

# **Az aritmiák celluláris elektrofiziológiai mechanizmusa a sportolói szívben**

**Doktori (PhD) értekezés téziszüzet**

**Gazdag Péter**



**Témavezető: Dr. Nagy Norbert**

**Szegedi Tudományegyetem**

**Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet**

**Szeged**

**2021**

## **1. Bevezetés**

A testmozgás és az aktív sporttevékenység a leghatékonyabb stratégia a fittség javítására, mely nagymértékben csökkentheti a legtöbb szív- és érrendszeri megbetegedés kockázati tényezőit (beleértve a vér lipideket, vérnyomást, inzulinérzékenységet és a súlyt). A mérsékelt aerob aktivitás megbízhatóan összekapcsolható a szívkoszorúér-betegség (CHD) és halálozás alacsonyabb kockázatával, jelentős számú epidemiológiai vizsgálatban. Azonban, az erőteljes fizikai edzés és bizonyos szívbetegségek fokozott kockázata közötti kapcsolat (mint, amilyen a pitvarfibrilláció, kamrai fibrózis) viszont megnövelheti a hirtelen szívhalál kockázatát a versenysportolók körében. Szerencsére, az élsportolók körében nagyon ritka a hirtelen szívhalál, körülbelül 1:50000-1:100000 előfordulása van évente, azonban 2-4-szer gyakrabban fordul elő az életkor szerinti kontroll populációhoz képest. Általában fiatal, látszólag egészséges sportolókat érint, és jelentős érzelmi hatást gyakorol a sportolókra és a társadalomra. A hirtelen szívhalálesetek 3-6%-ának mögöttes oka továbbra sem tisztázott. A hipertrófiás kardiomiopathia, mely jelentős elektromos instabilitást okoz a sportolók szívében, intenzív fizikai tréning következményeként, továbbá a sportolók körében napi használatban lévő számos gyógyszer, tovább segíthetik az aritmiák kialakulását. Ezért számos kutatás kiemelt célja a sportolói hirtelen szívhalál (SCD) okainak alapos megértése.

## **2. A dolgozat célkitűzései**

(i) Munkánkban arra kerestük a választ, hogy az intenzív fizikai tréning során bekövetkező celluláris  $\text{Ca}^{2+}$ -homeosztázis változások okozhatnak-e fokozott aritmia hajlamot.

(ii) Továbbá megvizsgáltuk, hogy különféle gyakran használt gyógyszerek (NSAID) befolyásolhatják-e a káliumcsatornákat és súlyosbíthatják-e az aritmia érzékenységet.

## **3. Anyag és módszerek**

### **3.1. Tréning protokoll**

A patkányokat véletlenszerűen kontroll (n=18) és edzett csoportba (n=18) soroltuk az akklimatizációt követően. Az edzett csoport egy 12 hetes úszási edzésprotokollon esett át, hogy fiziológiás szívizom hipertrófiát váltsunk ki a korábban Radovits és munkatársai által leírtak szerint. Egy 150 literes víztartályt használtunk, amit 6 sávra osztottunk, melynek felülete 20x25 cm volt, mélysége pedig 45 cm sávonként, és 30-32°C-os csapvízzel töltöttük fel. A sávok méreteit úgy választottuk ki, hogy elkerüljük a patkányok falnak dőlését és a lebegésüket a vízfelszínén. Az úszási tréninget hetente 5 napon át hajtottuk végre. A patkányok alkalmazkodása érdekében, az úszás időtartamát minden második tréning napon 15 perccel növeltük a kiindulási első napi 15 perctől számítva, egészen addig, míg a maximális napi 200 percut el nem értük. A kontroll patkányokat

naponta 5 percre helyeztük vízbe 12 héten át, hogy csökkentsük a vízzel való érintkezés okozta stressz miatti lehetséges eltéréseket.

