmúltban világossá vált, hogy az anandamid hatékonyságát nagymértékben befolyásolja a zsírsav amid hidrolázok (FAAH) általi lebomlása, in vivo. Hipotézisünk szerint az anandamid lebomlás során keletkező arachidonsav hozzájárul a vaszkuláris hatásokhoz, a fentebb említett receptoroktól függetlenül. 20 perces anandamid (30 microM) kezelés szignifikáns vazodilatációt váltott ki patkány vázizomból izolált, kanülált, spontán miogén tónussal rendelkező erekben, mely hatást a FAAH inhibitor URB-597 felfüggesztette. Arachidonsav (1 microM) kezelés hasonló hatással járt. A vazodilatáció növekedett a kezelést követő 40 perces regeneráció során. Továbbá, mind anandamid, mind arachidonsav csökkentette a mikroerek magasabb (80-120 Hgmm) intralumináris nyomás hatására kialakuló konstriktóját (miogén tónus). Az anandamid ezen hatása felfüggeszthető volt az FAAH inhibitorral, míg hasonló hatást nem tapasztaltunk a CB1/CB2 agonista R-(+)-Win-55,212, vagy a TRPV1 agonista kapszaicin hatására. Ezzel szemben anandamid kezelés az erek kapszaicin válaszáinak deszenzitizációjával járt. Ezen hatás nem volt gátolható az FAAH inhibitorral és nem volt kiváltható arachidonsavval sem, mely tények az előzőekkel ellentétben receptor mediált hatásra utalnak. Összefoglalva, eredményeink szerint az anandamid képes a rezisztencia erek arachidonsav útvonalát aktiválni és ezáltal szabályozni a lokális vérellátást.

Absztrakt (angol)

Anandamide (arachidonylethanolamide) is an endocannabinoid, synthesized by neurons and activated macrophages. Anandamide regulates vascular diameter by activation of both cannabinoid (CB1) and vanilloid (TRPV1) receptors. Recently, it become clear that anandamide effectiveness is controlled by its breakdown, catalyzed by fatty acid amid hydrolases (FAAH), in vivo. We hypothesized, that arachidonic acid produced by anandamide breakdown contributes to the vascular effects, independently of the above mentioned receptors. 20 min anandamide (30 microM) treatment of isolated, pressurized rat skeletal muscle arteries, possessing spontaneous myogenic tone, evoked a significant vasodilation, which was inhibited by the FAAH inhibitor URB-597 and mimicked by arachidonic acid (1 microM). The vasodilation was increased after 40 min regeneration. Moreover, both anandamide and arachidonic acid reduced vascular constriction to 80-120 mmHg intraluminal pressure (spontaneous myogenic tone), which effect of anandamide was blocked by the FAAH inhibitor and was not mimicked by the CB1 and CB2 agonist R-(+)-Win-55,212, nor by the TRPV1 agonist capsaicin. In contrast, anandamide evoked a desensitization of these arteries to capsaicin, which was not inhibited by the FAAH inhibitor, nor mimicked by arachidonic acid, suggesting breakdown independent, anandamide receptor mediated effects. Taken together, our data suggests that anandamide transactivates arachidonic acid pathway in the vasculature, resulting in the modulation of vascular diameter (local perfusion).

Sorszám

53. ifj.

Szerzők neve

Erdei Nóra, Rutkai Ibolya, Édes István, Bagi Zsolt
DEOEC Kardiológiai Intézet

Cím (magyar)

Prosztanoidok szerepe a diabeteshez társult magasvérnyomás kialakulásában

Cím (angol)

Role of prostanoids in the development of diabetes-associated hypertension

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

type 2 diabetes, myogenic tone, COX, PGE2

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A 2-es típusú diabetes mellitus (2-DM) növeli a magasvérnyomás betegség kialakulásának kockázatát, azonban a háttérben álló mechanizmusok nem pontosan ismertek. Kísérleteinkben a 2-DM állatmodelljében (db/db egerek) vizsgáltuk az érfali prosztanoidok szerepét a DM-hoz társult magasvérnyomás kialakulásában. Feltételeztük, hogy ciklooxygenáz-2 (COX-2)-eredetű prosztaglandin E2 (PGE2) az EP1 receptorának aktiválása révén fokozza a db/db egerek rezisztencia ereinek tónusát és emeli az állatok vérnyomását. A kontroll egerekhez viszonyítva a db/db egereknek magasabb volt a vérnyomása, amivel párhuzamosan az izolált vázizom rezisztencia ereiben fokozott nyomás-indukálta miogén tónust mértünk. A db/db egerek vázizom mikroereiben fokozott COX-2 expressziót mutattunk ki, ami fokozott PGE2 metabolit plazma szintekkel társult. A db/db egerek arterioláiban mért fokozott miogén tónust a szelektív COX-2 gátló NS-398 (10 mikrom) és a PGE2 receptor gátló AH6809 (10 mikrom) a kontroll szintre csökkentette. Az izolált mikroerekben a szelektív EP1 receptor agonista 17-fenil-trinor-PGE2 (1 pM-10 nM), valamint a PGE2 (1 pM-10nM) dózis-függő konstriktiót okozott, ami azonban nagyobb volt a db/db (max: 31 ± 4 és $29\pm 5\%$), mint a kontroll egerekben (max: 20 ± 2 és $14\pm 3\%$). Továbbá, az EP1 receptor gátló, AH6809 orális adása (10 mg/kg/nap, 4 napig) szignifikánsan csökkentette a db/db egerek vérnyomását, míg a kontroll egerek vérnyomására nem volt hatással. Kísérleteink eredményei szerint a db/db egerek arterioláiban a COX-2 eredetű PGE2 termelés fokozódik, ami az EP1 receptor aktiválása révén fokozza az arteriolák tónusát és emeli az egerek szisztémás vérnyomását. Feltételezzük, hogy az EP1 gátlása új terápiás célpont lehet a diabetes mellitushoz társult magasvérnyomás terápiájában.

