

MSZKT
Konferenciakiadvány

**Szabadgyökös reakciók klinikai
vonatkozásai**



2018.



**Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság
Semmelweis Egyetem Népegészségtani Intézete
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar
Magyar Természettudományi Társulat Tudománytörténeti Szakosztálya,
MTA Művelődéstörténeti Osztályközi Bizottság Élettudományok-története
Munkabizottsága
MTA Debreceni Akadémiai Bizottság
MOT Fogászattörténeti Köre
közös rendezvénye**

**Szabadgyökös reakciók klinikai vonatkozásai
című konferenciája**

2018. október 9.

**Semmelweis Egyetem NET konferenciaterem
(1089. Budapest, Nagyváradi tér 4. 21. em.)**

A konferencia szervezői:

Prof. Dr. Blázovics Anna, Prof. Dr. Balla József, Prof. Dr. Forrai Judit

**Szerkesztette: Prof. Dr. Blázovics Anna D.Sc.
a MSZKT elnöke**

ISBN 978-615-00-2805-7

Program

Regisztráció 9:00-10:00

Köszöntők 10:00-10:20

Blázovics Anna, Balla József, Forrai Judit

Üléselnökök: Forrai Judit - Cseh Károly

10:20

Forrai Judit

Mérföldkövek a klinikai kutatások tudománytörténetéből

Semmelweis Egyetem, Orvostörténeti Önálló Tanszéki Csoport

10:40

Gyóry Hedvig

**Szív és érrendszeri betegségek az ókori Egyiptomban
múmiavizsgálatok és írásos emlékek alapján**

Szépművészeti Múzeum

11:00

Cseh Károly

**Szabad gyökök és mikroRNS-ek kölcsönhatásai szív-érrendszeri,
daganatos betegségekben és diabetes mellitusban**

Semmelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet

11:20

Hagymási Krisztina

Idült májbetegségek progressziójának nem invazív kimutatása

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika

Kávészünet 11:40 12:00

Üléselnökök: Balla József – Kaszaki József

12:00

Virág László

A PARiláció komplex szerepe az oxidatív stresszválaszban

Debreceni Egyetem, ÁOK, Orvosi Vegytani Intézet

12:20

Kappelmayer János

**A fertőzés okozta oxidatív stressz vizsgálata experimentálisan
létrehozott letális szepszis modellben**

Debreceni Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet

12:40

Balla József

Vaszkuláris mineralizációs folyamatok

Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet

13:00

Kaszaki József

Metán inhaláció kedvező hatásai hipoxia, intestinális ischaemia és ischaemia-reperfúzió kórképekben

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Sebészeti Műtéttani Intézet

Ebédszünet 13:20-14:00

MSZKT közgyűlés 13:40-14:00

Üléselnökök: Papp Zoltán - Nagy Péter

14:00

Bódi Beáta, Papp Zoltán

A titin fehérje oxidációjának kapcsolata a szívizomsejtek diasztolés funkciójával

Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék

14:20

Nagy Péter

Az oxigén és a membrán lipidkörnyezetének szerepe egy kísérleti rákellenes szer, az elisidepsin hatásmechanizmusában

Debreceni Egyetem, ÁOK, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

14:40

Pórszász Róbert

Nanorészecskék új funkciókkal

Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiái Intézet

15:00

Lekli István

Hemoxigenáz-1 szerepe a természetes hatóanyagok által kiváltott kardioprotekcióban

Debreceni Egyetem, GYTK, Gyógyszerhatástani Tanszék

Kávészünet 15:20-15:40

Üléselelők: Tósaki Árpád - Vereckeil András

15:40

Tósaki Árpád

Patomechanizmusok és szabad gyökök szerepe a kardiovaszkuláris rendszerben

Debreceni Egyetem, GYTK, Gyógyszerhatástani Tanszék

16:00

Tóth Attila

A mieloperoxidáz akut kardiális és vaszkuláris hatásai

Debreceni Egyetem, ÁOK, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék

16:20

Juhász Béla

Hypercholesterolaemia hatása a dyastolés szívfunkeióra és a PDE9 myocardialis expressziójára

Debreceni Egyetem, Farmakológiai Intézet

16:40

Vereckeil András

A szabadgyök-reakciók lehetséges szerepe a megőrzött ejectios frakciójú szívbetege kialakulásában prekursor állapotaiból

Semmelweis Egyetem, ÁOK, III. Belgyógyászati Klinika

17:00

Blázovics Anna

A szabadgyökös vizsgálati módszerek adaptálásának buktatói a klinikai gyakorlatban

Semmelweis Egyetem, GYTK, Farmakognóziái Intézet

Konferencia zárása 17:20

Blázovics Anna, Balla József, Forrai Judit

17:25-18:00

MSZKT közgyűlés ismételt összehívása

Mérföldkövek a klinikai kutatások tudománytörténetéből

Prof. Dr. Forrai Judit
Semmelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet
1089. Budapest, Nagyvárad tér 4.
email: forrai.judit@med.semmelweis-univ.hu

Jelen előadásban azt vizsgáljuk, az elmúlt ötszáz évben mi történt az élettudományokban, hogy közelebb kerüljünk a szervezet működésének megismeréséhez. Paracelsustól kezdve széles kitekintést végzünk a különböző elméletek, kísérletek, technikai felszerelések, laboratóriumi vizsgálatok területén. Bemutatjuk az oktatás feltételeit, valamint a nemzetközi tudományos hálózatépítést és elismertséget ezen a területen. Az élettudományok történetének ez is egy olyan fejezete, amely megmutatja az egyetemes gondolkodás módszerét ezen a szakterületen is.

Kulcsszavak: tudománytörténet, felfedezések, vizsgálatok, módszerek

Milestones from the history of clinical research

In this lecture, we have investigated what has been happening in life sciences over the past five hundred years to get closer to know how the body works. From Paracelsus, we take a broad look at different theories, experiments, technical equipment, laboratory tests. We present the conditions of education and international scientific networking and recognition in this field. This is also a chapter in the history of life sciences that shows the method of universal thinking in this field as well.

Keywords: history of science, discoveries, studies, methods

Szív- és érrendszeri betegségek az ókori Egyiptomban múmياvizsgálatok és írásos emlékek alapján

Dr. Gyóry Hedvig Ph.D.
Szépművészeti Múzeum
1146 Budapest, Dózsa György út 41.
email: hedvig.gyory@szepmuveszeti.hu

Az ókori Egyiptom fejlett orvosi ismereteiről volt híres a korabeli világban, sőt a görög tudósok is Egyiptomba mentek ismereteik bővítésére. Már a Kr.e. 2. évezred közepe táján lejegyeztek két olyan szöveget is, melyek a testben végbemenő változásokat egységként kezelték, és a különböző szervek között egy szabályos rendszert alkotó hálózatot képzeltek el az Ebers és berlini papirusz traktátusaiban. A receptek között több foglalkozik a keringési szervek kezelésével különböző, főképp növényi anyagokból előállított orvosságok révén. A múmياvizsgálatok pedig sok esetben kimutatták, milyen egészségi állapotban éltek, többek között azt is, mely keringési betegségekben szenvedtek.

