

17.

Sorszám

Szerzők neve **Bencsik Péter, Görbe Anikó, Kupai Krisztina, Giricz Zoltán, Csont Tamás, Ferdinandy Péter**

SZTE ÁOK Biokémiai Intézet Kardiovaszkuláris Kutatócsoport

Cím (magyar)

A peroxinitrit mátrix metalloproteinázokat (MMP) aktiváló szerepe az iszkémiás késői prekoncionálás kialakulásában patkányszívben

Cím (angol)

Role of peroxynitrite - matrix metalloproteinase (MMP) signalling in ischemic late preconditioning in rats

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

ischemic late preconditioning, peroxynitrite, matrix metalloproteinase

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Kutatócsoportunk a peroxinitrit által történő mátrix metalloproteináz aktiválódás szerepét vizsgálta az iszkémiás prekoncionálás (PC) késői fázisának kialakulásában koronária lekötéssel létrehozott in vivo patkánymodellben. A PC-t 5 egymást követő ciklusban 4 perc iszkémia - 4 perc reperfúzió váltakozásával hoztuk létre. 24 órával később az állatok szívét 30 perces iszkémiának, majd ezt követő 3 órás reperfúzióknak tettük ki az infarktusos terület meghatározásának céljából. Külön kísérletsorozatban a szíveket 24 órával a PC protokoll elvégzése után izoláltuk, majd belőlük biokémiai méréseket végeztünk. Kontrollként áloperált állatokat használtunk. Kimutattuk, hogy a késői PC által jelentős mértékben csökkent az elhalt terület mérete ($46 \pm 3\%$ -ról $21 \pm 2\%$ -ra), valamint szignifikáns mértékben megnövekedett az indukálható nitrogén-monoxid-(NO)-szintáz és csökkent a szuperoxid-dizmutáz enzimek aktivitása az áloperált csoporthoz viszonyítva. A késői PC hatására a szívizomban jelentősen emelkedett a szuperoxid-anion koncentráció, azonban a szív bazális NO szintje nem változott számottevően. Vizsgáltuk a szérum valamint a szívizom peroxinitrit szintjét, mely mindkét esetben jelentős csökkenést ($18,4 \pm 3,7$ ng/ml-ről $12,5 \pm 1,7$ ng/ml-re a szérum és $3,2 \pm 0,4$ ng/mg feh.-ről $2,1 \pm 0,2$ ng/mg feh.-re a szívizom esetében) mutatott a prekoncionált csoportban. Zimográfiával vizsgáltuk a kardiális MMP-k (MMP-2, MMP-9) aktivitásait, melyeket a peroxinitrit célmolekuláinak tekinthetünk, mivel képes az MMP-eket non-enzimikus módon aktiválni. Az MMP-2 és az MMP-9 aktivitásában is jelentős csökkenést figyelhetünk meg a prekoncionált csoportban az áloperált állatokhoz viszonyítva. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy az indukálható NO szintáz fontos szerepet játszik a késői PC kialakulásában, bár úgy tűnik NO helyett szuperoxidot termel a jelenség során. A peroxinitrit csökkent miokardiális valamint szérum szintje hozzájárulhat a kardiális MMP-k aktivitásának csökkenéséhez, amely a szívizom védelmét szolgálhatja a késői PC kialakulása során.

Absztrakt (angol)