Absztrakt (angol)

Type 2 diabetes mellitus accelerates the development of hypertension, but the underlying mechanisms are not completely understood. We tested the hypothesis that cyclooxygenase-2 (COX-2)-derived prostaglandins (PG) via activating EP1 type PGE2 receptors increase arteriolar tone and enhance blood pressure in mice with type 2 diabetes mellitus (db/db mice). We found that db/db mice exhibited higher blood pressure and enhanced myogenic tone of isolated, pressurized gracilis muscle arterioles, when compared to controls. In arterioles of db/db mice we found an increased expression of COX-2, which was associated with elevated level of PGE2 metabolites in the plasma. In db/db mice the enhanced arteriolar tone was reduced by the selective COX-2 inhibitor, NS-398 (10 microM) or by the type 1 PGE2 receptor (EP1) antagonist, AH6809 (10 microM) to the level observed in arterioles of control mice. Exogenous application of the EP1 receptor selective agonist, 17-phenyl-trinor-PGE2 (1 pM-10 nM) or the PGE2 itself (10 pM-0.1 nM) elicited arteriolar constrictions that found to be significantly enhanced in db/db (max: 31 ± 4 és $29\pm 5\%$) than in the control mice (max: 20 ± 2 és $14\pm 3\%$, respectively). Furthermore, oral administration of EP1 receptor antagonist, AH6809 (10 mg/kg/day) significantly reduced systolic blood pressure in db/db mice, but did not affect blood pressure of control animals. Thus, we propose that an increased COX-2 expression in resistance vessels leads to an enhanced production of PGE2 metabolites, which via activating EP1 receptors increase the tone of skeletal muscle arterioles and elevate the blood pressure of mice with type 2 diabetes. We propose a potential role for the antagonist of the EP1 receptors in the therapy of diabetes-associated hypertension.

Sorszám

57. ifj.

Szerzők neve

Fehér Attila, Beleznai Tímea, Szerafin Tamás, Édes István, Bagi Zsolt,
*DEOEC Kardiológiai Intézet Klinikai Fiziológia Tanszék, DEOEC Kardiológiai Intézet Szívsebészeti
Központ; DEOEC Kardiológiai Intézet*

Cím (magyar)

**ACE gátlás hatása a coronaria erek angiotenzin és bradikinin közvetítette érválaszaira
diabetes mellitusban**

Cím (angol)

Impact of ACE inhibition on angiotensin and bradykinin-evoked coronary responses in diabetes
mellitus

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

coronary, ACE, angiotensin I, angiotensin II

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlása csökkenti a diabetes mellitusban jelentkező cardiovascularis komplikációk kialakulását. Coronaria mikroerekben az angiotenzin I (Ang I) és az Ang II potenciálisan vazodilatátor hatású; ezért a vascularis ACE gátlása akár káros hatással is lehet a coronaria mikroerek dilatációs funkciójára. Ezért megvizsgáltuk az ACE gátló captopril hatását az Ang I, II és bradikinin által kiváltott dilatációra 2-es típusú diabeteses (2DM) patkányokból (10 hétig magas zsírtartalmú diéta), illetve 2DM betegekben származó coronaria arteriolákban. Az izolált, állandó nyomáson tartott coronaria arteriolákon az Ang II kiváltott dilatáció nem különbözött 2DM és kontroll állatokban. Ezzel szemben az Ang I szignifikánsan nagyobb, míg a bradikinin szignifikánsan kisebb dilatációt idézett elő 2DM állatok coronaria ereiben. Captopril inkubációja nem volt hatással sem a kontroll, sem a 2DM arteriolák Ang I válaszára, de szignifikánsan növelte a 2DM állatokból izolált coronaria erek bradikinin válaszait. 2DM betegekben izolált coronaria arteriolákon mind az Ang I, mind az Ang II jelentős dilatációt váltott ki, amelyekre az in vitro captopril inkubáció nem volt hatással. Összességében adataink a vaszkuláris ACE koronária mikroerekben történő up-regulációját mutatják 2DM patkányokban, mely fokozott Ang I és csökkent bradikinin kiváltotta dilatációt eredményez. Feltételezzük továbbá, hogy a vascularis ACE gátlása nincs jelentős hatással az Ang I kiváltotta dilatációra, így az Ang I - Ang II átalakulásra, sem humán, sem patkány izolált koronária arteriolákban.

Absztrakt (angol)

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition has been shown to prevent cardiovascular complications in diabetes mellitus. In the coronary microvessels both angiotensin I (Ang I) and Ang II found to be potent vasodilators; thus inhibition of vascular ACE might be detrimental on dilator function of coronary arterioles. Thus, we sought to investigate the effects of ACE inhibitor, captopril on Ang I, II and bradykinin-induced responses in coronary arterioles isolated from type 2 diabetic (2DM) rats (high fat feeding for 10 weeks) and also from humans with 2DM. In isolated, pressurized coronary arterioles Ang II elicited substantial dilations, which were not significantly different in 2DM and control rats. Dilations to Ang I, however, were significantly enhanced, whereas dilations to bradykinin were markedly reduced in coronary arterioles from 2DM animals. Incubation and presence of captopril did not affect coronary dilations to Ang I either in control and 2DM groups, but significantly enhanced bradykinin-induced dilations in coronary vessels of 2DM animals. In coronary arterioles isolated from humans with 2DM both Ang I and Ang II elicited substantial dilations, which were not affected by in vitro captopril incubation. Collectively, these data suggest an up-regulation of vascular ACE in the coronary arteriolar wall, which leads to an enhanced Ang I-induced dilations, but diminished bradykinin-induced responses in 2DM rats. We also suggest that inhibiting of vascular ACE did not affect the Ang I-evoked dilations, hence Ang I - Ang II conversion either in rats or humans with 2DM.

