

**Az acetilkolin kardiális elektrofiziológiai  
hatásainak és a Korai Repolarizációs  
Szindróma farmakológiai modulációjának  
vizsgálata kutya és humán kamrai  
preparátumokon**

**Dr. Magyar Tibor**

**Doktori értekezés összefoglalása**



**Szeged**

**2023**

**Az acetilkolin kardiális elektrofiziológiai  
hatásainak és a Korai Repolarizációs  
Szindróma farmakológiai modulációjának  
vizsgálata kutya és humán kamrai  
preparátumokon**

**Dr. Magyar Tibor**

**Doktori értekezés összefoglalása**

**Témavezető:  
Dr. Koncz István, *PhD***

**Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet  
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar  
Szegedi Tudományegyetem  
Multidiszciplináris Orvostudományok  
Doktori Iskola**

**Szeged, Magyarország**

**2023**

## A DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

- I. Magyar T**, Árpádfy-Lovas T, Pászti B, Tóth N, Szlovák J, Gazdag P, Kohajda Z, Gyökeres A, Györe B, Gurabi Z, Jost N, Virág L, Papp JG, Nagy N, Koncz I. Muscarinic agonists inhibit the ATP-dependent potassium current and suppress the ventricle-Purkinje action potential dispersion. *Can J Physiol Pharmacol.* 2021;99(2):247-53.  
**Impakt faktor: 2.245 (2021)** **Scimago: Q2**
- II. Koncz I**, Verkerk A O, Nicastro M, Wilders R, Árpádfy-Lovas T, **Magyar T**, Tóth N, Nagy N, Madrid M, Lin Z, Efimov IR. Acetylcholine reduces  $I_{Kr}$  and prolongs action potentials in human ventricular cardiomyocytes. *Biomedicines* 2022; 10, 244.  
**Impakt faktor: 4,7 (2022)** **Scimago: Q1**
- III. Verkerk, AO**, Doszpod, IJ, Mengarelli, I, **Magyar, T**, Polyák, A, Pászti, B, Efimov, IR, Wilders, R, Koncz, I. Acetylcholine reduces L-type calcium current without major changes in repolarization of canine and human Purkinje and ventricular tissue. *Biomedicines* 2022, 10, 2987.  
**Impakt faktor: 4,7 (2022)** **Scimago: Q1**  
A disszertáció témájához kapcsolódó publikációk  
**impakt faktora: 11,645**

## EGYÉB PUBLIKÁCIÓK ÉS ABSZTRAKTOK LISTÁJA

- I.Pászti B, Prorok J, **Magyar T**, Árpádfy-Lovas T, Györe B, Topal L, Gazdag P, Szlovák J, Naveed M, Jost N, Nagy

N, Varró A, Virág L, Koncz I. Cardiac electrophysiological effects of ibuprofen in dog and rabbit ventricular preparations: possible implication to enhanced proarrhythmic risk. *Can J Physiol Pharmacol.* 2021;99(1):102-9.

**Impakt faktor: 2.245 (2021)** **Scimago: Q2**

II. Kohajda Z, Virág L, Hornyik T, Husti Z, Sztojkov-Ivanov A, Nagy N, Horváth A, Varga R, Prorok J, Szlovák J, Tóth N, Gazdag P, Topal L, Naveed M, Árpádfy-Lovas T, Pászti B, **Magyar T**, Koncz I, Déri S, Demeter-Haludka V, Aigner Z, Ördög B, Pátfalusi M, Tálosi L, Tiszlavicz L, Földesi I, Jost N, Baczkó I, Varró A. In vivo and cellular antiarrhythmic and cardiac electrophysiological effects of desethylamiodarone in dog cardiac preparations. *Br J Pharmacol.* 2022, 179(13):3382-3402.

**Impakt faktor: 8,739 (2022)** **Scimago: D1**

III. **Magyar Tibor**, Pászti Bence, Árpádfy-Lovas Tamás, Gyökeres András, Gurabi Zsolt, Jost Norbert, Varró András, Virág László, Antzelevitch Charles, Koncz István: Acetylcholine attenuates pinacidil-induced abbreviation of the action potential in canine cardiac Purkinje fibers and papillary muscles. EHRA International Congress, Lisbon, Portugal, 17-19 March 2019 (*kongresszus absztrakt*).