Kulcsszavak: keringési rendszer, ókori Egyiptom, múmia, orvosi papirusz, gyógyszerhatások

Heart and vascular diseases in ancient Egypt according mummy studies and written sources

Ancient Egypt was famous of its medical knowledge in those time, moreover Greek scientists visited Egypt to develop their scientific interest. We know two anatomical discourses (pEbers, pBerlin) already from the middle of the 2. Millennium BC where the changes in the body were treated as a unit, and thought to have a regular network joining the various organs. Among the recipes, there are several treatments to use for the diseases and alterations of the circulatory organs. The medicines were produced mainly from vegetable materials. Mummy studies have often shown their health conditions, including which circulatory insufficiencies they suffered.

Keywords: circulatory system, ancient Egypt, mummy, medical papyri, drug effects

Szabad gyökök és mikroRNS-ek kölcsönhatásai szív-érrendszeri, daganatos betegségekben és diabetes mellitusban

Prof. Dr. Cseh Károly
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Népegészségtani Intézet
1089. Budapest, Nagyvárad tér 4.
email: csehkároly@gmail.com

A betegségek kialakulásában jelentős szerepet játszik a fehérjét nem kódoló RNS (ncRNS) szabályozás. A detektálható ncRNS-ek száma nagyobb, mint a fehérjéket kódoló mRNS-eké. Az RNS közvetítette génszabályozással kapcsolatos ismeretek az utóbbi évtizedben hatványozott mértékben bővültek. Az RNS génszabályozás egyik területe a mikroRNS (miR) szabályozás. A kisméretű, 18-25 nt hosszúságú miR-ek (adatbázisuk a miRBase, több mint 600 miR) génjeik 60%-át szabályozzák posttranszkripcionálisan. Jelen vannak a keringésben. Számos betegség patogenezisének fontos tényezői. A szabad gyökök szintén számos betegség oki tényezői, illetve mediátorai. A miR-ek expressziója és a szabadgyök-keletkezés kölcsönös szabályozó kapcsolatban van, a szabad gyökök befolyásolják számos mRNS expresszióját, illetve a miR-ek irányítják a szabad gyökök metabolizmusában szereplő enzimek funkcióját. Az előadás részletezi a szív-érrendszeri, daganatos betegségekben, 2 típusú cukorbetegségben a szabad gyökök és a miR szabályozás eddig feltárt kapcsolatait.

Kulcsszavak: microRNA regulation, ROS, cardiovascular diseases, cancer, 2DM

Reciprocal crosstalk between ROS and microRNA pathways in cardiovascular diseases, cancer and diabetes mellitus

Noncoding RNA (ncRNA) molecules play important role in the pathogenesis of many human diseases. Number of detectable ncRNAs is higher, than that of mRNAs. MicroRNA (miR) regulation is an important field of the RNA regulation. MiRs are small, stable 18~25 nt long, non-coding RNA molecules (more than 600, database miRBase), that regulate the expression of 60% of human genes at the post-transcriptional levels. MiRs are present in the circulation and may influence the function of many organs. Excessive ROS is either a cause or an important mediator of a number of pathologies. Growing evidences suggest reciprocal crosstalks between ROS signaling and miR pathways, resulting in diverse biological effects in numerous tissues. ROS may influence expression of different miRs, and conversely miRs can affect the metabolism of ROS. Current details of that complicated interplay will be presented concerning cardiovascular diseases, cancer and type 2 diabetes mellitus.

Key words: microRNA regulation, ROS, cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus

Idült májbetegségek progressziójának nem invazív kimutatása

Dr. Hagymási Krisztina Ph.D.

**Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.**

email: hagymasi.krisztina@med.semmelweis-univ.hu

A májat érő különböző károsító hatások miatt májelzsírosodás, necroinflammatio, illetve következményes kötőszövetes átépülés jön létre, amely májelégtelességhez, valamint a primer májrák kialakulásának fokozott kockázatához vezethet. A folyamatot sejtes kölcsönhatások, valamint növekedési faktorok, kemokinek és reaktív oxigén gyökök által közvetített paracrin stimulációk irányítják. Jelenleg az idült májbetegségek diagnosztikájának arany standardja a májbiopszia, amely invazív beavatkozás. A szövettani vizsgálat lehetővé teszi a kórisme felállítását, egyes betegségek kizárását, az elzsírosodás mértékének, a gyulladásos aktivitásnak, valamint a kötőszövetes átalakulás mértékének meghatározását. A májbiopszia korlátai miatt megnőtt az igény egyéb, nem invazív vizsgáló módszerek felismerése iránt, amelyek jól tükrözik a májelzsírosodás mértékét, illetve későbbiekben a betegségek progresszióját a kötőszövetes átépülést, megismételhetőek, költséghatékonyak és megbízhatóak. A különböző nem invazív, ultrahang alapú képalkotó módszerek (Fibroscan, shear wave elastography), illetve a vérből meghatározható paramétereket felhasználó érzékeny és fajlagos képletek és pontrendszerek világszerte a kutatások középpontjában állnak (pl., NAFLD zsírmáj pontszám, steatosis index, zsírmáj index, APRI, ELF-test, FIB-4). Különböző szabadgyökös paraméterek meghatározása, kombinálása egyéb nem invazív fibrosis paraméterekkel a májbetegségek progresszióját, illetve későbbiekben a terápiaváltás szükségességét, a májtranszplantáció időpontjának megválasztását jelezhetik, s alkalmazásukkal az invazív májbiopsziák száma csökkenthető.

Kulcsszavak: máj, steatosis, necroinflammatio, fibrosis, nem invazív, szabad gyökös reakciók

Non-invasive assessment of the progression of chronic liver diseases

Liver injuries with different etiologies can lead to steatosis, necroinflammation, and thereafter fibrosis, resulting in liver failure and increased risk of primary liver cancer formation. The process is guided by cell interactions, growth factors, chemokines, as well as reactive oxygen species by paracrin stimulation. Nowadays the gold standard of chronic liver disease diagnosis is the liver biopsy, which is an invasive method, helping the differential diagnosis, assessment of liver steatosis, necroinflammation and fibrosis. Because of the disadvantages of liver biopsy, there is an increasing need to find a non-invasive, reproducible, cost-effective, reliable parameter reflecting the liver steatosis and progression. There are many ongoing research with ultrasound-based imaging techniques (Fibroscan, shear wave elastography), and scores, and score systems using blood parameters (NAFLD fatty liver score, steatosis index, fatty liver index, APRI, ELF-test, FIB-4). Determination and combination of different free radical reaction parameters with each others and with routine laboratory parameters could help the detection of the progression of chronic liver disorders and necessity of therapy changing, timing of liver transplantation, decreasing the need of liver biopsies.

Key words: liver, steatosis, necroinflammation, fibrosis, non-invasive, free radical reactions

A PARiláció komplex szerepe az oxidatív stresszválaszban

Prof. Dr. Virág László
Debreceni Egyetem, ÁOK, Orvosi Vegytani Intézet
4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
email: lvirag@med.unideb.hu

Az oxidatív stressz főbb jellemzői közé tartozik a fehérjék fokozott oxidációja, a lipidperoxidáció és a DNS károsodása, mely sejtdiszfunkciót és sejthalált eredményez. A DNS törések hatására aktiválódik a sejtmagi poli-ADP-ribóz polimeráz-1 (PARP-1) enzim, mely NAD szubsztrátot használva ADP-ribózt állít elő, és az ebből készült polimerrel jelöli meg a DNS sérülés helyét. Míg enyhe DNS károsodás esetén ez a folyamat a DNS hibák javítását és a sejt túlélését jelenti, súlyos, javíthatatlan DNS károsodás esetén a PARP-1 túlzott aktivációja nekrotikus/nekroptotikus sejthalált eredményez. A PARilációs sejthalál fő jellemzői a mitokondriális diszfunkció, a sejtenergetika összeomlása és a plazmamembrán integritásának sérülése. A PARP1 farmakológiai gátlása és a PARP-1 genetikai „kiütése” jelentős védelmet kölcsönöz mind a PARiláció-függő sejthalállal, mind a súlyos szövetsérüléssel jellemzett kórképekkel szemben. Az utóbbi időben számos új mechanizmust is azonosítottunk, melyek jelentősen módosítják a sejtek érzékenységét az oxidatív stressz által kiváltott PARiláció függő sejthalállal szemben. E tényezők közül az előadásban részletesen bemutatjuk a prekondicionálás, a szubsztrátelérhetőség, a proliferációs státusz és a PARP-1 génexpresszió jelentőségét.