Sorszám	
Szerzők neve	Miklósné Kovács Anikó, Hársing László Gábor, Szénási Gábor <i>EGIS Gyógyszergyár Nyrt.</i>
Cím (magyar)	A patkány középagyi artériája alkalmas a szerotonin-1B agonisták vazokonstriktor hatásának kimutatására
Cím (angol)	The rat middle cerebral artery is suitable for detecting vasoconstrictor effect of serotonergic-1B receptor agonists
Téma	Experimentális kardiológia (9)
Kulcsszavak	vasoconstriction, 5-HT1B, 5-HT2A receptors
Típus	Előadás (10 perc + 5 perc vita)
Absztrakt (magyar)	<p>Az 5-HT1B receptor agonista antimigrén szerek összehúzzhatják a koszorúereket komoly kardiális mellékhatásokat okozva. Fiziológiás körülmények között az 5-HT1B receptorsűrűség alacsony a koszorús erekben, míg patofiziológiás helyzetekben felülszabályozódhat. Munkánk célja annak vizsgálata volt, hogy patkány középagyi artériájában (MCA), hasonlóan a humán agyi erekhez, található-e funkcionális 5-HT1B receptorok. Kísérleteink feltárták a szerotonin által kiváltott vazokonstrikciónban szerepet játszó receptor altípusokat patkány endotélfosztott MCA-jában, in vitro. Különböző 5-HT agonisták, az 5-HT, 5-carboxamidotriptamin (5-CT), a 8-hidroxi-dipropilaminotetralin (8-OH-DPAT), és a sumatriptán vazokonstriktor válaszait vizsgáltuk önmagukban, valamint SB 216641 (5-HT1B/1D antagonist), vagy ritanserin, (5-HT2A receptor antagonist) előkezelést követően. Mindegyik agonista kontrahálta az MCA-t. Az 5-CT koncentráció-hatás összefüggést két különálló szigmoid görbe összegzéséeként lehet leírni, 1 nM-1 µM (1. fázis), valamint 1 µM-100 µM koncentrációk között (2. fázis). A tesztvegyületek agonista potenciál sorrendje a következő volt: 5-CT (1. fázis) > 5-HT > sumatriptán > 8-OH-DPAT > 5-CT (2. fázis). Az 5-CT által kiváltott kontrakció 1. fázisát az SB 216641 koncentrációfüggő módon antagonizálta, míg a 2. fázist a ritanserin. Így az 5-CT kétfázisú hatása feltárta a preparátum két fő 5-HT receptor altípusát. A 8-OH-DPAT és a sumatriptán vazokonstriktor hatásait az 5-HT2A, illetve az 5-HT1B receptorok közvetítik. Az 5-HT (<1 µM) által kiváltott vazokonstrikción az SB 216641 (10 µM) jobban gátolta, mint a ritanserin (300 nM), ami az 5-HT1B receptorok kifejezettebb aktivációját mutatja az 5-HT alacsonyabb koncentrációinál az 5-HT2A receptorokhoz képest. Tehát, az 5-HT szerepet játszhat a patkány agy perfúziójának szabályozásában a funkcionális 5-HT1B és 5-HT2A receptorok aktivációjával. Így a patkány középagyi artéria előnyösebb érpreparátum a koronária artériáknál az 5-HT1B agonisták vazokonstriktor hatásainak kimutatásában.</p>
Absztrakt (angol)	<p>5-HT1B receptor agonist antimigraine drugs can constrict coronary arteries causing serious cardiac side-effects. Under physiological conditions the density of 5-HT1B receptors is low on the coronary artery, but it can be upregulated under pathophysiological conditions. The aim of our study was to test if the rat middle cerebral artery (MCA) contains functional 5-HT1B receptors similarly to human cerebral arteries. Our study evaluated the receptor subtypes involved in the serotonin-evoked vasoconstriction in the endothelium denuded MCA of the rat, in vitro. The vasoconstrictor effects of various 5-HT agonists: 5-HT, 5-carboxamidotryptamine (5-CT), 8-hydroxy-dipropylaminotetralin (8-OH-DPAT), and sumatriptan were evaluated alone or after pre-treatment with SB 216641, a 5-HT1B/1D antagonist, or ritanserin, a 5-HT2A receptor antagonist. All agonists constricted the MCA. The concentration-response curve of 5-CT could be described as the sum of two separate sigmoid curves between 1 nM-1 µM (1st phase) and 1 µM-100 µM (2nd phase). The rank order of agonist potency of the test compounds was: 5-CT (1st phase) > 5-HT > sumatriptan > 8-OH-DPAT > 5-CT (2nd phase). The 1st phase of 5-CT-evoked contractions was concentration-dependently antagonized by SB 216641, while the 2nd phase was antagonized by ritanserin. So, the biphasic effect of 5-CT revealed the two main 5-HT receptor subtypes of this vessel. The vasoconstrictor effects of 8-OH-DPAT and sumatriptan were exclusively mediated via 5-HT2A and 5-HT1B receptors, respectively. The 5-HT-evoked vasoconstrictions (<1 µM) were more depressed by SB 216641 (10 µM) than by ritanserin (300 nM), demonstrating a more pronounced activation of 5-HT1B receptors at low concentration than that of 5-HT2A receptors. Therefore, 5-HT can play a role in the regulation of cerebral perfusion of the rat via activation of functional 5-HT1B and 5-HT2A receptors. Thus, the middle cerebral artery of the rat is a preferable vessel to the coronary artery for detecting vasoconstrictor effects of 5-HT1B agonists.</p>

Sorszám

Szerzők neve

Beleznai Tímea Zsuzsanna, Rutkai Ibolya, Fehér Attila, Édes István, Bagi Zsolt
DE OEC Kardiológiai Intézet Klinikai Fiziológia Tanszék, DEOEC Kardiológiai Intézet