We have investigated the role of peroxynitrite-MMP signalling in the development of late preconditioning (PC) induced by coronary occlusions in rats in vivo. PC was performed by 5 consecutive cycles of 4-min ischemia and 4-min reperfusion. Twenty four hours later, hearts were subjected to 30 min ischemia followed by 180 min reperfusion to measure infarct size. In separate experiments, hearts were isolated for measuring biochemical parameters 24 hours after the PC protocol; sham-operated rats served as controls. We have shown that late PC decreased infarct size significantly (from $46.0 \pm 3.0\%$ to $21.0 \pm 2.0\%$ of area at risk), increased cardiac inducible NO synthase and decreased superoxide dismutase activities significantly as compared to the sham-operated group. Late PC increased cardiac superoxide level significantly, however, it did not change basal cardiac NO level. Serum and cardiac peroxynitrite levels were significantly decreased (from 18.4 ± 3.7 ng/ml to 12.5 ± 1.7 ng/ml and from 3.15 ± 0.42 ng/mg protein to 2.10 ± 0.23 ng/mg protein, respectively). We have also determined the activities of the cardiac matrix metalloproteinases (MMPs; MMP-2 and MMP-9), downstream targets of peroxynitrite, by zymography. Both MMP2 and MMP-9 activities were decreased in the late PC group compared to the sham-operated one. Our results suggest, that inducible nitric oxide synthase plays an important role in the development of late preconditioning, however, it seems to produce superoxide rather than NO. Decreased serum and cardiac levels of peroxynitrite may contribute to the decreased activities of cardiac MMPs, which may lead to cardiac protection during ischemic late PC.

Sorszám

41.

Szerzők neve

Cserepes Barbara, Jancsó Gábor, Rácz Boglárka, Ferencz Sándor, Bertók Szabolcs, Horváth Szabolcs, Kürthy Mária, Lantos János, Róth Erzsébet
PTE, ÁOK Sebészeti Oktató és Kutató Intézet

Cím (magyar)

Az iszkémiás posztkondicionálás és az urocortin kezelés kardioprotektív hatásának összehasonlító vizsgálata szívizomsejt-tenyészetben

Cím (angol)

Comparing cardioprotective effects of ischemic postconditioning with urocortin treatment in different ischemia-reperfusion injury protocols on cultured cardiac myocytes

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

ischemia-reperfusion, postconditioning, urocortin

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Az miokardium iszkémiás-reperfúziós (I/R) károsodások elleni védelmében szerepet játszó endogén adaptációs mechanizmusok közül ma az iszkémiás posztkondicionálás a legintenzívebben vizsgált folyamat. A posztkondicionálás (PS) során tartósan fennálló iszkémiát követően a reperfúziós periódus kezdetén alkalmazva rövid intermittáló hipoxiás stimulusokat megfelelő védelemi reakció indul el a szívizomszövetben. A legújabb kutatások szerint a szív- és érrendszerben termelődő urocortinnak jelentős kardioprotektív hatása van. Munkánk célja az iszkémiás PS és az urocortin kezelés hatásának vizsgálata volt izolált szívizomsejteken két különböző I/R károsodásokat modellező kísérleti protokollban. Újszülött patkány kamrai szívizomzatából izolált sejteket kétféle protokoll szerint kezeltünk. Az „A- protokoll csoportjai: A/1 csoport sejtjeit normál tápoldatban tartottuk. Az iszkémiás csoportban (A/2 csop.) 30 percig iszkémiás pufferben inkubáltuk a sejteket, melyet 2 óras reperfúzió követett normál sejtmediumban. Az A/3 csoportban a 30 perces iszkémiát követően a reperfúzió elején 10 perces iszkémiás ingerrel posztkondicionáltuk a szívizomsejteket. Az A/4 csoportban a 30 perces iszkémiát 10 perces urocortin kezelés követte, ezek után 2 óra reperfúziós periódus következett. A „B- protokoll csoportjai az „A- kísérleti sorozat szerint kezeltük, azzal a különbséggel, hogy a kezdeti iszkémiás periódus 60 percig tartott. A kialakult sejtvédő hatás mértékét LDH kibocsátás, vitál festés, és apoptózis/nekrózis meghatározásának segítségével határoztuk meg. Eredményeink szerint a szívizomsejtek általi LDH kibocsátás mértéke, a tripán kézzel festődött halott sejtek száma és az apoptotizált, nekrotizált sejtek aránya csökkent mindkét kísérleti sorozatban az iszkémiás PS és az urocortinnal történő kezelést követően. Továbbá az urocortin kezelés 60 perces hipoxiás stresszt követően hatékonyabb miokardiális sejtvédelmet idéz elő, mint az iszkémiás PS, ezáltal felvetve a farmakológiai posztkondicionálás lehetőségét. OTKA K-67731, OTKA T-048851, ETT 168/2006.