### **3.2. Echokardiográfia**

Az úszási tréningprogram befejeztével, a kontroll (n=18) és az edzett (n=18) patkányok bal kamrai (LV) morfológiai változásait figyeltük meg echokardiográfiáival, a korábban leírtak szerint, azzal a különbséggel, hogy a patkányokat izofluránnal érzéstelenítettük (5% indukációs dózis, 1-2% fenntartó dózis). Az állatokat kontrollált melegítőpárnákra helyeztük, így a maghőmérsékletet 37°C-on tudtuk tartani. A mellkas anterior részének leborotválása után, transztorakális echokardiográfiát hajtottunk végre, háton fekvő helyzetben, 13 MHz lineáris jelátalakító alkalmazásával (12LRS, GE Healthcare, Horten, Norvégia), melyet egy echokardiográfiai rendszerhez csatlakoztattunk (Vivid i, GE Healthcare). Szabványos kétdimenziós és M-módú hosszú és rövid tengelyű (közepes-papilláris szintű) képeket készítettünk. A felvételeket offline szoftveresen elemeztük (EchoPac, GE Healthcare). A pulzusszámot (HR) M-módban rögzített képek alapján számoltuk meg. Középső papilláris szinten a rövid tengely kétdimenziós felvételein, az LV végdiasztolés (LVEDD) és végszisztolés átmérő (LVESD), ahogy az LV anterior (AWT) és posterior (PWT) falvastagság is diasztolé (index: d) és szisztolé (index: s) esetén mérésre kerültek. A végszisztolé a minimális LV dimenziók időpontja miatt, míg a végdiasztolé a maximális dimenziók időpontja miatt került

meghatározásra. Az összes értéket három egymást követő ciklusra átlagoltuk.

A frakcionális rövidítést (FS) az LV kamraátmérők mérése alapján vizsgáltuk:  $FS = [(LVEDDLVESD)/LVEDD] \cdot 100$ . Az LV tömege megegyezett a következő képlettel:  $LV \text{ tömeg} = [(LVEDD + AWTd + PWTd) - LVEDD] \cdot 1.04 \cdot 0.8 + 0.14$ . A bal kamrai tömegindex kiszámításához normalizáltuk a bal kamrai tömeg értékeket az állat tibia hosszához viszonyítva (TL).

### **3.3. Morfometriai értékelés**

Szabványos morfometrikus méréseket kaptunk, beleértve a testtömeget és a post mortem szívtömeget, szintén a tibia hosszaként. Minden állat testtömegét lemértük a termináció előtt. A Langendorff izolált szívérések után, a száraz szívtömegeket is megmértük (n = 12/csoport). A tibiákat preparáltuk, és a hosszát megmértük a termináció után. A morfometriai elemzéshez hagyományos analitikai mérleget és vonalzót használtunk.

### **3.4. Izolált szív kísérletek**

A tréning protokoll után, 20 hetes hím Wistar patkányokat használtunk (12 kontroll és 12 edzett). Az izolált szívek EKG-ját és a bal kamrai nyomását (LVP) megmértük, a Langendorff-féle perfúzióval ellátott szívekben, a korábban leírtak szerint. Az állatokat Na-pentobarbitállal (300 mg/kg, i.p.) érzéstelenítettük, és

heparin-nátriumot (300 NE) injektáltunk a májkapu vénájába. A szíveket gyorsan kimetszettük, az aortán keresztül egy Langendorff-perfúziós készülékre helyeztük, és retrográd módon perfundáltuk meleg (37°C) módosított Krebs-Henseleit oldattal (KHB) folytonos nyomáson (80 Hgmm). A KHB-oldat a következőket tartalmazta (mmol/L-ben): NaHCO<sub>3</sub> 25; KCl 4,3; NaCl 118,5; MgSO<sub>4</sub> 1,2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2; glükóz 10; CaCl<sub>2</sub> 1,8, amelynek pH-ja 7,4 ± 0,05 volt, 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub> karbogéngáz alkalmazás során. Az LVP-t vízzel töltött latex ballonnal mértük, amelyet behelyeztünk a bal kamra üregébe, és felfújtuk, hogy 4–8 Hgmm végdiasztolés nyomást (LVEDP) kapjunk. Egy pumpa (Masterflex) biztosította a KHB és az állandó oszlopnomás folyamatos cseréjét. Az elektromos aktivitást elektrokardiogramként (EKG), a három elvezetéses elektróda és jelerősítő detektálta (Experimetria, Magyarország). Az LVP-t és az EKG-t, egyszerre rögzítettük a WinWCP szoftverrel (V4.9.1. Whole Cell Electrophysiology Analysis Program, John Dempster, University of Strathclyde, Egyesült Királyság).