Cím (magyar)

A glükózamin károsítja a nitrogén-monoxid-függő arteriolás dilatációt

Cím (angol)

Glucosamine impairs nitric oxide-dependent arteriolar dilations

Szerzők neve

Turi Katalin, Gombai Enikő, Sax Balázs, Kerekes Máté, Nagy Andrea, Kékesi Violetta

Kulcsszavak

SE, Kardiológia Központ, Kísérleti Laboratórium

Cím (magyar)

Az ATP-függő kalcium csatornák és a Ca felvétel kölcsönhatása a koronária ereken: az ionomycin hatása

Cím (angol)

Interaction of ATP-dependent calcium channels and calcium uptake in coronary vasodilation: the effect of ionomycin

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

Kísérleteinkben ezért egészséges hím Wistar patkányokból izolált vázizom arteriolákban (átmérő: 100-150 µm) az ATP-függő kalcium csatorna (Ca_v1) és a transzmembrán kalcium felvételt (Ca_v3) szabályozó ATP-függő kalcium csatorna (Ca_v2) típusú Ca²⁺ csatornákat figyeltük meg Ionomycin (IONO, 50 nM) és 6-aminocaproinsav (6-aminocaproic acid, 6-ACA, 30 mM, 2 óráig) kezelés után. A MG-nak kitett erekben a histamin által kiváltott dilatáció jelentősen lecsökkent, szertartás szerint NG-es körülmények között a kálcium csatorna által kiváltott dilatáció a hexoamin utvonalon keresztül glükózamin képződéséhez vezet, ami a nitrogén-monoxid (NO) függő arteriolás dilatációt károsítja.

Típus

Ca²⁺ ionophorok ATP-függő kalcium csatorna (Ca_v2) típusú Ca²⁺ csatornákat figyeltük meg Ionomycin (IONO, 50 nM) és 6-aminocaproinsav (6-aminocaproic acid, 6-ACA, 30 mM, 2 óráig) kezelés után. A MG-nak kitett erekben a histamin által kiváltott dilatáció jelentősen lecsökkent, szertartás szerint NG-es körülmények között a kálcium csatorna által kiváltott dilatáció a hexoamin utvonalon keresztül glükózamin képződéséhez vezet, ami a nitrogén-monoxid (NO) függő arteriolás dilatációt károsítja.

Absztrakt (magyar)

Kísérleteinkben ezért egészséges hím Wistar patkányokból izolált vázizom arteriolákban (átmérő: 100-150 µm) az ATP-függő kalcium csatorna (Ca_v1) és a transzmembrán kalcium felvételt (Ca_v3) szabályozó ATP-függő kalcium csatorna (Ca_v2) típusú Ca²⁺ csatornákat figyeltük meg Ionomycin (IONO, 50 nM) és 6-aminocaproinsav (6-aminocaproic acid, 6-ACA, 30 mM, 2 óráig) kezelés után. A MG-nak kitett erekben a histamin által kiváltott dilatáció jelentősen lecsökkent, szertartás szerint NG-es körülmények között a kálcium csatorna által kiváltott dilatáció a hexoamin utvonalon keresztül glükózamin képződéséhez vezet, ami a nitrogén-monoxid (NO) függő arteriolás dilatációt károsítja.

Absztrakt (magyar)

Kísérleteinkben ezért egészséges hím Wistar patkányokból izolált vázizom arteriolákban (átmérő: 100-150 µm) az ATP-függő kalcium csatorna (Ca_v1) és a transzmembrán kalcium felvételt (Ca_v3) szabályozó ATP-függő kalcium csatorna (Ca_v2) típusú Ca²⁺ csatornákat figyeltük meg Ionomycin (IONO, 50 nM) és 6-aminocaproinsav (6-aminocaproic acid, 6-ACA, 30 mM, 2 óráig) kezelés után. A MG-nak kitett erekben a histamin által kiváltott dilatáció jelentősen lecsökkent, szertartás szerint NG-es körülmények között a kálcium csatorna által kiváltott dilatáció a hexoamin utvonalon keresztül glükózamin képződéséhez vezet, ami a nitrogén-monoxid (NO) függő arteriolás dilatációt károsítja.

Absztrakt (angol)

Exposure to HG. Dilations to the NO donor, sodium nitroprusside, were similar in the ATP channels expressed type IAR presence and the inhibitor of hexoamine biosynthesis, azaserine. Histamine-induced dilations were significantly augmented in arterioles exposed to the high concentration channels (2 µM) Ca²⁺ ionophore IONO. In microvessel preparations, the main for regulation of vessel diameter reduced histamine-induced arteriolar dilations (max 26 ± 3%) after the addition of IONO. These findings indicate that high glucose and/or (HG), may lead to the formation of IONO, which impairs histamine-induced NO-mediated arteriolar dilations. We propose that an interaction with the hexoamine biosynthesis pathway may be involved in the pathogenesis of the observed effects. Dose response curves of IONO were generated for glucoseamine supplementation to treat osteoarthritis since it may impair microvascular function (100 µmol/min ic.). Coronary blood flow (CBF), mean arterial pressure, heart rate and ventricular contractility were measured continuously and coronary conductance (C) was calculated. According to our results, ionomycin induced a dose-dependent increase in coronary blood flow that was significantly augmented by KATP blockade. The maximum of augmentation occurred at low doses of IONO: CBF peakmax, Δ%: 186 ± 42 → 344 ± 66, p ≤ 0.02, C excessmax ΔmL/Hgmm-1: 0.29 ± 0.07 → 0.56 ± 0.15, p ≤ 0.05). By increasing the dose of IONO, the potentiating effect of GLIB decreased. No significant change was observed in other hemodynamic parameters. Conclusions: the direct Ca²⁺ uptake caused by the Ca²⁺ ionophore is followed by vascular smooth muscle relaxation; the effect of ionomycin is not directly mediated by the opening of KATP channels; the increase in vasodilation can be explained by the voltage-dependent calcium influx caused by the inhibition of KATP channels. Our results - in concordance with previous data - may refer to a bidirectional interaction of KATP channels and transmembrane calcium flux.