Absztrakt (angol)

Ischemia-reperfusion (I/R) injury and its treatment are now topics of very intense investigation. Reperfusion is necessary for salvage of myocardium from infarction, however reperfusion itself causes numerous of events that extend infarct size and other manifestations of injury that observed during equivalent periods of ischemia alone. Postconditioning (PS) is a powerful adaptive response of the cells, whereby short ischemic episodes at the onset of reperfusion increase the tolerance against reperfusion stress. Urocortin, member of CRF peptides, affords protection against I/R injury. The aim of this study was to compare the cell protective effect of urocortin and ischemic PS on cultured cardiomyocytes in two different I/R protocols. Isolated neonatal rat ventricular myocytes were divided into protocol A and B. Protocol A: in group A/1 cardiac myocytes were incubated in normal cell culture medium. In ischemic group (group A/2), cells underwent 30 minutes ischemia and 2 hours recovery in normal medium. In group A/3 cardiac cells were exposed to 30 min ischemia followed by ischemic PS before 2 hours recovery period in normal culture medium. In group A/4 cardiomyocytes were treated with urocortin for 10 min after 30 min ischemia which was followed by 2 hours reperfusion. In Protocol B similar groups were established, the only difference was the longer, 60 min initial ischemic period. For detecting the cellular injury LDH release, cell viability and ratio of apoptosis/necrosis were examined. Our results show, that LDH content of culture medium, number of trypan blue stained dead cells and the rate of apoptotised and necrotised cells was decreased in both ischemic PS and urocortin treated groups compared with ischemic group. Furthermore, cell protective effect was more expressed in urocortin treated group after 60 min ischemia suggested that urocortin might be also used as a pharmacological PS agent after a prolonged hypoxic stimulus against ischemic cell injury. OTKA K-67731, OTKA T-048851, ETT 168/2006.

Sorszám

58. ifj.

Szerzők neve

Fekete Veronika, Csonka Csaba, Kupai Krisztina, Csont Tamás, Ferdinandy Péter
SZTE ÁOK Biokémiai Intézet

Cím (magyar)

A prekondicionálás elvész hiperlipidémiában: a nitrozatív stressz szerepe

Cím (angol)

Preconditioning is lost in hyperlipidemia: role of nitrosative stress

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

peroxynitrite, hyperlipidemia, preconditioning

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A peroxinitrit (ONOO-) által indukált nitrozatív stressz trigger szerepe a patkány szívizom iszkémiás stresszadaptációjában jól ismert. Kísérleteink célja a nitrozatív stressz prekondicionálás mechanizmusában játszott szerepének vizsgálata volt kísérletes hiperlipidémiában. Ennek vizsgálatához patkányokat 12 héten át 2% koleszterinnel dúsított táppal etettünk. A szíveket prekondicionálási protokollnak vetettük alá (3 ciklus iszkémia/reperfúzió, ill. exogén peroxinitrit perfúziója (3 microM végkoncentrációban) 5 percen át), melyet 30 perc teszt-iszkémia és 120 perc reperfúzió követett. A normokoleszterinémiás csoportban mind az iszkémiával, mind a ONOO-infúzióval történő prekondicionálás lecsökkentette az infarktus méretét ($45\pm 3,8\%$ -ról $5,7\pm 2,0\%$ ill. $13,1\pm 4,1\%$ -ra). A ONOO-infúzió nem hozott létre prekondicionálást a hiperkoleszterinémiás csoportban (infarktusméret: $33,3\pm 3,8\%$). Annak vizsgálatára, hogy az endogén ONOO-termelődésnek milyen szerepe van a prekondicionálás létrejöttében, megmértük a ONOO-marker nitrotirozin mennyiségét a prekondicionálás során. Azt tapasztaltuk, hogy az első iszkémia/reperfúziós periódus után megemelkedett a nitrotirozin termelődése, mely a 3. iszkémia/reperfúzió után lecsökkent. Ez a megemelkedett ONOO-termelődés nem figyelhető meg a hiperlipidémiás állatok szívében. Ezen eredmények alapján arra következtethetünk, hogy a nitrozatív stressz fontos szerepet játszik a prekondicionálás létrejöttében. Ez a mechanizmus sérül koleszterin diétával létrehozott hiperlipidémiában.