### **3.5. Az ionáramok mérése**

A patkány kamrai kardiomiocitákat enzimatis disszociációval izoláltuk a bal kamrából. Méréseink során L-típusú Ca<sup>2+</sup> áramot, K<sup>+</sup> áramokat és Ca<sup>2+</sup> tranzienseket regisztráltunk. A szarkoplazmatikus retikulum Ca<sup>2+</sup> tartalmának becslésére koffein módszert alkalmaztunk.

### **3.6. A foszfo-PKA C, a foszfo-foszfolambán és a SERCA2 meghatározása Western-blot segítségével**

A PKA C, a foszfolambán (PLN) és a SERCA2 pán- és foszforilált formáit a bal kamrából vett szívizom szövetmintákban mértük (n = 6/csoport). A friss LV szövetmintákat azonnal folyékony nitrogénben lefagyasztottuk és -80°C-on tároltuk. 30 µg (PKA C, pPKA C), 50 µg (PLN, pPLN) és 20 µg (SERCA2) összes fehérjekivonatot rögzítettünk 10%-os (PKA C, pPKA C), 15%-os (PLN, pPLN) és 8%-os (SERCA2) nátrium-dodecil-szulfát-poliakrilamid gélelektroforézissel és polivinilidén-fluorid membránokra vittük rá. Az 5%-os tej-TBS-T blokkolása után a membránokat immunjelöléssel láttuk el a megfelelő primer antitestekkel, amelyeket a kalciumion-szabályozó antitest mintavevő készlet támogatott (Cell Signaling Technology; Danvers, MA, USA; egy éjszakán át, 4 °C-on; hígítások: anti-PKA C, anti-pPKA C (-α, -β és -γ, amikor Thr197-en foszforilálódnak): 1:7000, anti-PLN, anti-pPLN (ha foszforiláljuk Ser16/Thr17-en): 1:2500, anti-SERCA2: 1:7000). Egy szekunder torma-peroxidázt használtunk, amely kecske anti nyúl IgG-t konjugált (Southern Biotech, Birmingham, AL, USA; 1 óra, RT; 1: 8000). A membránokat ECL kittel (Advansta; SanJose, CA, USA) fejlesztettük ki, és röntgennel tettük láthatóvá. Az ekvivalens fehérjetöltést coomassie blue festéssel igazoltuk és normalizáltuk az összes fehérjére. Az ekvivalens fehérjetöltést coomassie blue festéssel verifikáltuk. Image J-t használtunk (FIJI; NIH, Bethesda, MD, USA) az integrált optikai sűrűségértékek (minden háttérre korrigált sáv összege) értékeléséhez.