Köszönetnyilvánítás: A munkát a K112336 OTKA, GINOP-2.3.2-15-2016-00020 TUMORDNS és GINOP-2.3.2-15-2016-00048-STAY ALIVE" pályázatok támogatták.

Kulcsszavak: oxidative stress, cell death, poli-ADP-ribóz polimeráz

The role of PARylation complex in the oxidative stress response

Oxidative stress is characterized by protein oxidation, lipid peroxidation and DNA damage resulting in cell dysfunction and cell death. DNA breaks activate the nuclear enzyme poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) and activated PARP-1 uses NAD as substrate to mark DNA damage sites with NAD-derived poly(ADP-ribose) (PAR) polymers. While PARylation contributes to DNA repair and cell survival, severe DNA breakage causes overactivation of PARP-1 resulting in necrotic/necroptotic cell death. This cell death is accompanied by mitochondrial dysfunction, collapse of cellular energetics and disruption of plasma membrane. Pharmacological PARP inhibitors or the PARP-1 knockout phenotype confers remarkable protection from PAR-dependent cell death and has been demonstrated to provide therapeutic benefit in animal models of severe tissue injury. Recently we have determined novel factors affecting sensitivity of cells to PARylation-dependent cell death. These include preconditioned cellular state, availability of substrate, proliferation state and regulation of PARP-1 expression. How these novel modulatory mechanisms interfere with oxidative stress sensitivity with special regard to PARylation dependent cell death will be discussed in the talk.

Acknowledgement: This study was funded by the National Research, Development and Innovation Office grants OTKA K112336, GINOP-2.3.2-15-2016-00020 TUMORDNS", GINOP-2.3.2-15-2016-00048-STAY ALIVE"

Keywords: oxidative stress, cell death, poly(ADP-ribose) polymerase

A fertőzés okozta oxidatív stressz vizsgálata experimentálisan létrehozott letális szepszis modellben

Prof. Dr. Kappelmayer János
Debreceni Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet
4032, Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
email: kappelmayer@med.unideb.hu

A szepszis világszerte a vezető halálokok közé tartozik, amelynek patomechanizmusában fontos szerepet játszik az oxidatív stressz. Szepszisben a reaktív oxigén-szabadgyökök és a peroxinitrit fokozott termelése és felszabadulása a mitokondriumok oxidatív károsodásához vezet. A mitokondriális dysfunctio a szepszis korai szakaszában még reverzibilis lehet, de nagyfokú és tartós oxidatív károsodás esetén irreverzibilissé válhat. A szepszis-indukálta szervkárosodás hátterében legalább részben a mitokondriális dysfunctio eredményezte energiakrízis áll. A laktátkoncentráció emelkedése az oxidatív stressz nem specifikus markere, amely csak részben függ a hypoperfuziótól és a szöveti hypoxiától. A húgysav egy hatékony szabadgyök-scavenger, amelynek koncentrációja oxidatív stressz esetén szintén emelkedett lehet. Vizsgálataink során egy letális sertés szepszis modellt alkalmaztunk, amelyben a szepszis indukció élő *E. coli* intravénás beadásával történt. Célunk a fertőzés és a hypoxia indukálta változások kinetikájának meghatározása volt a klasszikus szepszis paraméterek és a szervkárosodás viszonylatában. Szepszis modellünkben az éretlen vörösvérsejt- és thrombocytá-alakok megjelenése, a thrombocytá mitokondrium membrán depolarizáció, valamint a húgysavkoncentráció emelkedése megelőzte a manifeszt szepszis kialakulását. A thrombocyták mitokondriumainak membránja már a szepszis korai szakaszában, jelentős szöveti hypoxia hiányában is depolarizálttá vált, ami arra utal, hogy szepszisben a mitokondriális dysfunctio hypoxia nélkül is kialakulhat. Sertésekben az oxidatív stressz hatására a húgysavkoncentráció korábban és lényegesen nagyobb mértékben emelkedett, mint a laktátkoncentráció, tehát ebben a modellben a húgysavszintet az oxidatív stressz érzékenyebb jelzőjének találtuk.

Kulcsszavak: szepszis, mitokondrium membrán depolarizáció, húgysav

Investigation of oxidative stress induced by infection in an experimentally lethal sepsis model

Sepsis is a leading cause of death worldwide and the oxidative stress plays a crucial role in the pathomechanism. The production of oxygen free radicals and peroxinitrite lead to a considerable damage of the mitochondria. In the early phase of sepsis this process is still reversible but during constant and intense damage it becomes irreversible. There is a significant organ damage in sepsis that is at least partly caused the mitochondrial dysfunction. The elevation in lactate concentration is a nonspecific sign of the oxidative stress that is only partly dependent on hypoperfusion and tissue hypoxia. Uric acid can be an effective free radical scavenger and its level may also be elevated during sepsis.

In our studies we utilized a lethal porcine sepsis model where we elicited sepsis induction by the intravenous injection of live *E. Coli*. Our aim was to analyze the kinetics of infection and

hypoxia in relation to classical sepsis markers and organ damage.

In our model, the development of manifest septic symptoms was preceded by the appearance of immature red blood cells and platelets, as well as the depolarization of platelet mitochondrial membrane and the elevation of uric acid level. The membrane of platelet mitochondria became depolarized already in the early phase of sepsis even in the absence of overt hypoxia that refers to the possibility that mitochondrial dysfunction may develop in the absence of considerable hypoxia. In this porcine model, the uric acid concentration became elevated early and surpassed the elevation of lactate, thus in our model it can be regarded as a sensitive marker of oxidative stress.

Keywords: sepsis, mitochondrial membrane depolarization, uric acid

Vaszkuláris mineralizációs folyamatok

Prof. Dr. Balla József
Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet
4032, Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
email: balla@belklinika.com

Áttekintésre kerül, vajon a hemoxigenáz-1, a vaszkuláris hem-katabolizmuson keresztül befolyásolja-e az érkalcifikációt és a simaizomsejtek oszteoblasztos átalakulását. Ismert, hogy a vaszkuláris hemoxigenáz-1 enzimaktivitása és a keletkezett végtermékek, mint mediátor molekulák (biliverdin, bilirubin, szénmonoxid) gátolják a reaktív oxigén, aktivált makrofágok, proinflammatorikus citokinek, aktivált D-vitaminok, glükóz okozta mineralizációt és a simaizomsejtek oszteoblasztos transzformációját. Ennek birtokában az előadásban áttekintjük, vajon a simaizomsejtek intracelluláris vasanyagcsereje miként szabályozza az érkalcifikációt és a sejtek oszteoblaszt fenotípusának kialakulását. Továbbá elemezzük, hogy az intracelluláris vasanyagcsere állapota és az intracelluláris H-ferritin a ferroxidáz aktivitása révén új terápiás célpontok lehetnek-e az erek meszesedésének kezelésében.