Absztrakt (angol)

Sorszám

31. ifj.

Szerzők neve

Czikora Ágnes, Lizanecz Erzsébet, Bagi Zsolt, Papp Zoltán, Édes István, Tóth Attila
Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet

Cím (magyar)

Anandamid közvetített arachidonsav útvonal transz-aktiváció hatásai a mikroerek autoregulációjára

Cím (angol)

Transactivation of arachidonic acid pathway by anandamide affects microvascular autoregulation

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

anandamide, resistance artery, arachidonic acid, vascular autoregulation, vasodilation

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Az anandamid (arachidonil-etanolamid) egy endokannabinoid, melyet az idegsejtek és aktivált makrofágok szintetizálnak. Az anandamid egyaránt aktiválja a kannabinoid (CB1) és vanilloid receptorokat (TRPV1) és ezen receptorokon keresztül részt vesz az érátmérő szabályozásában. A közelmúltban világossá vált, hogy az anandamid hatékonyságát nagymértékben befolyásolja a zsírsav amid hidrolázok (FAAH) általi lebomlása, in vivo. Hipotézisünk szerint az anandamid lebomlás során keletkező arachidonsav hozzájárul a vaszkuláris hatásokhoz, a fentebb említett receptoroktól függetlenül. 20 perces anandamid (30 microM) kezelés szignifikáns vazodilatációt váltott ki patkány vázizomból izolált, kanülált, spontán miogén tónussal rendelkező erekben, mely hatást a FAAH inhibitor URB-597 felfüggesztette. Arachidonsav (1 microM) kezelés hasonló hatással járt. A vazodilatáció növekedett a kezelést követő 40 perces regeneráció során. Továbbá, mind anandamid, mind arachidonsav csökkentette a mikroerek magasabb (80-120 Hgmm) intralumináris nyomás hatására kialakuló konstriktóját (miogén tónus). Az anandamid ezen hatása felfüggeszthető volt az FAAH inhibitorral, míg hasonló hatást nem tapasztaltunk a CB1/CB2 agonista R-(+)-Win-55,212, vagy a TRPV1 agonista kapszaicin hatására. Ezzel szemben anandamid kezelés az erek kapszaicin válaszáinak deszenzitizációjával járt. Ezen hatás nem volt gátolható az FAAH inhibitorral és nem volt kiváltható arachidonsavval sem, mely tények az előzőekkel ellentétben receptor mediált hatásra utalnak. Összefoglalva, eredményeink szerint az anandamid képes a rezisztencia erek arachidonsav útvonalát aktiválni és ezáltal szabályozni a lokális vérellátást.

Absztrakt (angol)

Anandamide (arachidonylethanolamide) is an endocannabinoid, synthesized by neurons and activated macrophages. Anandamide regulates vascular diameter by activation of both cannabinoid (CB1) and vanilloid (TRPV1) receptors. Recently, it become clear that anandamide effectiveness is controlled by its breakdown, catalyzed by fatty acid amid hydrolases (FAAH), in vivo. We hypothesized, that arachidonic acid produced by anandamide breakdown contributes to the vascular effects, independently of the above mentioned receptors. 20 min anandamide (30 microM) treatment of isolated, pressurized rat skeletal muscle arteries, possessing spontaneous myogenic tone, evoked a significant vasodilation, which was inhibited by the FAAH inhibitor URB-597 and mimicked by arachidonic acid (1 microM). The vasodilation was increased after 40 min regeneration. Moreover, both anandamide and arachidonic acid reduced vascular constriction to 80-120 mmHg intraluminal pressure (spontaneous myogenic tone), which effect of anandamide was blocked by the FAAH inhibitor and was not mimicked by the CB1 and CB2 agonist R-(+)-Win-55,212, nor by the TRPV1 agonist capsaicin. In contrast, anandamide evoked a desensitization of these arteries to capsaicin, which was not inhibited by the FAAH inhibitor, nor mimicked by arachidonic acid, suggesting breakdown independent, anandamide receptor mediated effects. Taken together, our data suggests that anandamide transactivates arachidonic acid pathway in the vasculature, resulting in the modulation of vascular diameter (local perfusion).

Sorszám

53. ifj.

Szerzők neve

Erdei Nóra, Rutkai Ibolya, Édes István, Bagi Zsolt
DEOEC Kardiológiai Intézet

Cím (magyar)

Prosztanoidok szerepe a diabeteshez társult magasvérnyomás kialakulásában

Cím (angol)