### 3.7. Gén expressziós elemzés qRT-PCR-rel

Az összes mRNS-analízishez friss bal kamrai szövetmintákat ( $n = 6$ /csoport) metszettünk ki, folyékony nitrogénben gyors fagyasztottuk, majd  $-80^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk őket. A miokardiális mintákat lízisz pufferben (RLT puffer; Qiagen, Hilden, Németország) homogenizáltuk, a teljes RNS-t a RNeasy Fibrous Tissue Mini Kit (Qiagen) felhasználásával elválasztottuk a szövettől a gyártó utasításainak megfelelően, és az optikai sűrűség mérésével 260 nm-en számszerűsítettük. 1  $\mu\text{g}$  teljes RNS-t használtunk a reverz transzkripcióhoz [QuantiTect Reverse Transcription Kit (Qiagen)]. Kvantitatív valós idejű PCR-t hajtottunk végre a StepOnePlus Real-Time PCR rendszerrel (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) minden minta háromszoros példányánál, 10  $\mu\text{l}$  ösztérfogatban minden egyes cDNS-t, TaqMan Universal PCR MasterMix-et és TaqMan génexpressziós vizsgálatot tartalmazó mintalyuknál a következő gének esetén: egy feszültségfüggő kalciumcsatorna alfa-1 alegysége (Cacna1c, assay ID: Rn00709287\_m1), a feszültségfüggő  $\text{Ca}^{2+}$  csatorna komplex alfa-2 és delta alegységei (Cacna2d1, Rn01442580\_m1), a feszültségfüggő  $\text{Ca}^{2+}$  alegység csatornakomplexum (CACNB2, Rn00587789\_m1), ryanodine receptor 2 (Ryr2, Rn01470303\_m1), calsequestrin 2 (CASQ2, Rn00567508\_m1),  $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$  cserélő (NCX) SLC8A1, Rn04338914\_mop), (Sarn, Rn00568762\_m1) és foszfolambán (PLN, Rn01434045\_m1), amelyeket az Applied Biosystems-től vásároltunk. Az adatokat gliceraldehid-3-foszfát-dehidrogenázra normalizáltuk (GAPDH; assay ID: Rn01775763\_g1). Az expressziós



szinteket a CT összehasonlító módszerrel számítottuk ki ( $2-\Delta CT$ ). Az összes eredményt a kontrollcsoport átlagértékeire normalizált értékeként fejeztük ki.

## **4. Eredmények**

### **4.1. Echokardiográfiai eredmények**

A kontroll csoporttal összehasonlítva, az edzett csoport nyugalmi pulzusa (HR) szignifikánsan alacsonyabb volt. Az echokardiográfia szintén szignifikáns miokardiális hipertrófiát mutatott. A bal kamra (LV) anterior és posterior falainak vastagsága, a szisztolé és a diasztolé során, valamint az LV tömegindex értéke is megnőtt. A bal kamrai végdiasztolé változatlan maradt, és a vég-szisztolés méret csökkenés jelentősen nagyobb frakcionális rövidülést eredményezett, az edzett patkányoknál, ami megnövekedett szisztolés teljesítményre utal.

### **4.2. Morfometriai eredmények és Langendorff-perfúziós kísérletek**

(i) A tibia változatlan hossza megerősítette, hogy a kontroll állatok és az edzett állatok egyidősek voltak. A mozgásszegény patkányok (kontroll csoport) testtömege szignifikánsan nagyobb volt, és a szív fizikai méretei, beleértve a teljes súlyt, a testtömeg-indexet, valamint az edzett patkányok kamrai súlyát és indexét, jelentősen megnövekedtek.

(ii) Langendorff-kísérlet: A kontroll csoporthoz képest az EKG felvételek azt mutatták, hogy az edzett csoport hosszú távú R-R variabilitása jelentősen megnövekedett, míg a két csoport R-R intervalluma változatlan maradt. Hasonlóképpen nincs különbség a QT-intervallumokban, míg a hosszú távú QT-variabilitás csökkent az edzett patkányoknál. Az EKG-adatokkal összhangban kiderült, hogy a bal kamrai vég-szisztolés nyomás nagyobb lett az edzett csoportban. Az aritmia elemzés azt mutatta, hogy az extra kamrai ütések szignifikánsan megnövekedtek az edzett csoport esetében. A Bigeminia tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