Absztrakt (angol)

Peroxynitrite (ONOO-)-induced nitrosative stress has been shown to trigger ischemic stress adaptation of the rat myocardium. The aim of this study was to investigate the role of nitrosative stress in the mechanism of preconditioning in experimental hyperlipidemia. Therefore, rats were fed with 2% cholesterol-enriched diet for 12 weeks. Hearts were then subjected to a preconditioning protocol (3 intermittent periods of global ischemia/reperfusion or exogenous peroxynitrite infusion (final 3 microM) of 5 min duration each) followed by a 30 min test ischemia and 120 min of reperfusion. In the normocholesterolemic group preceding preconditioning induced either by global ischemia or ONOO- infusion decreased infarct size from $45\pm 3.8\%$ to $5.7\pm 2.0\%$ and $13.1\pm 4.1\%$, respectively. ONOO- infusion did not induce preconditioning in the cholesterol-fed group (infarct size: $33.3\pm 3.8\%$). To investigate the role of endogenously formed ONOO- we measured the ONOO- marker nitrotyrosine content during preconditioning and observed that the 1st period of ischemia/reperfusion increased nitrotyrosine formation, which was attenuated after the 3rd period of ischemia/reperfusion. This increased formation of nitrotyrosine was not observed in hyperlipidemic rats. We conclude that nitrosative stress plays an important role in the triggering mechanism of preconditioning. This mechanism is deteriorated in cholesterol-diet induced hyperlipidemia.