Kulcsszavak: érkalcifikáció, simaizomsejtek, oszteoblasztos átalakulását

Vascular mineralization processes

We give an overview whether products of heme catabolism alter vascular calcification and osteoblastic differentiation of smooth muscle cells in disease states. Catabolism of heme by heme oxygenase-1 in the vasculature attenuates vascular calcification induced by reactive oxygen, pro-inflammatory cytokines, activated vitamin D, and high glucose level in various disease states via generating biliverdin, bilirubin and carbon monoxide. The mechanism will be described how intracellular iron metabolism regulate vascular calcification and transition of human smooth muscle cells into osteoblast like cells.

Adjustment of intracellular iron metabolism and increase in ferroxidase activity of intracellular ferritin H-chain provide a novel tool for preventing vascular calcification.

Keywords: vascular calcification, smooth muscle cells, osteoblastic differentiation

Metán inhaláció kedvező hatásai hipoxia, intestinális ischaemia és ischaemia-reperfúzió kórképekben

Prof. Dr. Kaszaki József
Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Sebészeti Műtéttani Intézet
email:kaszaki.jozsef@med.u-szeged.hu

Az eddig inertnek vélt metán (CH₄) bioaktivitását és protektív hatását számos *in vitro* és *in vivo* végzett vizsgálat igazolja ischaemia/reperfúziós (I/R) modellekben. A normoxiás CH₄ (2.2%) - levegő keverék gyulladáscsökkentő szerepét igazolja, hogy I/R során képes a keletkező reaktív oxigén gyökök (reactive oxygen species, ROS) felszabadulásának és a polimorfonukleáris leukociták aktivációjának csökkentésére állatkísérletes modellekben. Patkányokban a CH₄ inhaláció a bél szerózális mikrocirkulációját és az *a. mesenterica superior* keringését egyaránt javította, ezáltal elősegítve a szövetek jobb oxigénellátását és a sejtek mitokondriális oxidatív foszforilációjának hatékonyabb működését. Szintén pozitívan befolyásolta a transzmukózális permeabilitás epitheliális komponensét, és az epithel réteg strukturális károsodásait. A CH₄ azonban nem csak a nyálkahártyában, de a bélcsatorna más rétegeiben is, így a bélidegrendszer plexusaiban is kifejti protektív hatását, kivédve a myentericus nitrerg neuronok kvantitatív változásait. Feltételezzük, hogy a kedvező hatások háttérben az állhat, hogy a CH₄ képes elősegíteni a ROS keletkezésében kulcsszerepet játszó enzim, a xantin-oxidoreduktáz xantin-dehidrogenáz izoformává történő átalakulását, és ezáltal csökkenti az enzim ROS termelő aktivitását. Mivel a CH₄ nem toxikus gáz, ismert mellékhatásokkal nem rendelkezik, így széleskörű protektív hatásai miatt, hatékony új terápiás gáz lehet.

Kulcsszavak: metán, reaktív oxigén gyökök, mikrokeringés, epitheliális permeabilitás, xantin oxidoreduktáz

Beneficial effects of methane inhalation on hypoxia, intestinal ischaemia and ischemia-reperfusion disorders

Recent studies have unambiguously confirmed methane (CH₄) bioactivity in various *in vitro* and *in vivo* experimental models of ischaemia/reperfusion (I/R). A normoxic CH₄ (2.2%) - air mixture have a rather potent anti-inflammatory effect in close correlation with a modulation of I/R-induced reactive oxygen species (ROS) generation and polymorphonuclear leukocyte activation in animal models. Additionally, in rats, CH₄ treatment improved both serosal microcirculation and superior mesenteric artery flow, which, in turn, delivers more oxygen to the cells and allows effective oxidative phosphorylation by mitochondria. It also influences effectively the epithelial component of transmucosal permeability and the early structural loss of the epithelial layer. CH₄ exerts its protective effects not only in the intestinal mucosa, but also in the plexi of the enteric nervous system by avoiding the decrease in the ratio of nitrergic myenteric neurons compared to the total neuronal number. In the background of these beneficial effects, we suggest that CH₄ may can inhibit the activity of xanthine oxidoreductase, one of the key enzymes behind the ROS production by shifting it to the xanthine dehydrogenase isoform. Since CH₄ is intrinsically non-toxic without any known side effects, thus based on its wide-ranging protective effects, it was proposed that CH₄ could be a new medical therapeutic gas. Keywords: methane, reactive oxygen species, microcirculation, epithelial permeability, xanthine oxidoreductase

A titin fehérje oxidációjának kapcsolata a szívizomsejtek diasztolés funkciójával

Bódi Beáta Ph.D. hallgató, Prof. Dr. Papp Zoltán
Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet,
Klinikai Fiziológiai Tanszék
4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.
email: pappz@med.unideb.hu

A születést követően a titin N2BA izoformája fokozatosan az N2B izoformára cserélődik, melynek hatására a szívizomsejtek passzív tenziója (F_{passive}) fokozódik. Ebben a tanulmányban arra kerestünk választ, hogy a titin izoformákat érintő oxidatív hatások (úgy mint a szulfhidril (SH)-csoportok oxidációja vagy a fehérjék karbonilációja) miként hatnak a fejlődő patkány szív bal kamrájából (LV) izolált szívizomsejtek F_{passive} értékeire. Továbbá, a fenti folyamatban a kisméretű hő sokkfehérjék (sHSPs, Hsp27 és α B-krisztallin) feltételezett protektív szerepét is vizsgálni kívántuk. Különböző korú patkányokból izolált, és permeabilizált LV szívizomsejteket in vitro körülmények között 2,2'-dithiodipyridine (DTDP) vagy Fenton reagens (vas(II), hidrogén peroxid (H_2O_2), aszkorbinsav) jelenlétében inkubáltuk annak érdekében, hogy az SH-csoportok oxidációját, vagy a fehérjék karbonilációját fokozzuk. A DTDP- vagy Fenton-kezelések után az F_{passive} nagyobb mértékben fokozódott 0- és 7-napos korban, mint 21-napos és felnőtt korban. Az SH-oxidáció, vagy a karboniláció mértéke mindkét titin izoforma esetén a szívizomsejtek korával fokozatosan csökkent. Továbbá, ezek a sajátosságok a szívizomsejtek fejlődésével fokozódó HSP27 és α B-krisztallin expressziós szintekkel is összefüggést mutattak. Eredményeink egy olyan titin-oxidációval szembeni protektív mechanizmus jelenlétét vetik fel, mely összefüggésben állhat a HSP27 és α B-krisztallin kifejeződésének mértékével a szívizomsejtek érése során.