(iii) A korai ütések jellemzői: Minden kísérletben 5 perc hosszúságú szakaszt értékeltünk. Az adatelemzés csak egyetlen extra ütést tartalmazott, amelyeket egyértelműen elkülönítettünk, valamint a bigeminia és a salvo kizárásra kerültek. A kapcsolási intervallumot az előző steady-state ütés és az extrasystole felszálló szára között határoztuk meg. A kontroll csoporthoz képest a kapcsolási intervallum szignifikánsan rövidebb volt az edzett csoportnál. A korai ütések/egyensúlyi állapotú ütések amplitúdó arányait, 3 diszkrét kapcsolási intervallumban hasonlítottuk össze, ahol elegendő mennyiségű adatot tudtunk összegyűjteni (130, 141 és 149 ms). Mivel, ezekben az időintervallumokban a kontroll csoport csak kis számú további ütést produkált, a kontroll csoport elemzését 10 percre meghosszabbítottuk. Az amplitúdók aránya kissé nagyobb volt az edzett állatoknál 141 ms és 149 ms esetén, a kontrollhoz képest.

### **4.3. Spontán $\text{Ca}^{2+}$ felszabadulás mérése**

A spontán  $\text{Ca}^{2+}$  felszabadulást egy kardiomiocitában mértük, amelyet 15 másodpercig 4 Hz-en stimuláltunk. Bár mindkét csoportban megfigyeltünk spontán  $\text{Ca}^{2+}$  felszabadulási eseményeket, az edzett csoporton belül a spontán események mennyisége jelentősen megnövekedett.

### **4.4. A $\text{Ca}^{2+}$ tranziens, az SR $\text{Ca}^{2+}$ tartalom és az $I_{\text{Ca,L}}$ mérése**

Az L-típusú  $\text{Ca}^{2+}$  áram ( $I_{\text{Ca,L}}$ ) feszültség-áram viszonya pufferelt intracelluláris oldat jelenlétében: 50 ms hosszú depolarizációs impulzust alkalmaztunk -80 mV és -40 mV közötti „holding” potenciállal a nátriumáram inaktiválásához, majd 30 mV-os feszültség lépcsőket használtunk a  $\text{Ca}^{2+}$  áram kiváltására. Az  $I_{\text{Ca,L}}$  denzitása (sűrűsége) nem mutatott eltérést két csoport között. Az SR  $\text{Ca}^{2+}$  tartalom becsléséhez 10 mM koffeint alkalmaztunk -80 mV tartópotenciállal. A koffein alkalmazása előtt 10 egymást követő -80 és 0 mV közötti impulzust alkalmaztunk az egyensúlyi állapotú SR  $\text{Ca}^{2+}$  szint eléréséhez. Elemeztük a koffein által kiváltott NCX áram integrálját, mint az SR  $\text{Ca}^{2+}$  tartalom mutatóját, és megállapítottuk, hogy az SR  $\text{Ca}^{2+}$  tartalom szignifikánsan megnőtt az edzett csoportban a kontroll csoporthoz képest. A  $\text{Ca}^{2+}$  tranzienseket 4 Hz ingerlési frekvencián mértük, hogy megközelítsük a patkányok élettani szív frekvenciáját. Megállapítottuk, hogy az edzett csoporttól elvezetett  $\text{Ca}^{2+}$  tranziens amplitúdók növekedtek. A  $\text{Ca}^{2+}$  tranziensek

fél-élet ideje a tranziens relaxáció 50%-ánál mérve gyorsabb volt az edzett csoportban.

#### **4.5. Az ioncsatorna génexpressziós szintje**

A  $\text{Ca}^{2+}$  homeosztázisban szerepet játszó gének expressziós szintjét qRT-PCR-rel elemeztük. Megállapítottuk, hogy a ryanodin receptor 2 és a calsequestrin relatív mRNS expressziója szignifikánsan magasabb volt az edzett csoportban a kontrollhoz képest. Az NCX, SERCA2, LTCC gének és a PLN mRNS szintjeiben nem volt különbség.