Szerzők neve	Jancsó Gábor, Sínay László, Horváth Szabolcs, Kürthy Mária, Szabó Alíz, Kovács Krisztina, Róth Erzsébet <i>PTE ÁOK Sebészeti Oktató és Kutató Intézet, PTE ÁOK Sebészeti Tanszék, PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet</i>
Cím (magyar)	Iszkémiás posztkondicionálás protektív hatásainak vizsgálata hasi aorta műtétet követő reperfúziós károsodásokban
Cím (angol)	Monitoring the protective effect of ischaemic postconditioning in the reperfusion injury following aorto-bifemoral bypass surgery
Téma	Ischaemiás szívbetegség, intervencionális kardiológia (1)
Kulcsszavak	Előadás (10 perc + 5 perc vita)
Absztrakt (magyar)	<p>BEVEZETÉS: Kísérletes és klinikai modelleken igazolt, hogy a hosszabb iszkémiát követő korai reperfúzióban intermittáló iszkémiás epizódokkal végzett posztkondicionálás (PS) csökkenti a reperfúziós károsodás sejtszintű (oxidatív stressz, apoptózis, nekrosis) és szisztémás (leukocita aktiváció) hatásait a miokardiumban. CÉLKITŰZÉSEK: Vizsgálataink célja volt, hogy állatkísérletes modellen tanulmányozzuk a PS hatékonyságát perifériás szöveteken, infrarenális hasi aorta elzárását követő iszkémiás-reperfúziós károsodások csökkentésében. ANYAG ÉS MÓDSZER: Prospektív randomizált vizsgálatunkat altatott Whistar patkányokon végeztük (16). A hasi aortát izoláltuk, majd a veseartériák eredése alatt leszorítottuk 1 órára. A reperfúzió korai szakában teljes leszorításokkal, és felengedéssel 4x15s-os PS történt. A kontroll csoportban csak leszorítást (1ó) végeztünk PS nélkül. Vérmintákat a véna cava inferiorból vettünk az iszkémia előtt, és a reperfúziót követően 5, 10, 15, 30, 60, és 120 percet követően. Szövetmintát a musc. quadriceps fem-ből vettünk a rep végén (120 min). Meghatároztuk a serum peroxid szintet, a szérum TNF-alfa koncentrációját, mieloperoxidáz (MPO) aktivitást, és a leukociták indukált szabadgyök termelését. Akt-1 és az extracelluláris szignál regulált kináz (ERK 1/2) aktivitását néztük a szövetmintákban Western blot analízis segítségével. EREDMÉNYEK: A PS csoportokban a plazma peroxidáz szintje a korai reperfúzióban (5-30 min) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportban. A PS csökkentette a szérum TNF-alfa szintet, MPO aktivitást és a fehérvérsejtek indukált szabadgyök termelését. A posztkondicionálás szignifikánsan növelte mind az Akt-1, mind az ERK 1/2 aktivitóját. ÖSSZEFOGLALÁS: Hatékonyságát és klinikai alkalmazhatóságát tekintve a PS alkalmas lehetőségnek mutatkozik a sejt és szöveti szintű reperfúziós károsodások csökkentésére. OTKA K-67731, OTKA T-048851; OTKA T-060227, és ETT 168/2006 támogatásával.</p>
Absztrakt (angol)	<p>INTRODUCTION: Ischaemic postconditioning (PS) was first described by Vinten-Johansen and co. as a very potent and simple method for reducing the reperfusion injury in an experimental cardiac model. OBJECTIVE: We studied the protective effects of PS on ischemia-reperfusion injury of the lower extremities in a rat model of abdominal aortic intervention. We aimed to examine the evoked oxidative stress, cytokine expression and leukocyte activation after revascularisation surgery. METHODS: Anesthetized animals (48 Whistar rats) underwent a 60 min infrarenal aorta cross-clamping. After the ischaemic period, an intermittent 4 times 15 sec reperfusion - 15 sec ischaemic episodes- were applied (ischaemic postconditioning: group PS). Then we started a 120 min reperfusion in the aorta. In untreated group animals underwent a long ischaemia (60 min) and the following reperfusion (group IR). Peripheral blood samples were collected before operation, and in early (5; 10; 15; 30; 60 and 120 min) reperfusion periods. Serum peroxide level, TNF-alpha concentration, myeloperoxidase (MPO) activity and PMA-induced leukocyte ROS production were measured. Tissue samples were taken from femoral quadriceps muscle on the end of reperfusion. Akt-1 and ERK1/2 were analysed in tissue samples with Western blot. RESULTS: In PS group, plasma peroxide level elevation was significantly lower in very early reperfusion (5-30 min) comparing to non-conditioned IR group. PS also reduced serum TNF-alpha concentration, MPO activity and leukocyte activation detected by PMA-induced leukocyte ROS production. PS increased both Akt-1 and ERK1/2 activation. CONCLUSIONS: PS could reduce ROI production after IR in early reperfusion period, thus limiting ROI mediated tissue lesion, cytokine-leukocyte activation, and inflammatory responses. PS seems to be an effective tool in vascular surgery to reduce reperfusion injuries after revascularization interventions. Supported by OTKA K67731, K48851, K60227.</p>

Jancsó Gábor, Sínay László, Horváth Szabolcs, Kürthy Mária, Szabó Alíz, Kovács Krisztina, Róth Erzsébet

Szerzők neve
Sorszám

PTE ÁOK Sebészeti Oktató és Kutató Intézet, PTE ÁOK Sebészeti Tanszék, PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet

100. Ifj.

Cím (magyar)
Szerzők neve

Késői ischaemia-reperfüziós károsodásokban a peroxinitrit szuperoxid termelődését csökkentő hatásmechanizmusok vizsgálata
Experimental Ischemia-Reperfusion Injury in the Reperfusion Injury Following Aortic Bypass Surgery
Késői ischaemia-reperfüziós károsodásokban a peroxinitrit szuperoxid termelődését csökkentő hatásmechanizmusok vizsgálata

Cím (angol)

Cím (magyar)

Kulcsszavak

Típus (angol)

Téma

Kulcsszavak

Típus

A peroxinitrit intracoronariás infúziója csökkenti az ischaemia és reperfüzió okozta szuperoxid termelődést altatók tyja modellben