Kulcsszavak: szívizomsejt, passzív tenzió, diasztolés funkció, titin izoformák, fehérje oxidáció

The relationship between titin oxidation and cardiomyocyte diastolic function

N2BA titin isoforms are switched for N2B titin isoforms leading to an increase in cardiomyocyte passive tension (F_{passive}) following birth. Here we attempted to reveal how titin isoform composition and oxidative insults (i.e. sulfhydryl (SH)-group oxidation or carbonylation) influence F_{passive} of left ventricular (LV) cardiomyocytes during rat heart development. Moreover, we also examined a hypothetical protective role for titin associated small heat shock proteins (sHSPs), Hsp27 and α B-crystallin in the above processes. Single, permeabilized LV cardiomyocytes (at various ages following birth) were exposed either to 2,2'-dithiodipyridine (DTDP) to provoke SH-oxidation or Fenton reaction reagents (iron(II), hydrogen peroxide (H_2O_2), ascorbic acid) to induce protein carbonylation of cardiomyocytes in vitro. DTDP or Fenton reagents increased F_{passive} in 0- and 7-day-old rats to relatively higher extents than in 21-day-old and adult animals. The degrees of SH-group oxidation or carbonylation declined with cardiomyocyte age to similar extents for both titin isoforms. Moreover, the above characteristics were mirrored by increasing levels of HSP27 and α B-crystallin expressions during cardiomyocyte development. Our data implicate a gradual build-up of a protective mechanism against titin oxidation through the upregulation of HSP27 and α B-crystallin expressions during postnatal cardiomyocyte development.

Keywords: cardiomyocyte, passive tension, diastolic function, titin isoforms, protein oxidation

Az oxigén és a membrán lipidkörnyezetének szerepe egy kísérleti rákellenes szer, az elisidepsin hatásmechanizmusában

Prof. Dr. Nagy Péter

Debreceni Egyetem, ÁOK, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

email: nagyp@med.unideb.hu

A daganatellenes szerek támadáspontjai olyan molekulák vagy folyamatok, amelyek normális működése a daganatsejt túlélésének és osztódásának feltétele. Mivel a sejtmembrán lipidkomponenseiben is daganatra specifikus változások játszódnak le, ezért, bár nehéz elhinni, a lipidmembrán is lehet daganatellenes szerek támadáspontja. A daganatra specifikus, membránban lejátszódó változások közös nevezője a sejtmembrán fluiditásának és mikrodomén szerkezetének megváltozása, amelyek elősegítik a túlélést segítő szignálokat, és gátolják az apoptózist kiváltó folyamatokat.

Kísérleteinkben egy tengeri puhatestűből izolált depsipeptid, az elisidepsin hatásmechanizmusát vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy az elisidepsin a sejtmembrán lipidutaj komponenséhez kötődik, és így vált ki membránpermeabilizáción keresztül sejthalált. Irodalmi adatok alapján az elisidepsin molekuláris támadáspontja a hidroxilált lipidek, melyek képződéséhez az oxigén dependens zsírsav 2-hidroxiláz (FA2H) enzim szükséges. Daganatsejtek hipoxiás körülmények között történő tenyésztésével bebizonyítottuk, hogy azon daganatsejtekben, ahol a FA2H expresszió relatíve alacsony, hipoxiás körülmények között rezisztenssé válnak az elisidepsinre, míg a magas FA2H expresszióval rendelkező sejtek elisidepsin szenzitívek maradtak. Eredményeink és az irodalmi adatok rámutatnak, hogy a sejtmembrán lipid alkotórészei is lehetnek daganatképződést gátló, kemoterápiás szerek vagy más citosztatikumok hatását elősegítő gyógyszerek támadáspontjai.

Kulcsszavak: membrán lipidkörnyezet, hidroxilált lipidek, elisidepsin

The role of oxygen and the membrane lipid environment in the mechanism of action of elisidepsin, an experimental anti-cancer drug

Anti-cancer drugs typically target molecules or processes whose normal functioning is required for the survival and proliferation of cancer cells. However unbelievable it is the lipid membrane can also be the target of anti-cancer drugs due to cancer-specific changes in lipid metabolism. The common denominator in these cancer-specific changes in the cell membrane is alteration in the fluidity and microdomain domain structure of the membrane leading to inhibition of apoptosis and promotion of pro-survival signals.

In our experiments we examined the mechanism of action of elisidepsin, a depsipeptide isolated from a sea mollusk. We showed that elisidepsin binds to the lipid raft component of the cell membrane and thereby induces cell death due to membrane permeabilization. According to literature data the molecular target of elisidepsin is hydroxylated lipids whose synthesis is carried out by the oxygen-dependent fatty acid 2-hydroxylase (FA2H). We showed by hypoxic culturing that cancer cells with a relatively low expression of FA2H become resistant to elisidepsin in hypoxia, while high expressers of FA2H retain their sensitivity to the drug even in hypoxic conditions. Our results and literature data imply that the lipid components of the cell membrane can also be the target of anti-cancer drugs, cancer preventing agents or molecules promoting the action of chemotherapeutic drugs.

Keywords: membrane lipid environment, hydroxylated lipids, elisidepsin

Nanorészecskék új funkciókkal

Dr. Pórszász Róbert Ph.D.

**Debreceni Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai
Intézet**

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

email: porszasz.robort@med.unideb.hu

A nanotechnológia napjaink egyik dinamikusan fejlődő tudománya, mely jelentős hatással van az orvostudomány fejlődésére. A nanomedicina hamarosan teljesen új megoldásokat hozhat a gyógyításban félig áteresztő nanomembránok, nanokagylók, mikroszkópikus biorobotok stb. formájában. Az ilyen fejlesztések honvédelmi, nemzetbiztonsági, stratégiai szempontból is jelentőséggel bírnak.

A daganatok terápiája (sugárterápia, kemoterápia, biológiai terápia) jelen pillanatban sem teljesen megoldott. Számos területen ezekkel a módszerekkel jelentős eredmények születtek, azonban nanorészecskék alkalmazásával új kezelési lehetőségek nyílnak meg, melyekben az innovációnak alapvető jelentősége van. Jellemzően a terápiás ablak igen kicsi a sugár- vagy kemoterápia esetében, melyet fém/fémoxid nanorészecskék segítségével tágíthatunk, így dózissökkentést és az ép sejtek károsodási lehetőségének csökkentését érhetjük el.

Elképzelésünk és vizsgálataink szerint a fotonbesugárzás hatását nanorészecskékkel (radioenhancer) és egyéb anyagokkal (radiosenzitizer) a célszövetbe juttatást követően jelentős mértékben fokozni lehet, mely során szabad gyökök is keletkeznek és így a terápiás ablak tágítható.

Kulcsszavak: nanomedicina, foton besugárzás, fém(oxid) nanorészecske, radioterápia

Nanoparticles with new functions

Nanotechnology is one of today's dynamically developing sciences, which has a significant impact on the development of medicine. Nanomedicine can soon bring completely new solutions to the medical interventions in the form of semi-permeable nanomembranes, nano-shells, microscopic biorobots, etc. Such developments are of national defense, national security, and strategic importance as well.

Cancer therapy (radiotherapy, chemotherapy, biological therapy) is not completely solved at this moment. Many of these methods have produced significant results in various areas, but nanoparticles provide new treatment options where innovation is of fundamental importance. Typically, the therapeutic window is very small for radiotherapy or chemotherapy, which can be expanded by metal / metal oxide nanoparticles, thus achieving dose reduction and reducing the potential for cellular damage.

According to our concept and studies, the effect of photon irradiation with nanoparticles (radioenhancer) and other substances (radiosensitizer) can be significantly enhanced after delivery to the target tissues, during which free radicals can be generated and the therapeutic window can be expanded.