#### **4.6. A PKA C, PLN és SERCA2 fehérje expressziójának foszforilálása**

A  $\text{Ca}^{2+}$  homeosztázis szabályozásában szerepet játszó kulcsfontosságú fehérjék pán- és foszforilált formáit, beleértve a PKA C, PLN és SERCA2 fehérje expressziót, összehasonlítottuk edzett és kontroll patkányok bal kamrai szövetmintáiban. A tréning állatokban a foszfolambán-oligomerek foszforilációja jelentősen megnőtt. A PKA C foszforilációja és a SERCA expressziója között nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

#### **4.7. A repolarizáló káliumáramok: $I_{to}$ és $I_{K1}$**

10 mM EGTA és  $I_{CaL}$  gátlás jelenlétében megvizsgáltuk a lehetséges remodelling-indukált  $I_{to}$  és  $I_{K1}$  sűrűségváltozásokat. -80 mV tartópotenciálból az  $I_{to}$  mérésére feszültséglépcsőket alkalmaztunk 60

mV-ig, 300 ms hosszúsággal. Az áramok nagyságai azonosak voltak a csoportok között. Az  $I_{K1}$ -et 300 ms hosszú depolarizáló impulzusok alkalmazásával mértük -140 és -30 mV között -80 mV tartópotenciálból. Az  $I_{to}$ -hoz hasonlóan az  $I_{K1}$ -ben sem volt különbség a kontrollcsoport és az edzett csoport között. A kontroll sejtekkel összehasonlítva az edzett állatok kardiomiocitáinak átlagos sejtmérete (a patch-clamp kísérletünk során kapott whole-cell konfiguráció alapján becslve) jelentősen megnőtt.

#### **4.8. Az ibuprofen hatása a gyors késleltetett egyenirányító ( $I_{Kr}$ ) kálium áramra patkányoknál és kutyáknál**

A „Bevezetés” részben megemlítésre került, hogy a különböző gyógyszerek jelentős hatást gyakorolhatnak a repolarizációs kinetikára. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy egy nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) vegyület, a diklofenak, gátolja az  $I_{Kr}$ -t, és megnyújtja az akciós potenciál időtartamát, amikor a repolarizációs tartalék gyengül. Mivel az NSAID-t (például az ibuprofen) és az extracardialis indikációval rendelkező egyéb vegyületeket gyakran használják az élsportolók, elképzelhető, hogy az edzés által kiváltott elektromos remodelling során ezen vegyületek növelik az aritmogén hajlandóságot. Mivel patkánymodellünk markánsan eltérő repolarizációs folyamattal rendelkezik, mint az ember, ráadásul nem mutatott különbséget a kontroll és az edzett csoportok között, alkalmatlan a gyógyszer által kiváltott repolarizációs változások elemzésére. Ezért további kísérleteinket normál (Beagle) kutyákon végeztük, melyek repolarizációs folyamata az emberhez hasonló.

Először az ibuprofent vizsgáltuk kutya kamrai miocitákban 250  $\mu\text{M}$  (51,5  $\mu\text{g/ml}$ ) koncentrációban, a patch-clamp technika, teljes sejt (whole-cell) konfiguráció felhasználásával. A DMSO oldószer alkalmazott koncentrációja nem befolyásolta a transzmembrán ionáram amplitúdóját vagy kinetikáját. A kutya kamrai miocitáiban azonban 250  $\mu\text{M}$  ibuprofen jelentősen csökkentette a késői egyenirányító ( $I_{Kr}$ ) kálium áramot.

#### **4.9. A ciszaprid és a terfenadin hatása nyulak $I_{Kr}$ áramára**

Az antihisztamin terfenadint és a ciszaprid gasztroprokinetikus szert az  $I_{Kr}$  áramon is elemeztük nyúl kamrai miociták esetében, patch-clamp technika egész sejt konfigurációja segítségével 37 °C-on. Megállapítottuk, hogy a ciszaprid és a terfenadin egyaránt jelentősen csökkenti az  $I_{Kr}$ -t.