Administration of peroxynitrite reduces the ischaemia and reperfusion-induced generation of superoxide in an anaesthetized dog

BEVEZETÉS: Kísérletes és klinikai modelleken igazolt, hogy a hosszabb iszkémiát követő korai reperfüzióban intermittáló iszkémiás epizódokkal végzett posztkondicionálás (PS) csökkenti a reperfüziós károsodás szuperoxid (O₂⁻) oxidatív stressz, apoptózis, nekrozis) és szisztémás (leukocita infiltráció) hatásait a miokardiumban. CÉLKITŰZÉSEK: Vizsgálataink célja volt, hogy állatkísérletes

Absztrakt (magyar)

Absztrakt (magyar)

Absztrakt (angol)

Absztrakt (angol)

modellben kiderült, hogy a korai PS hatására a peroxinitrit (PN) koncentrációja a reperfüziós infúzió során jelentősen csökkentett. Ez az ischaemia és reperfüzió során megfigyelt károsodás csökkentését okozhatja. A peroxinitrit (PN) hatására a szuperoxid termelődés csökkentése a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja. A peroxinitrit (PN) hatására a szuperoxid termelődés csökkentése a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja.

eredményeinket a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja. A peroxinitrit (PN) hatására a szuperoxid termelődés csökkentése a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja.

eredményeinket a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja. A peroxinitrit (PN) hatására a szuperoxid termelődés csökkentése a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja.

eredményeinket a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja. A peroxinitrit (PN) hatására a szuperoxid termelődés csökkentése a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja.

eredményeinket a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja. A peroxinitrit (PN) hatására a szuperoxid termelődés csökkentése a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja.

eredményeinket a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja. A peroxinitrit (PN) hatására a szuperoxid termelődés csökkentése a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja.

eredményeinket a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja. A peroxinitrit (PN) hatására a szuperoxid termelődés csökkentése a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja.

eredményeinket a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja. A peroxinitrit (PN) hatására a szuperoxid termelődés csökkentése a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja.

eredményeinket a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja. A peroxinitrit (PN) hatására a szuperoxid termelődés csökkentése a korai PS hatására a miokardiumban a szuperoxid termelődés csökkentését okozhatja.

Sorszám

100. ifj.

Szerzők neve

Kiss Attila, Juhász László, Huliák Ildikó, Kaszaki József, Seprényi György, Végh Ágnes
Szegedi Tudományegyetem Farmakológia és Farmakoterápiai Intézet, Szegedi Tudományegyetem Biokémiai Intézet, Kardiovaszkuláris Kutatócsoport, Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Műtéttani Intézet, Szegedi Tudományegyetem Orvosi Biológiai Intézet

Cím (magyar)

A peroxinitrit intracoronariás infúziója csökkentti az ischaemia és reperfúzió okozta szuperoxid termelődést altatott kutya modellben

Cím (angol)

Administration of peroxynitrite reduces the ischaemia and reperfusion-induced generation of superoxide in anaesthetised dogs