Keywords: nanomedicine, photon beam irradiation, metal(oxide) nanoparticles, radiotherapy

Hemoxigenáz-1 szerepe a természetes hatóanyagok által kiváltott kardioprotekcióban

Dr. Lekli István Ph.D.

Debreceni Egyetem, GYTK, Gyógyszerhatástani Tanszék

4032-Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

email: lekli.istvan@pharm.unideb.hu

Az elmúlt évek/évtizedek során a hemoxigenáz-1 (HO-1)/CO rendszer modulálásának kardioprotektív hatásairól több tanulmány is beszámolt. Vizsgálataink során arra a kérdésre kerestük a választ, hogy növényi/természetes eredetű hatóanyagok kardiovaszkuláris hatásaiban, milyen szerepet játszik a HO-1 modulációja.

Vizsgálatainkban meggy-maggal, illetve nyers és fekete fokhagyma kivonatokkal kezeltük az állatokat és a szívüket ischaemia/reperfúzinak vetettük alá. Eredményeink alapján ezek a természetes eredetű preparátumok védik a szívet az ischaemia/reperfúzió indukálta károsodásokkal szemben és ezen hatások hátterében részben a HO-1 indukciója áll.

Ezt követően különböző dózisu béta-karotin-kezelés hatásait vizsgáltuk ischaemia/reperfúzióban normál és diabéteszes állatmodellen. Eredményeink alapján a magas dózisban adott béta-karotin-kezelés hatására jelentős mértékben emelkedett a HO-1 szintje, azonban az alacsony dózisban tapasztalt kardioprotektív hatás elmaradt. Feltételezésünk szerint ebben az esetben a béta-karotin prooxidáns hatása érvényesült.

Összességében elmondható, hogy a vizsgált természetes anyagok protektív hatásában fontos szerepet játszik a HO-1 indukció, azonban olyan esetekben, amikor az alkalmazott vegyületeknek anti- és prooxidáns hatása is van, mindképpen nagy figyelmet kell fordítani a megfelelő dózis megválasztására.

Támogatás: NKFIH (OTKA) K-124719, NKFIH-GINOP-2.3.2-15-2016-00043, ÚNKP-17-4-III-DE-219

Kulcsszavak: hemoxigenáz-1, kardioprotekció,

The role of heme oxygenase-1 in cardioprotection induced by natural-agent substances

During the past decades a growing number of studies found that modulation of heme oxygenase-1(HO-1)/CO system leads to cardioprotection. In our experiments we aimed to study the role of HO-1 modulation in the cardiovascular effects of different natural/plant originated compounds. We have treated the animals with sour cherry seed extract and raw or black garlic. After that isolated hearts were undertaken to ischemia/reperfusion. Our results indicated the protective effects of these natural compounds against ischemia/reperfusion-induced injury, and as an underlying mechanism, at least in part, induction of HO-1 was identified.

In other experiments we have investigated the effects of low and high dose of beta-carotene on ischemia/reperfusion induced injury in the presence or absence of diabetes. Our results showed that high-dose treatment resulted in elevated level of HO-1 protein; however, the protective effect observed in low-dose treated group was lost. We hypothesized that under these circumstances the prooxidant property of beta-carotene dominates.

Taken together, induction of HO-1 enzyme plays an important role in the protective property of different natural compounds/preparations; however, if the molecule possesses both pro and antioxidant function a special attention have to be paid to the proper dose selection.

Support: NKFIH (OTKA) K-124719, NKFIH-GINOP-2.3.2-15-2016-00043, ÚNKP-17-4-III-DE-219

Keywords: heme oxygenase, cardioprotection

Patomechanizmusok és szabad gyökök szerepe a kardiovaszkuláris rendszerben

Prof. Dr. Tótsaki Árpád
Debreceni Egyetem, GYTK, Gyógyszerhatástani Tanszék
4032-Debrecen, Nagyerdei krt.98.

Az adott évtizedek kihívásainak megfelelően mindig van egy fő kutatási „divatos” irány az élettudományok területén. A kardiovaszkuláris terület időrendi kihívásai az alábbiak szerint is felosztható: 1940-1965: katekolaminok és béta-receptor-blokkolók, necrosis; 1965-1985: kalcium- és kalciumcsatorna-blokkolók; 1970-1985: prosztaglandinok és szabad gyökök, 1990-2005: genetika, őssejtek, szabad gyökök, nitrogén monoxid, szénmonoxid, kénhidrogén, pre- és poszt kondicionálás, apoptózis; 1990-2005: genetika, génexpressziós változások, apoptosis; 2005: biológiai készítmények, nanotechnológia alkalmazása és kutatási irányvonala. A szabad gyök és antioxidáns kutatások csúcspontja a kardiovaszkuláris területen főképp 1985 és 2005 közötti időszakra tehető. Természetesen, az időrendi felosztás kategóriái egymással jelentős átfedést mutatnak, s a kutatási intenzitása változik az adott területeken az évtizedek folyamán. A jelen absztrakt, illetve előadás a fentebb említett irányvonalak némelyikéről nyújt egy-egy rövid megemlítést. Az előadás bepillantást kíván nyújtani a kalcium, a szabad gyökök, a génexpressziós változások és a szénmonoxid szerepéről állatkísérletes szívmunkatásaink során, az ischaemia/reperfúzió-indukálta károsodások következményeiről, s azok esetleges kezelési lehetőségeiről a farmakológia szemszögéből. Kutatócsoportunk fókuszpontjában az elmúlt időszakban a hemoxigenáz-1(HO-1)/szénmonoxid(CO) rendszer ischaemia/reperfúzióban (I/R) betöltött szerepe állt. Amíg a HO-1 indukcióját széleskörűen tanulmányozták, és tanulmányozzák a géntranszkripció szintjén, addig fiziológiai funkciója a reperfúzió indukálta arrhythmia mechanizmusában és szabályozásában nem tisztázott. Próbáltunk közvetlenebb bizonyítékokat szerezni a HO-1/CO rendszer szerepéről, a reperfúzió indukálta kamrai fibrilláció kialakulásának megelőzésében. Célunk továbbá a HO-1/CO rendszer lehetséges szerepének vizsgálata az I/R-indukálta mitokondriális károsodások kivédésében, hiszen a mitokondriumok funkciójának megőrzése alapvető fontosságú a szövetek túlélésében. Tanulmányoztuk, hogy a HO-1/CO rendszer indukciója milyen hatásokkal lehet a mitokondriális fehérjék expressziójára. Vizsgáltuk az I/R hatására bekövetkező különböző autofágias fehérjék szintjében fellépő változásokat, továbbá a HO-1/CO rendszer és az autofágias folyamatok kapcsolatát fibrilláló és nem-fibrilláló szívszövetben. Tanulmányoztuk azt is, hogy kamrai fibrilláció során, hogyan változnak a különböző autofágias folyamatok, valamint ezek, miként korrelálhatnak az apoptotikus folyamatokkal.