IV. Árpádfy-Lovas Tamás, **Magyar Tibor**, Pászti Bence, Gurabi Zsolt, Jost Norbert, Charles Antzelevitch, Varró András, Virág László, Koncz István: Az acetilkolin mérsékli a pinacidil akciós potenciál időtartamot rövidítő hatását kutya Purkinje-rostokon és papillaris izmokon. Magyar Élettani Társaság Vándorgyűlése, Szeged, 2018. 06. 27-30 (*kongresszus absztrakt*)

**Egyéb publikációk impakt faktora: 10,984**  
**Összes publikáció impakt faktora: 22,639**

# I. Bevezetés és célkitűzés

## 1.1 Paraszimpatikus idegrendszer szívre gyakorolt hatása

A paraszimpatikus idegrendszer az automácia, az ingerület vezetési ideje és a szívizom kontraktilitása révén befolyásolhatja a szívműködést. A kontrakciós erőt csökkenteni (pl. megelőző kontrakciós erő fokozódást követően) és növelni is képes. Du és munkatársai azt találták, hogy az acetilkolin (1 nM - 100  $\mu$ M) képes pozitív inotróp hatást kifejteni humán donor szív kamrai preparátumokon. Gilmour és Zipes korábban leírta az acetilkolin pozitív inotróp hatását kutya Purkinje rostjaiban.

Kutatások szerint az  $M_2$ -receptorok acetilkolin általi aktiválása közvetlenül vagy közvetve, a cAMP-függő jelátviteli útvonalon keresztül, hat a kardiális ioncsatornák működésére. A korábbi elképzelésekkel ellentétben számos tanulmány igazolta anatómiailag és funkcionálisan is a gazdag paraszimpatikus beidegzés meglétét a kamrában. Viszonylag keveset tudunk az acetilkolin repolarizációra gyakorolt hatásáról, és az eredmények között species függő eltérések vannak.

Tézisem megszületéséig 3 klinikai vizsgálat született, mely a vagus stimuláció lehetséges terápiás hatására fókuszált krónikus szívelégtelenség esetén.

## **1.2 A hypoxia és az ischaemia kardiális elektrofiziológiai hatásai**

Akut ischaemia esetén számos szívelektrofiziológiai változás történik úgy mint a nyugalmi membránpotenciál depolarizációja, az akciós potenciál időtartamának rövidülése, a repolarizáció diszperziójának a növekedése. Ezek hátterében a humorális faktorok mellett az ioncsatornák működésének modulációja állhat, mint például az  $I_{KATP}$  aktiválódása.

## **1.3 Korai Repolarizációs Szindróma**

2008-ban Michel Haissaguerre és munkatársai vetették fel először a korai repolarizációs mintázat és a hirtelen szívhalál közötti összefüggés lehetőségét. A Korai Repolarizációs Szindróma definíció szerint az EKG-n legalább 2 laterális vagy inferior elvezetésben 1 mm-nél nagyobb J-pont emelkedés (terminális QRS incízió vagy domborulat), idiopátiás kamrafibrilláció kíséretében. A genetikai háttér mellett a megnövekedett paraszimpatikus

tónus, a társuló ischaemiás szívbetegség vagy a hipotermia is fontos szerepet játszik a patogenezisben.

## **1.4 Célkitűzések**

Dolgozatomban az acetilkolin elektrofiziológiai hatásairól és a Korai Repolarizációs Szindróma kutatásáról szeretnék új adatokat bemutatni.