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

arrhythmic, peroxynitrite, superoxide

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Korábbi kísérleteink bizonyították, hogy altatott kutyaiban a peroxinitrit (PN) 100nM koncentrációjú intracoronariás infúziója jelentős mértékben csökkentette az ischaemia és reperfúzió során megjelenő kamrai arrythmiákat és a nitrogén oxid (NO) valamint a szuperoxid kapcsolódásából keletkező endogén PN mennyiségét. Jelen munkánkban azt vizsgáltuk, hogy ez a csökkent endogén PN képződés vajon az NO vagy a szuperoxid termelődés mérséklődésének tulajdonítható. Kloralóz-uretán keverékével altatott, mellkasnyitott kutyákban fiziológiás sóoldatot (kontroll csoport) vagy 100 nM-os koncentrációjú PN (kezelt csoport) oldatot adtunk intracoronariás infúzióban kétszer 5 percen keresztül, 5 perccel a bal koszorúér artéria descendens anterior ágának (LAD) 25 perces lefogását megelőzően, majd az eret hirtelen felengedve a szívmotot reperfundáltuk. Az okklúzió alatt a sinus coronariusból vér gyűjtöttünk, amelyből a plazma nitrát/nitrit (NOx) szintet mértük. A reperfúzió követően mért szívzöveti mintákból, a PN képződés markerének számító nitrotyrosin (NT) Western blottal, a szuperoxid termelődés mértékét hisztokémiai módszerrel (konfokális mikroszkóp) határoztuk meg. A kontroll csoporthoz képest a PN kezelés szignifikánsan csökkentette az okklúzió során megjelenő kamrai extraszisztolék (388 ± 88 vs. 133 ± 44) és kamrai tachycardiás epizódok számát ($9,8 \pm 2,7$ vs. $3,3 \pm 1,4$), valamint a kamra fibrilláció gyakoriságát (50% vs. 10%). Ugyancsak szignifikánsan csökkent a reperfúziót követő NT képződés. A PN infúzió hatására különösen az okklúzió első szakaszában emelkedett a plazma NOx szintje, míg a reperfúzió kezdetén mért szuperoxid termelődés jelentősen mérséklődött ($26,45 \pm 4,26$ PN vs. $37,54 \pm 1,63$ kontroll). Eredményeink arra utalnak, hogy az exogén PN hatására bekövetkező endogén PN képződés csökkenése, inkább a szuperoxid termelődés mérséklődés, mint az okklúzió/reperfúzió során a NO szintben történő jelentős változás eredménye, és ezen jelenség összefüggésbe hozható a markáns antiarrhythmias hatással. Munkánkat az OTKA (T-0462439) támogatta.

Absztrakt (angol)

We have experimental evidence that in anaesthetised dogs intracoronary infusion of peroxynitrite (PN) markedly reduces ischaemia and reperfusion-induced (I/R) ventricular arrhythmic and decreases the generation of endogenous PN. The objective of the present study was to examine whether this attenuation in PN formation is due to reduced nitric oxide (NO) or superoxide production following PN administration. In anaesthetised (mixture of chloralose and urethane) and thoracotomised dogs either saline (control) or 100 nM PN were given in intracoronary infusion two times for 5 min, 5 min prior to a 25 min occlusion and then reperfusion of the left anterior descending (LAD) coronary artery. Blood samples from the coronary sinus were taken at various time intervals during the occlusion period whereas tissue samples from the ischaemic area were excised immediately after reperfusion in order to determine plasma nitrate/nitrite (NOx) levels, nitrotyrosine (NT), a marker of peroxynitrite formation (Western blot), and superoxide production (confocal laser microscopy). Compared to the controls PN significantly reduced the numbers of ventricular premature beats (388 ± 88 cp 133 ± 44) and episodes of ventricular tachycardia (9.8 ± 2.7 cp 3.3 ± 1.4), the incidence of ventricular fibrillation (50% cp 10%) during occlusion, and reduced NT formation following reperfusion. Infusion of PN increased plasma NOx levels especially during the early phase of the occlusion but decreased superoxide production (26.45 ± 4.26 cp 37.54 ± 1.63 in controls) following reperfusion. These results indicate that a reduction in endogenous PN formation following exogenous PN administration is due to the decreased superoxide production rather than to the modification of NO formation, and this effect might explain the marked antiarrhythmic protection. This work was supported by OTKA (T-046243).

Sorszám

170. ifj.