Támogatás: NKFIH (OTKA) K-124719, NKFIH-GINOP-2.3.2-15-2016-00043

Kulcsszavak: iszkémiareperfúzió, hirtelen szívhalál, hemoxigenáz, szabad gyökök, génexpresszió

Pathomechanisms and free radicals in the cardiovascular system

Over the past decades, decade by decade, hot topics of basic cardiovascular sciences have been continuously changed. Thus, the leading interest focused on catecholamines, beta receptor blockers and necrosis in the period of 1940 to 1965. This period was followed by the investigation of calcium and calcium channel blockers in the 1970s and 1980s, and then, the scientific interest included prostaglandin, free radical and flavonoid studies in the cardiovascular system in the 1970s and 1990s. During the next decades (from 1990 to nowadays), major subjects of science direction focused on the role of flavonoids, natural products,

pre- and postconditioning, apoptosis, autophagy, and gene expression and repression in the myocardium. Recently, molecular biology studies and their final outcomes have been implicated in patient care, nanotechnology, and connected with drug developments and formulation. The scientific research intensity of the aforementioned themes is changed during the past 70 years, and the present summary gives a brief overview about these subjects emphasizing the role of calcium, free radicals, and heme oxygenase (HO) gene expression in ischemic reperfused myocardium. In addition, this presentation includes the importance of HO and carbon monoxide (CO) in ischemic/reperfused myocardium in connection with the sudden cardiac death caused by ventricular fibrillation under experimental conditions. This review also summarizes the possible pharmacological therapies and the role of apoptosis and autophagy in the prevention of sudden cardiac death caused by heart failure and ventricular fibrillation.

Key words: ischemia/reperfusion, sudden cardiac death, heme oxygenase, free radicals, gene expression.

Supports: NKFIH (OTKA) K-124719, NKFIH-GINOP-2.3.2-15-2016-00043

A mieloperoxidáz akut kardiális és vaszkuláris hatásai

Prof. Dr. Tóth Attila

**Debreceni Egyetem, ÁOK, Kardiológiai Intézet, Klinikai
Fiziológiai Tanszék**

4032, Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22.

email: atitoth@med.unideb.hu

A mieloperoxidáz aktív centruma aktivációt követően a szervezeten belül előforduló legnagyobb redoxi potenciállal rendelkező csoportja. Alapvetően peroxidációs és klorinációs folyamatokat katalizál. Tanulmányainkban a mieloperoxidáz hatásait vizsgáltuk szívizmon és vaszkuláris preparátumokon. Eredményeink szerint a mieloperoxidáz-kezelés jelentősen csökkenti a szívizomsejtek erőgenerálását, növeli a passzív feszülésüket és csökkenti Ca^{2+} -érzékenységüket. Vaszkuláris preparátumokon a mieloperoxidáz alapvetően vazokonstriktív hatással volt, azonban ez a hatás vazodilatációvá konvertálódott a fiziológiás metionin jelenlétében. Összefoglalva, a mieloperoxidáz rendszer aktivációja jelentős kardiovaszkuláris hatásokkal járhat, nem csak az arterioszklerózis, de a kontraktilitás tekintetében is.

Kulcsszavak: mieloperoxidáz, szívizomsejt, kontraktilitás, artéria átmérő, vazokonstriktáció, vazodilatáció

Acute cardiac and vascular effects of myeloperoxidase

The active centrum of the myeloperoxidase has the highest redox potential in the human body upon its activation. The activated myeloperoxidase can catalyse peroxidation and chlorination. Here we report the effects of myeloperoxidase on cardiac and vascular contractility in isolated cellular preparations and isolated arteries. Myeloperoxidase treatment significantly reduced force generation, increased the passive tension and decreased of the Ca^{2+} sensitivity of the contractile system in isolated human cardiomyocytes. Myeloperoxidase treatment resulted in vasoconstriction in isolated arteries. However, this vasoconstriction was converted to vasodilation in the presence of physiological concentrations of methionine.

In summary, the activation of the myeloperoxidase evoked significant acute cardiovascular effects, which may complement its effects on the atherosclerosis.

Keywords: myeloperoxidase, cardiomyocyte, contractility, arteriolar diameter, vasoconstriction, vasodilation

Hypercholesterolaemia hatása a diasztolés szívfunkcióra és a PDE9 myocardialis expressziójára

Dr. Juhász Béla

**Debreceni Egyetem, Farmakológiai Intézet
4032, Debrecen, Nagyerdei krt. 98.**

email: juhasz.bela@med.unideb.hu

Bevezetés: A szív mikrovaszkuláris károsodásai és a nitrogén-monoxid (NO) – ciklikus guanozin-mono foszfát (cGMP) jelátviteli út zavarai diasztolés diszfunkcióhoz vezetnek, mely a diasztolés szívelégtelenség előfutára. Újabb eredmények a foszfodiészteráz enzim (PDE) 9A altípusának szerepét hangsúlyozzák a patobiokémiai folyamatok hátterében. A tanulmány célja diasztolés diszfunkcióban szenvedő nyúl modelljének létrehozása, valamint a PDE9A enzim expressziójának vizsgálata.

Anyagok és módszerek: A vaszkuláris károsodást és a diasztolés diszfunkciót atherogén (1% koleszterin + 1% triglicerid) étrenddel váltottuk ki (HC csoport). A kontrollállatokhoz viszonyítva vizsgáltuk a morfológiai paraméterek változását, 2D, Doppler és strain echocardiográfiával monitoroztuk a szívfunkciókat. Vénás vérből meghatároztuk a betegség biomarkereit. Vaszkuláris válaszkészség módszerrel vizsgáltuk az endothelfüggő vazorelaxációt, szövettani festésekkel az interstitialis fibrózis és az atherosclerosis mértékét, valamint meghatároztuk a bal kamrai PDE9A expressziót és a cGMP szinteket.

Eredmények: A végpontban egyértelmű diasztolés diszfunkció volt kimutatható a HC csoportban (bal pitvari area, E/A és e'/a', decelerációs idő, IVRT, E/e' változása). A szisztolés funkció (ejekciós frakció, EF) megtartott volt, de a rostok tömörödése (Global Longitudinal Strain (GLS)) csökkent. Koncentrikus hipertrofiát és az interstitialis fibrózist igazoltunk. Az aorta lumene beszűkült, a bal kamrai kiáramlás (LVOT) nyomása és sebességgradiense megnőtt. A kontrollállatokhoz képest az endothelfüggő vazorelaxáció szignifikáns romlása volt tapasztalható. A bal kamrában a PDE9A expressziója szignifikánsan megnövekedett a kontrollcsoporthoz képest. **Következtetés:** Az atherogén diéta diasztolés diszfunkciót okoz a PDE9A enzim upregulációja mellett, nyúlmodellen.

Kulcsszavak: hypercholesterolaemia, diasztolés szívfunkció, PDE9

Effects of hypercholesterolaemia on diastolic dysfunction focusing on PDE9 expression

Introduction and Aims: Microvascular dysfunction and diminishment of cardiac NO – PKG pathway leads to diastolic dysfunction, which is the precursor of heart failure, especially the subtype with preserved ejection fraction (HFpEF). Recent evidence suggests the role of phosphodiesterase 9A (PDE9A) behind pathological changes. Our study was aimed to generate and characterize a rabbit model that shows signs of diastolic dysfunction, as a result of atherogenic (HC) diet, and examine whether cardiac PDE9A levels are associated with disease pathology.