## **II. Módszerek**

### **2.1 Konvencionális mikroelektród technika**

Mindkét nemhez tartozó, 10-15 kg súlyú keverék kutyákat használtunk kísérleteinkben. Megfelelő intravénás érzéstelenítés (tiopental 30 mg/kg i.v. vagy fenobarbitál 60 mg/kg i.v.) után a kutyaszíveket eltávolítottuk jobb oldali thoracotomiával, és előzőleg perfundált Locke oldatba helyeztük. Az emberi szíveket olyan szervdonoroktól szereztük be, akik pl. logisztikailag nem voltak alkalmasak transzplantációra, és a szíveket 4-8 órán át 4°C-on kardioplegiás oldatban tartottuk. A vizsgálatokra a WHO Helsinki Nyilatkozata alapján került sor. Jobb kamrai papillaris izomzatot, midmyocardiumot, epicardiumot, illetve mindkét kamrai Purkinje-rostokat izoláltunk, utóbbit minimális izomtalppal. A preparátumokat 95% O<sub>2</sub>



és 5% CO<sub>2</sub> hozzáadásával 37,0°C-on legalább 2 órán át 7,40 és 7,45 közötti pH-n Locke-oldattal áramoltattunk (áramlási sebesség 4-5 ml/perc). A hipoxia létrehozásához 95% N<sub>2</sub> és 5% CO<sub>2</sub> keveréket használtunk 37°C-on változatlan pH mellett. A stimulációt platina bipoláris elektródákkal végeztük 500 és 1000 ms alapciklushosszon, a diasztolés küszöbintenzitás kétszeresével (S1) 0,5-2 ms időtartamig.

A transzmembrán potenciál mérésére 3 M KCl oldattal töltött üvegkapilláris mikroelektródákat használtunk (csúcscellenállás: 5-15 MΩ). A mikroelektródákat Ag–AgCl átmeneten keresztül egy nagy impedanciájú, kapacitássemlegesítő erősítő bemenetére kötöttük (Experimetria Kft. 2011, Budapest, Magyarország). Oszilloszkópon (Hitachi V-555) és számítógépen detektáltuk az akciós potenciálokat, melyeket az on-line megjelenítésre és on-line és off-line elemzésre kifejlesztett számítógépes rendszerünkben (APES) mentettünk.

## **2.2 Patch-clamp technika**

A korábban leírt intravénás érzéstelenítés és cardiectomia után artériás ágat tartalmazó bal kamra részlet

preparátumot izoláltunk. Artériás kanülálás után Langendorff készüléken perfundáltuk különböző oldatokkal a következő protokoll szerint: 10 percig NaOH-al 7,4-es pH-ra beállított normál Tyrode oldattal, majd  $\text{Ca}^{2+}$ -mentes Tyrode oldattal szintén 10 percig, végül  $\text{Ca}^{2+}$ -mentes, kollagenázt (Worthington II. 0,66 mg/ml) tartalmazó Tyrode oldattal. Ezt követően proteázt (XIV. típus, 0,12 mg/mL) adtunk a 15. és 30. percben az enzim disszociációhoz. Az enzimatis reakciót követően egy csepp sejtszuszpenziót egy invertált mikroszkóp (Olympus IX51, Tokió, Japán) tárgyasztalára rögzített átlátszó rögzítőkamrába helyeztünk. A myocita leülepedése és kitapadása (legalább 5-10 perc) után HEPES-pufferelt, pH 7,4-es Tyrode oldattal szuperfundáltuk. Az  $I_{\text{KATP}}$  kimutatása előtt 1  $\mu\text{M}$  nizoldipint adtunk az oldathoz az  $I_{\text{Ca}}$  antagonizálására, 0,1  $\mu\text{M}$  dofetilidet az  $I_{\text{Kr}}$  blokkolására és 0,5  $\mu\text{M}$  HMR-1556-ot az  $I_{\text{Ks}}$  gátlására. A patch pipettákat boroszilikát üvegapillárisokból (Science Products GmbH, Hofheim, Németország) egy P-97 Flaming/Brown mikropipetta húzóval (Sutter Co, Novato, CA, USA) készítettük (csúcscellenállás: 1,5–2,5  $\text{M}\Omega$ ). Az elkészült

mikropipettákat az alábbi összetételű oldattal töltöttük fel (mM-ben): KOH 110, KCl 40, K<sub>2</sub>ATP 5, MgCl<sub>2</sub> 5, EGTA 5, HEPES 10 és GTP 0,1 (a pH-t aszparaginsavval 7,2-re állítottuk be).