Role of prostanoids in the development of diabetes-associated hypertension

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

type 2 diabetes, myogenic tone, COX, PGE2

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A 2-es típusú diabetes mellitus (2-DM) növeli a magasvérnyomás betegség kialakulásának kockázatát, azonban a háttérben álló mechanizmusok nem pontosan ismertek. Kísérleteinkben a 2-DM állatmodelljében (db/db egerek) vizsgáltuk az érfali prosztanoidok szerepét a DM-hoz társult magasvérnyomás kialakulásában. Feltételeztük, hogy ciklooxygenáz-2 (COX-2)-eredetű prosztaglandin E2 (PGE2) az EP1 receptorának aktiválása révén fokozza a db/db egerek rezisztencia ereinek tónusát és emeli az állatok vérnyomását. A kontroll egerekhez viszonyítva a db/db egereknek magasabb volt a vérnyomása, amivel párhuzamosan az izolált vázizom rezisztencia ereiben fokozott nyomás-indukálta miogén tónust mértünk. A db/db egerek vázizom mikroereiben fokozott COX-2 expressziót mutattunk ki, ami fokozott PGE2 metabolit plazma szintekkel társult. A db/db egerek arterioláiban mért fokozott miogén tónust a szelektív COX-2 gátló NS-398 (10 mikrom) és a PGE2 receptor gátló AH6809 (10 mikrom) a kontroll szintre csökkentette. Az izolált mikroerekben a szelektív EP1 receptor agonista 17-fenil-trinor-PGE2 (1 pM-10 nM), valamint a PGE2 (1 pM-10nM) dózis-függő konstriktiót okozott, ami azonban nagyobb volt a db/db (max: 31 ± 4 és $29\pm 5\%$), mint a kontroll egerekben (max: 20 ± 2 és $14\pm 3\%$). Továbbá, az EP1 receptor gátló, AH6809 orális adása (10 mg/kg/nap, 4 napig) szignifikánsan csökkentette a db/db egerek vérnyomását, míg a kontroll egerek vérnyomására nem volt hatással. Kísérleteink eredményei szerint a db/db egerek arterioláiban a COX-2 eredetű PGE2 termelés fokozódik, ami az EP1 receptor aktiválása révén fokozza az arteriolák tónusát és emeli az egerek szisztémás vérnyomását. Feltételezzük, hogy az EP1 gátlása új terápiás célpont lehet a diabetes mellitushoz társult magasvérnyomás terápiájában.

Absztrakt (angol)

Type 2 diabetes mellitus accelerates the development of hypertension, but the underlying mechanisms are not completely understood. We tested the hypothesis that cyclooxygenase-2 (COX-2)-derived prostaglandins (PG) via activating EP1 type PGE2 receptors increase arteriolar tone and enhance blood pressure in mice with type 2 diabetes mellitus (db/db mice). We found that db/db mice exhibited higher blood pressure and enhanced myogenic tone of isolated, pressurized gracilis muscle arterioles, when compared to controls. In arterioles of db/db mice we found an increased expression of COX-2, which was associated with elevated level of PGE2 metabolites in the plasma. In db/db mice the enhanced arteriolar tone was reduced by the selective COX-2 inhibitor, NS-398 (10 microM) or by the type 1 PGE2 receptor (EP1) antagonist, AH6809 (10 microM) to the level observed in arterioles of control mice. Exogenous application of the EP1 receptor selective agonist, 17-phenyl-trinor-PGE2 (1 pM-10 nM) or the PGE2 itself (10 pM-0.1 nM) elicited arteriolar constrictions that found to be significantly enhanced in db/db (max: 31 ± 4 és $29\pm 5\%$) than in the control mice (max: 20 ± 2 és $14\pm 3\%$, respectively). Furthermore, oral administration of EP1 receptor antagonist, AH6809 (10 mg/kg/day) significantly reduced systolic blood pressure in db/db mice, but did not affect blood pressure of control animals. Thus, we propose that an increased COX-2 expression in resistance vessels leads to an enhanced production of PGE2 metabolites, which via activating EP1 receptors increase the tone of skeletal muscle arterioles and elevate the blood pressure of mice with type 2 diabetes. We propose a potential role for the antagonist of the EP1 receptors in the therapy of diabetes-associated hypertension.

Sorszám

57. ifj.

Szerzők neve

Fehér Attila, Beleznai Tímea, Szerafin Tamás, Édes István, Bagi Zsolt,
*DEOEC Kardiológiai Intézet Klinikai Fiziológia Tanszék, DEOEC Kardiológiai Intézet Szívsebészeti
Központ; DEOEC Kardiológiai Intézet*

Cím (magyar)

**ACE gátlás hatása a coronaria erek angiotenzin és bradikinin közvetítette érválaszaira
diabetes mellitusban**

Cím (angol)

Impact of ACE inhibition on angiotensin and bradykinin-evoked coronary responses in diabetes
mellitus

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

coronary, ACE, angiotensin I, angiotensin II

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlása csökkenti a diabetes mellitusban jelentkező cardiovascularis komplikációk kialakulását. Coronaria mikroerekben az angiotenzin I (Ang I) és az Ang II potenciálisan vazodilatátor hatású; ezért a vascularis ACE gátlása akár káros hatással is lehet a coronaria mikroerek dilatációs funkciójára. Ezért megvizsgáltuk az ACE gátló captopril hatását az Ang I, II és bradikinin által kiváltott dilatációra 2-es típusú diabeteses (2DM) patkányokból (10 hétig magas zsírtartalmú diéta), illetve 2DM betegekben származó coronaria arteriolákban. Az izolált, állandó nyomáson tartott coronaria arteriolákon az Ang II kiváltott dilatáció nem különbözött 2DM és kontroll állatokban. Ezzel szemben az Ang I szignifikánsan nagyobb, míg a bradikinin szignifikánsan kisebb dilatációt idézett elő 2DM állatok coronaria ereiben. Captopril inkubációja nem volt hatással sem a kontroll, sem a 2DM arteriolák Ang I válaszára, de szignifikánsan növelte a 2DM állatokból izolált coronaria erek bradikinin válaszait. 2DM betegekben izolált coronaria arteriolákon mind az Ang I, mind az Ang II jelentős dilatációt váltott ki, amelyekre az in vitro captopril inkubáció nem volt hatással. Összességében adataink a vaszkuláris ACE koronária mikroerekben történő up-regulációját mutatják 2DM patkányokban, mely fokozott Ang I és csökkent bradikinin kiváltotta dilatációt eredményez. Feltételezzük továbbá, hogy a vascularis ACE gátlása nincs jelentős hatással az Ang I kiváltotta dilatációra, így az Ang I - Ang II átalakulásra, sem humán, sem patkány izolált koronária arteriolákban.