## 5. Következtetés

(i) Az úszással edzett patkányok eredményei arra a következtetésre vezetnek bennünket, hogy az edzés által kiváltott elektromos átrendeződéssel (remodelling) kapcsolatos hirtelen szívhalál a  $\text{Ca}^{2+}$  homeosztázis adaptáció kedvezőtlen eredményein alapulhat. Az SR megnövekedett  $\text{Ca}^{2+}$  tartalma nagyobb  $\text{Ca}^{2+}$  felszabadulást eredményez, ami a  $\text{Ca}^{2+}$ -ciklus adaptív válasza az edzés közbeni megnövekedett szívteljesítmény-igény kielégítésére. Az SR megnövekedett  $\text{Ca}^{2+}$  terhelése a tréningelt szíveknél azonban potenciális aritmia-kiváltó forrásként is szolgálhat, ami spontán  $\text{Ca}^{2+}$  felszabadulási eseményekhez vezet. Edzés közben a spontán  $\text{Ca}^{2+}$  felszabadulást előidézhetheti a fokozott szimpatikus tónus vagy elektrolit zavarok, amelyek extra  $\text{Ca}^{2+}$  terhelést okoznak.

(ii) Kutyákkal és nyulakkal végzett kísérleti eredményeink azt mutatják, hogy a leggyakrabban használt gyógyszerek (NSAID), befolyásolhatják a káliumcsatornákat, és inhomogén repolarizációt hozhatnak létre.

Eredményeinket összesítve a sportolói szív fokozott aritmogén érzékenysége a szív elektromos átalakulásának tulajdonítható, de más tényezők, amelyek szorosan kapcsolódnak a verseny sportolók életmódjához - például a túlzott gyógyszer fogyasztás - tovább súlyosbíthatják az aritmiára való hajlamot.

## A TÉZISHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

**I. Péter Gazdag**, Kinga Oravecz, Károly Acsai, Vivien Demeter-Haludka, Balázs Ördög, Jozefina Szlovák, Zsófia Kohajda, Alexandra Polyák, Bálint András Barta, Attila Oláh, Tamás Radovits, Béla Merkely, Julius Gy. Papp, István Baczkó András, Varró, Norbert Nagy, János Prorok

**Increased Ca<sup>2+</sup> content of the sarcoplasmic reticulum provides arrhythmogenic trigger source in swimming-induced rat athlete's heart model**

Sci. Rep. 2020 Nov 11;10(1):19596. doi: 10.1038/s41598-020-76496-2.PMID: 33177643

**II. Péter Orvos**, Zsófia Kohajda, Jozefina Szlovák, **Péter Gazdag**, Tamás Árpádfy-Lovas, Dániel Tóth, Amir Geramipour, László Tálosi, Norbert Jost, András Varró, László Virág

**Evaluation of possible proarrhythmic potency: Comparison of the effect of Dofetilide, Cisapride, Sotalol, Terfenadine, and Verapamil on hERG and native IKr currents and on cardiac action potential**

Toxicol Sci. 2019 Apr 1;168(2):365-380. doi: 10.1093/toxsci/kfy299.PMID: 30561737

**III. Bence Pászti**, János Prorok, Tibor Magyar, Tamás Árpádfy-Lovas, Balázs Györe, Leila Topal, **Péter Gazdag**, Jozefina Szlovák, Muhammad Naveed, Norbert Jost, Norbert Nagy, András Varró, László Virág, István Koncz

**Cardiac electrophysiological effects of ibuprofen in dog and rabbit ventricular preparations: possible implication to enhanced proarrhythmic risk**

Can J Physiol Pharmacol. 2021 Jan;99(1):102-109. doi: 10.1139/cjpp-2020-0386. Epub 2020 Sep 16.PMID: 32937079



## **További közlemények**

**I.** *Balázs Horváth, Tamás Hézsó, Norbert Szentandrassy, Kornél Kistamás, Tamás Árpádfy-Lovas, Richárd Varga, Péter Gazdag, Roland Veress, Csaba Dienes, Dóra Baranyai, János Almássy, László Virág, Norbert Nagy, István Baczkó, János Magyar, Tamás Bányász, András Varró, Péter P Nánási*