Methods and Results: After recording baseline data, animals were divided into Control and HC groups. Signs of diastolic dysfunction, with maintained EF were shown by 2D-, Doppler and strain echocardiography in HC animals at week 16. Concentric hypertrophy and interstitial fibrosis were proven by specific stains. Endothelial function was significantly diminished when compared to controls, along with marked reduction in the aortic lumen, and increased LVOT pressures. Serum biomarkers and cardiac cGMP levels were also measured. Notably, a two-fold increase was shown in myocardial PDE9A levels in HC animals compared to controls. **Conclusions:** The rabbit model presented here exerts significant diastolic dysfunction, with the upregulation of PDE9A, shown by the first time in atherosclerotic conditions. Accordingly, this animal model may have value in investigating disease pathology and novel drug candidates. **Keywords:** hypercholesterolaemia, diastolic dysfunction, PDE9

**A szabadgyök-reakciók lehetséges szerepe a megőrzött ejectios
frakciójú szívbetegegek kialakulásában prekursor állapotokból**
Dr. Vereckei András Ph.D.

Semmelweis Egyetem, ÁOK, III. Belgyógyászati Klinika
1125 Budapest, Kútvolgyi út 4

email:vereckei.andras@med.semmelweis-univ.hu

A megőrzött ejectios frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) leggyakoribb prekursor állapota a hipertónia. A hipertóniás szívbetegegek HFpEF-be történő átmenetében szerepe lehet a bal kamra (BK) hypertrophiának, bal kamrai diastolésdysfunctionnak, pitvari dysfunctionnak és a HFpEFpathogenesisében felmerült az oxidatív stressz, gyulladás lehetősége is. Módszerek: ≥ 60 éves, 18 kontroll és 94 normális EF-jú hipertóniás (HT) beteget vizsgáltunk. Mindnél részletes echocardiographia és vérből labor meghatározások történtek: oxidatív stressz [protein karboniláció (PK), tetrahydrobiopterin (BH₄)], gyulladásos [C-reaktív protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis faktor- α (TNF- α)], alvadási [fibrinogen (FIB), plasminogenaktivátor inhibitor-I (PAI-I), von Willebrand faktor (vWF)], neuroendokrinaktiváció [chromogranin A (cGA), B típusú natriureticuspeptid (BNP)] paraméterek. Eredmények: 38/94(40%) HT betegben nem találtunk diastolésdysfúnciót (HTDD- csoport), 56/94(60%) betegben enyhe diastolésdysfúnció (HTDD+ csoport) volt. A PK, BH₄,TNF- α , PAI-I és BNP szintek mindkét betegcsoportban, a CRP, cGA szintek a HTDD+ csoportban szignifikánsan nőttek a kontrollhoz képest. Más labor paraméterekben nem volt szignifikáns különbség a csoportok között. Csökkent pitvari és longitudinális BK systolés és diastolésmyocardialis deformáció (strain és strainrate) értékeket találtunk mindkét betegcsoportban a kontrollhoz képest. A követésnél 19 beteg BK diastolésfúnciója romlott, ezekben a követés során mért PK és IL-6 szintek szignifikánsan magasabbak voltak saját alap és azoknak a betegeknek a PK és IL-6 értékeihez viszonyítva, akiknek BK diastolés fúnciója a követés során nem romlott. Az oxidatív stressz, gyulladás, BNP és PAI-I szintek inverz korrelációt mutattak a BK systolés, diastolés és pitvari fúncióval. Következtetések: A HFPEF leggyakoribb prekursor állapotának tekinthető normális EF-jú HT betegekben az oxidatív stressznek, gyulladásnak primer kóros szerepe lehetséges a BK systolés, diastolés és a pitvari dysfúncióban, amelyek a hipertóniás szívbetegegek HFPEF-be történő átmenetének fontos meghatározó tényezők.

Kulcsszavak: szívelégtelenség, oxidatív stressz, gyulladás, hipertónia

**The potentialrole of free radicalreactions in the transition to heart failure with
preserved ejection fraction from its precursor conditions**

The most common precursor condition of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is hypertension. Left ventricular (LV) hypertrophy, LV diastolic dysfunction and atrial dysfunction might have a role in the transition of hypertensive heart disease to HFpEF and oxidative stress, inflammation might be important pathogenetic factors of HFpEF. Methods: Results from ≥ 60 -year-old 112 patients (18 controls and 94 patients with HT) with normal ejection fraction (EF) are presented. All subjects underwent detailed echocardiography. Determination of (1) oxidative stress [protein carbonylation (PK), tetrahydrobiopterin (BH₄) levels], (2) inflammatory [measurement of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels], (3) coagulation [measurement of fibrinogen levels, plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) and von Willebrand factor] and (4) neuroendocrine parameters [chromogranin A (cGA) and B-type natriuretic peptide (BNP) levels] was carried

out from blood samples. Results: 38/94(40%) patients with HT had no diastolic dysfunction (HTDD- group), and 56/94(60%) patients had diastolic dysfunction (HTDD+ group). PK, BH₄, TNF- α PAI-I and BNP levels increased in both patient groups and CRP, cGA, increased in the HTDD+ group compared with control group. No between groups difference was found in other laboratory parameters. . Echocardiography revealed decreased atrial and longitudinal LV systolic and diastolic myocardial deformation (strain, strain rate) in both patient groups compared with controls. At follow-up examination the LV diastolic function deteriorated in 19 patients, in these patients the follow-up PK and IL-6 levels were significantly increased compared with their own baseline values and with the PK and IL-6 values of those patients whose LV diastolic function did not deteriorate during the follow-up. The degree of oxidative stress and inflammation, BNP and PAI-I levels correlated inversely with LV systolic and diastolic and atrial function. Conclusions: In patients with HT and normal EF, the most common precursor condition of HFpEF, oxidative stress and inflammation might have a primary pathogenetic role in LV systolic and diastolic and atrial dysfunction, which are important determinants of transition of hypertensive cardiomyopathy to HFpEF. Key words: heart failure, oxidative stress, inflammation, hypertension

A szabadgyökös vizsgálati módszerek adaptálásának buktatói a klinikai gyakorlatban

Prof. Dr. Blázovics Anna
Semmelweis Egyetem, Farmakognóziái Intézet,
1085 Budapest, Üllői út 26.
email: blazovics.anna@pharma.semmelweis-univ.hu

A szabadgyökös kutatások évtizedei alatt a klinikumban alkalmazható metodikai repertoár többször is robbanásszerű fejlődésen ment keresztül. A vizsgálati módszerek mégsem váltak a rutinlaboratóriumi panelek részeivé. Ennek oka többek között az, hogy több paraméter együttes vizsgálata alapján lehet csak eldönteni, hogy a változásokat a beteg kezelése és tápláltsági szintje milyen mértékben befolyásolja. További kérdéseket vet fel, hogy a nem várt eltérések, különösen a polimorbid betegek esetében vajon a módszereket zavaró gyógyszerek, táplálékból származó bioaktív anyagok vagy egyéb ismeretlen tényezők következménye. A körültekintő vizsgálatok jelentős anyagi teherrel járnak. Az előadás e problémákra kívánja felhívni a figyelmet.

Kulcsszavak: klinikai szabadgyökös kutatások, táplálkozási faktorok, gyógyszerhatások

Pitfalls of adapting free radical testing methods in clinical practice

During the decades of free radical research, the used methodical repertoire has repeatedly explosive evolved in the clinical practice. However, the methods did not become part of the routine laboratory panels. The reason is that, combination of multiple parameters are needed to study the extent of changes in the patient's treatment and nutritional status are affected.

Further questions are also raised whether the unexpected differences especially in the case of polymorbid patients are a consequence of drug interfere with methods, food-derived bioactive substances, or other unknown factors. The prudent investigations involve significant financial burdens. This presentation wants to draw attention to these issues.

Keywords: clinical free radical research, nutrition factors, drug effects