Absztrakt (angol)

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition has been shown to prevent cardiovascular complications in diabetes mellitus. In the coronary microvessels both angiotensin I (Ang I) and Ang II found to be potent vasodilators; thus inhibition of vascular ACE might be detrimental on dilator function of coronary arterioles. Thus, we sought to investigate the effects of ACE inhibitor, captopril on Ang I, II and bradykinin-induced responses in coronary arterioles isolated from type 2 diabetic (2DM) rats (high fat feeding for 10 weeks) and also from humans with 2DM. In isolated, pressurized coronary arterioles Ang II elicited substantial dilations, which were not significantly different in 2DM and control rats. Dilations to Ang I, however, were significantly enhanced, whereas dilations to bradykinin were markedly reduced in coronary arterioles from 2DM animals. Incubation and presence of captopril did not affect coronary dilations to Ang I either in control and 2DM groups, but significantly enhanced bradykinin-induced dilations in coronary vessels of 2DM animals. In coronary arterioles isolated from humans with 2DM both Ang I and Ang II elicited substantial dilations, which were not affected by in vitro captopril incubation. Collectively, these data suggest an up-regulation of vascular ACE in the coronary arteriolar wall, which leads to an enhanced Ang I-induced dilations, but diminished bradykinin-induced responses in 2DM rats. We also suggest that inhibiting of vascular ACE did not affect the Ang I-evoked dilations, hence Ang I - Ang II conversion either in rats or humans with 2DM.

Sorszám	
Szerzők neve	Miklósné Kovács Anikó, Hársing László Gábor, Szénási Gábor <i>EGIS Gyógyszergyár Nyrt.</i>
Cím (magyar)	A patkány középagyi artériája alkalmas a szerotonin-1B agonisták vazokonstriktor hatásának kimutatására
Cím (angol)	The rat middle cerebral artery is suitable for detecting vasoconstrictor effect of serotonergic-1B receptor agonists
Téma	Experimentális kardiológia (9)
Kulcsszavak	vasoconstriction, 5-HT1B, 5-HT2A receptors
Típus	Előadás (10 perc + 5 perc vita)
Absztrakt (magyar)	<p>Az 5-HT1B receptor agonista antimigrén szerek összehúzzhatják a koszorúereket komoly kardiális mellékhatásokat okozva. Fiziológiás körülmények között az 5-HT1B receptorsűrűség alacsony a koszorús erekben, míg patofiziológiás helyzetekben felülszabályozódhat. Munkánk célja annak vizsgálata volt, hogy patkány középagyi artériájában (MCA), hasonlóan a humán agyi erekhez, található-e funkcionális 5-HT1B receptorok. Kísérleteink feltárták a szerotonin által kiváltott vazokonstrikciónban szerepet játszó receptor altípusokat patkány endotélfosztott MCA-jában, in vitro. Különböző 5-HT agonisták, az 5-HT, 5-carboxamidotriptamin (5-CT), a 8-hidroxi-dipropilaminotetralin (8-OH-DPAT), és a sumatriptán vazokonstriktor válaszait vizsgáltuk önmagukban, valamint SB 216641 (5-HT1B/1D antagonist), vagy ritanserin, (5-HT2A receptor antagonist) előkezelést követően. Mindegyik agonista kontrahálta az MCA-t. Az 5-CT koncentráció-hatás összefüggést két különálló szigmoid görbe összegzéséeként lehet leírni, 1 nM-1 µM (1. fázis), valamint 1 µM-100 µM koncentrációk között (2. fázis). A tesztvegyületek agonista potenciál sorrendje a következő volt: 5-CT (1. fázis) > 5-HT > sumatriptán > 8-OH-DPAT > 5-CT (2. fázis). Az 5-CT által kiváltott kontrakció 1. fázisát az SB 216641 koncentrációfüggő módon antagonizálta, míg a 2. fázist a ritanserin. Így az 5-CT kétfázisú hatása feltárta a preparátum két fő 5-HT receptor altípusát. A 8-OH-DPAT és a sumatriptán vazokonstriktor hatásait az 5-HT2A, illetve az 5-HT1B receptorok közvetítik. Az 5-HT (<1 µM) által kiváltott vazokonstrikción az SB 216641 (10 µM) jobban gátolta, mint a ritanserin (300 nM), ami az 5-HT1B receptorok kifejezettebb aktivációját mutatja az 5-HT alacsonyabb koncentrációinál az 5-HT2A receptorokhoz képest. Tehát, az 5-HT szerepet játszhat a patkány agy perfúziójának szabályozásában a funkcionális 5-HT1B és 5-HT2A receptorok aktivációjával. Így a patkány középagyi artéria előnyösebb érpreparátum a koronária artériáknál az 5-HT1B agonisták vazokonstriktor hatásainak kimutatásában.</p>
Absztrakt (angol)	<p>5-HT1B receptor agonist antimigraine drugs can constrict coronary arteries causing serious cardiac side-effects. Under physiological conditions the density of 5-HT1B receptors is low on the coronary artery, but it can be upregulated under pathophysiological conditions. The aim of our study was to test if the rat middle cerebral artery (MCA) contains functional 5-HT1B receptors similarly to human cerebral arteries. Our study evaluated the receptor subtypes involved in the serotonin-evoked vasoconstriction in the endothelium denuded MCA of the rat, in vitro. The vasoconstrictor effects of various 5-HT agonists: 5-HT, 5-carboxamidotryptamine (5-CT), 8-hydroxy-dipropylaminotetralin (8-OH-DPAT), and sumatriptan were evaluated alone or after pre-treatment with SB 216641, a 5-HT1B/1D antagonist, or ritanserin, a 5-HT2A receptor antagonist. All agonists constricted the MCA. The concentration-response curve of 5-CT could be described as the sum of two separate sigmoid curves between 1 nM-1 µM (1st phase) and 1 µM-100 µM (2nd phase). The rank order of agonist potency of the test compounds was: 5-CT (1st phase) > 5-HT > sumatriptan > 8-OH-DPAT > 5-CT (2nd phase). The 1st phase of 5-CT-evoked contractions was concentration-dependently antagonized by SB 216641, while the 2nd phase was antagonized by ritanserin. So, the biphasic effect of 5-CT revealed the two main 5-HT receptor subtypes of this vessel. The vasoconstrictor effects of 8-OH-DPAT and sumatriptan were exclusively mediated via 5-HT2A and 5-HT1B receptors, respectively. The 5-HT-evoked vasoconstrictions (<1 µM) were more depressed by SB 216641 (10 µM) than by ritanserin (300 nM), demonstrating a more pronounced activation of 5-HT1B receptors at low concentration than that of 5-HT2A receptors. Therefore, 5-HT can play a role in the regulation of cerebral perfusion of the rat via activation of functional 5-HT1B and 5-HT2A receptors. Thus, the middle cerebral artery of the rat is a preferable vessel to the coronary artery for detecting vasoconstrictor effects of 5-HT1B agonists.</p>