### **Late sodium current in human, canine and guinea pig ventricular myocardium**

J Mol Cell Cardiol. 2020 Feb;139:14-23. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.12.015. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31958464

**II.** *Péter Orvos, Bence Pászti, Leila Topal, Péter Gazdag, János Prorok, Alexandra Polyák, Tivadar Kiss, Edit Tóth-Molnár, Boglárka Csupor-Löffler, Ákos Bajtel, András Varró, Judit Hohmann, László Virág, Dezső Csupor*

### **The electrophysiological effect of cannabidiol on hERG current and in guinea-pig and rabbit cardiac preparations**

Sci Rep. 2020 Sep 30;10(1):16079. doi: 10.1038/s41598-020-73165-2. PMID: 32999428

**III.** *Tibor Magyar, Tamás Árpádfy-Lovas, Bence Pászti, Noémi Tóth, Jozefina Szlovák, Péter Gazdag, Zsófia Kohajda, András Gyökeres, Balázs Györe, Zsolt Gurabi, Norbert Jost, László Virág, Julius Gy Papp, Norbert Nagy, István Koncz*

### **Muscarinic agonists inhibit the ATP-dependent potassium current and suppress the ventricle-Purkinje action potential dispersion**

Can J Physiol Pharmacol. 2021 Feb;99(2):247-253. doi: 10.1139/cjpp-2020-0408. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33242286

**IV.** *Zsófia Kohajda, Noémi Tóth, Jozefína Szlovák, Axel Loewe, Gergő Bitay, Péter Gazdag, János Prorok, Norbert Jost, Jouko Levijoki, Piero Pollesello, Julius Gy Papp, András Varró, Norbert Nagy*

**Novel Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> Exchanger Inhibitor ORM-10962 Supports Coupled Function of Funny-Current and Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> Exchanger in Pacemaking of Rabbit Sinus Node Tissue**

Front Pharmacol. 2020 Jan 29;10:1632. doi:  
10.3389/fphar.2019.01632. eCollection 2019. PMID: 32063850

## **Köszönetnyilvánítás**

Külön köszönetet szeretnék mondani témavezetőmnek, Dr. Nagy Norbertnek, aki megismertetett a sejtek fluoreszcens technikáival, és lehetőséget biztosított számomra az optikai laboratóriumban való munkára, aki folyamatos támogatásával elősegítette a PhD tézisémmegírását.

Nagyon hálás vagyok Dr. Varró András Professzor Úrnak, és Dr. Papp J. Gyula Professzor Úrnak, a folyamatos támogatásukért és személyes útmutatásaikért, tanácsaikért, kritikájukért és javaslataikért, amit a Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetben kaptam. Személyes útmutatásuk és a segítő megbeszélések kiemelkedően hasznosak voltak a munkám során, és lehetővé tették számomra a tudományos területen szükséges kritikai gondolkodás kialakítását.

Szeretnék köszönetet mondani Szlovák Jozefinának, Dr. Tóth Noéminek, Dr. Nagy (Kohajda) Zsófiának, Dr. Polyák Alexandrának, Dr. Virág Lászlónak, Dr. Jost Norbertnek, Dr. Demeter-Haludka Viviennek, Dr. Acsai Károlynak, Dr. Topal Leilának, Dr. Pászti Bencének, Dr. Magyar Tibornak, és Dr. Árpádfy-Lovas Tamásnak, kollégáimnak a munkámban nyújtott folyamatos támogatásukért és segítségükért.

Nagyon hálás vagyok Dr. Prorok Jánosnak, a legelső témavezetőmnek, aki bevezetett a Langendorff-perfúziós rendszer rejtelmeibe és az állatkísérletekbe, valamint Molnár Zsuzsannának, Bakó Erikának, Fritz Reának, Kőrös Anikónak és Girst Gábornak kiváló technikai segítségükért.

Végül szeretném megköszönni és ajánlani ezt a tézist az egész családomnak és barátaimnak szeretetükért, segítségükért és bátorításukért.