Szerzők neve

Szabó Alíz, Kiss Tamás, Jancsó Gábor, Weber György, Róth Erzsébet, Bognár Zita, Kovács Krisztina, Ifj. Gallyas Ferenc

PTE, ÁOK, Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet; PTE, ÁOK, Anaesthesiológiai és Intenzív Terápiás Intézet; PTE, ÁOK, Sebészeti Oktató és Kutató Intézet

Cím (magyar)

A posztkondicionálás hatása a jelátviteli útvonalak aktivitására különböző szövetekben hasi aorta műtétet követő reperfúzió során

Cím (angol)

Effect of post-conditioning on the activation state of signalling pathways in different tissues during reperfusion after abdominal operation

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

postconditioning, tissue protection, intracellular signalling pathways

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Az elmúlt időszak intenzíven kutatott területe az ischémiás posztkondicionálás, amely során a hosszabb ischaemiát követő reperfúziót intermittáló ischaemiás szakaszokkal vezetjük be. Számos tanulmány és kísérleti adat ismert, hogy a szívizom ischaemia-reperfúziós károsodását a posztkondicionálás jelentős mértékben csökkenti. A hasi aortát altatásban végzett műtét során leszorítottuk a veseartériák eredése alatt 1 órára, majd a reperfúzió elején 4 x 15 s-os aorta leszorításokkal és felengedéssel posztkondicionálást végeztünk, melyet 120 perces reperfúzió követett (n=6). Kontrollként részben egészséges, kezelés nélküli állatokat használtunk (n=3), illetve posztkondicionálás nélkül szorítottuk le az aortát 1 órára, amit ugyancsak 120 perces reperfúzió követett (n=6). Az állatokból a szívet a májat, a tüdőt és vesét a kísérletet követően azonnal -180°C-on lefagyasztottuk, és a biokémiai mérések végzéséig -80°C-on tároltuk. Méréseink valamennyi szövetmintából magukban foglalták a lipid peroxidáció és fehérjeoxidáció meghatározását, valamint Western blot analízis segítségével a jelátviteli utak közül a PI3-kináz/Akt, ERK1/2, p38-MAPK, JNK, valamint az apoptotikus útvonalak aktiválódásának vizsgálatát. Kimutattuk, hogy a különböző szervekben a posztkondicionálás jelentősen csökkenti a reperfúzió alatt az oxidatív károsodások mértékét, melyet mind a lipid peroxidáció, mind a fehérje oxidáció aktivitásának csökkenése jelzett. A jelátviteli útvonalak közül a posztkondicionálás szignifikánsan növelte mind az Akt-1, mind az ERK 1/2 védelmi út aktivációját. Kísérleti eredményeink hozzájárulhatnak a reperfúziós károsodások pontosabb megértéséhez, melynek révén újabb terápiás lehetőségek nyílhatnak meg a reperfúziós károsodások szelektívebb csökkentésére. OTKA K-67731, OTKA T-048851,ETT 168/2006

Absztrakt (angol)

Ischemic post-conditioning became one of the most investigated methods, in which reperfusion following a longer ischemic period is repeatedly mechanically interrupted for short periods of time. Several studies and experimental data show that post-conditioning protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury. After infrarenal strangulation of the aorta of Wistar rats, the application of post-conditioning was used, and oxidative damage (lipid peroxidation and protein oxidation) and different signal transduction pathways were assessed from heart, liver, lung and kidney of the animals. Abdominal aorta of anesthetized animals was strangulated below the kidney arteries for 1 hour, and at the beginning of a 120min reperfusion period, 4 times repeated intermittent 15s transient ischemia was applied to achieve post-conditioning (n=6). Healthy, untreated animals (n=3) were used as negative controls and animals with 1 hour ischemia and 120 min reperfusion without post-conditioning were used as positive controls (n=6). At the end of the experiment, heart, liver, lung and kidneys of the animals were freeze clamped at -180°C, and stored at -80°C until the biochemical processing. From all tissues, we determined lipid peroxidation (TBARS content) and protein oxidation as well as activation of PI3-kinase/Akt, ERK1/2, p38-MAPK, JNK and induction of apoptosis by using Western Blot technique. According to our findings, post-conditioning significantly decreased the oxidative damage demonstrated by reduced lipid peroxidation and protein oxidation during the reperfusion phase. Furthermore, ischemic post-conditioning significantly increased phosphorylation state of the cytoprotective Akt and ERK1/2 pathways. These findings further our understanding of reperfusion injury, and may provide new therapeutic approach for selectively decreasing reperfusion injury. OTKA K-67731, OTKA T-048851,ETT 168/2006