Sorszám

Szerzők neve

Túri Katalin, Gombai Enikő, Sax Balázs, Kerekes Máté, Nagy Andrea, Kékesi Violetta
SE, Kardiológia Központ, Kísérleti Laboratórium

Cím (magyar)

Az ATP-függő kálium csatornák és a Ca felvétel kölcsönhatása a koronária ereken: az ionomycin hatása

Cím (angol)

Interaction of ATP-dependent potassium channels and calcium uptake on coronary arteries: the effect of ionomycine

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

Ca²⁺ ionophore, ATP-dependent potassium channel, L-type calcium channel, coronary dilatation

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Régóta gyűlnek azok az ismeretek, melyek szerint számos endogén vazodilatátor koronária hatásában az ATP-függő kálium (KATP) csatornák és az L-típusú kalcium csatornák aktivációja egyaránt szerepet játszanak. A KATP csatorna működés és a Ca²⁺ ér-simaizom sejtekbe való belépése kapcsolatának egyik példája a parathormon hatása: a Ca²⁺ forgalom fő szabályozója rendkívül erős értágító, mely hatását a KATP csatorna blokkoló glibenklamid (GLIB) gátolni képes. E kapcsolat vizsgálatára egy Ca²⁺ ionofor ágens (ionomycin, IONO) koszorúér áramlásra gyakorolt hatását és annak mechanizmusát tanulmányoztuk. A kísérleteket (n=6) altatott kutyák in situ szívéen végeztük, ahol ionomycin (0.1-0.2-0.4 mg) intrakoronáriás (ic.) adásával dózishatás-összefüggéseket vettünk fel KATP blokkád (GLIB, 0.75 µmol/min ic.) előtt és alatt. Folyamatosan mértük a koronária áramlást (CBF), az artériás középnyomást, a szívfrekvenciát, a kamrai kontraktilitást és számítottuk a koronária konduktancia (C) értékeket. Eredményeink szerint az ionomycin dóziszfüggő áramlásnövekedést váltott ki a koronáriákon, ami KATP blokkád alatt jelentősen megnövekedett. A hatásfokozódás maximuma az alacsony dózisokra esett: CBF peakmax, Δ%: 186±42→344±66, p≤0.02, C többletmax ΔmL□Hgmm-1: 0.29±0.07→0.56±0.15, p≤0.05). Az IONO dózis növelésével a GLIB potenciózó hatása csökkent. Más hemodinamikai paraméterekben változást nem tapasztaltunk. Következtetések: a Ca ionofor által kiváltható direkt Ca felvételt ér-simaizom relaxáció kíséri; az ionomycin hatása nem közvetlenül KATP csatorna megnyíláson keresztül valósul meg; a vazodilatáció növekedését magyarázhatja a KATP csatorna blokkolásán át létrejövő feszültségfüggő Ca²⁺ beáramlás. Feltételezésünk szerint az eredmények - a korábbiakkal összevetésben - a KATP csatornák és a transzmembrán Ca mozgás kétirányú, kölcsönös modulációjára utalnak.

Absztrakt (angol)

According to a growing body of evidence, interaction of ATP-dependent potassium (KATP) channels and L-type calcium channels may play a role in the vasodilatory effect of several endogenous substances. A good example for the connection between the function of KATP channels and the Ca²⁺ influx into smooth muscle cells is the parathormone, the main regulator of calcium homeostasis which is an extremely strong vasodilator. Its latter effect can be inhibited with glibenclamide (GLIB), an inhibitor of the KATP channel. To investigate this interaction, the effect of a Ca²⁺ ionophore agent (ionomycine, IONO) on coronary blood flow and its mechanism were studied on the in situ heart of anaesthetized dogs (n=6). Dose-response curves of intracoronarily (ic.) administered IONO (0.1-0.2-0.4 mg) were recorded before and under KATP blockade (GLIB, 0.75 µmol/min ic.). Coronary blood flow (CBF), mean arterial pressure, heart rate and ventricular contractility were measured continuously and coronary conductance (C) was calculated. According to our results, ionomycine induced a dose-dependent increase in coronary blood flow that was significantly augmented by KATP blockade. The maximum of augmentation occurred at low doses of IONO: CBF peakmax, Δ%: 186±42→344±66, p≤0.02, C excessmax ΔmL□Hgmm-1: 0.29±0.07→0.56±0.15, p≤0.05). By increasing the dose of IONO, the potentiating effect of GLIB decreased. No significant change was observed in other hemodynamic parameters. Conclusions: the direct Ca²⁺ uptake caused by the Ca²⁺ ionophore is followed by vascular smooth muscle relaxation; the effect of ionomycine is not directly mediated by the opening of KATP channels; the increase in vasodilation can be explained by the voltage-dependent calcium influx caused by the inhibition of KATP channels. Our results - in concordance with previous data - may refer to a bidirectional interaction of KATP channels and transmembrane calcium flux.