A membránáramokat Axopatch-200B erősítővel (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) regisztráltuk a patch-clamp technika teljes sejtes konfigurációjával. A digitális-analóg átalakítást 250 kHz-es konverterrel (Digidata 1440A, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) végeztük szoftveres felügyelet mellett (pClamp 8 és pClamp 10, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA).

### **2.3 Statisztikai analízis**

Az eredményeket a következőképpen prezentáltuk: átlag  $\pm$  S.E.M. Shapiro-Wilk tesztet használtunk az eloszlás normalitásának ellenőrzésére, Bartlett tesztet pedig a variancia homogenitásának megerősítésére az egyes csoportokban. Varianciaanalízist (ANOVA) használtunk az ismételt mérések statisztikai összehasonlítására, majd Bonferroni post-hoc tesztet.  $P < 0,05$ -et statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

### III. Eredmények

#### 3.1 Az acetilkolin hatása kutya preparátumokon standard mikroelektrod technikával mérve

Az acetilkolin ( $5 \mu\text{M}$ ) önmagában kutya Purkinje rostokon (BCL: 500 ms) nem nyújtotta meg az akciós potenciál repolarizációját ( $233,6 \pm 4,7$  ms-ról  $231,7 \pm 4,6$  ms-ra,  $n=15$ ).

Azonban az  $I_{\text{KATP}}$  aktivátor pinacidil ( $5 \mu\text{M}$ ) ( $n=8$ ) előzetes alkalmazása után, amely szignifikáns és nagymértékű APD90 csökkenést okozott ( $207,7 \pm 7$  ms-ról  $113,1 \pm 9,1$  ms-ra,  $p < 0,05$ ), az acetilkolin ( $5 \mu\text{M}$ ) kumulatív hozzáadása szignifikáns APD90 megnyúlást eredményezett már a 3. percben ( $113,1 \pm 9,1$  ms-ról  $147,3 \pm 7,4$  ms-ra,  $p < 0,05$ ). Hasonlóan a kutya kamrai papilláris izomzatban az acetilkolin önmagában nem okozott szignifikáns változást az akciós potenciál időtartamában ( $172,6 \pm 5,7$  ms versus  $172,8 \pm 5,3$  ms,  $n=5$ ). Ám a pinacidil által kiváltott APD-rövidülés ( $187,9 \pm 4,5$  ms vs  $163,7 \pm 6,4$  ms,  $p < 0,05$ ) után az acetilkolin ( $5 \mu\text{M}$ ) részben ellensúlyozta a pinacidil hatását ( $163,7 \pm 4,5$  ms-ról  $172,1 \pm 7,4$  ms-ra).

Megvizsgáltuk a Purkinje rostok és a kamrai izomzat APD90 értékei között fiziológiásan is fennálló diszperzió változását pinacidil és acetilkolin adása után. A kontroll APD90 (9,5%, 20 ms, n=8 PF, n=7 VM) diszperziót szignifikánsan növelte a pinacidil (APD90 diszperzió: 44,7%, 51 ms, n=8 PF, n=7 VM) alkalmazása. Az acetilkolin kumulatív hozzáadása azonban szignifikánsan csökkentette a diszperziót (16,9%, 28 ms; n=8 PF, n=7 VM, \*p<0,05).

### 3.2. Patch clamp mérések eredményei

A karchol önmagában nem változtatta meg a kontroll ionáramot (**0 mV** kontroll:  $0,20 \pm 0,2$  pA/pF vs  $3 \mu\text{M}$  karchol:  $0,32 \pm 0,2$  pA/pF, n=6 és **+30 mV** - kontroll:  $0,55 \pm 0,4$  pA/pF vs  $3 \mu\text{M}$  karchol:  $0,74 \pm 0,3$  pA/pF, n=6). Azonban  $5 \mu\text{M}$  pinacidil alkalmazása után adott karchol esetén mindkét feszültségnél szignifikáns áramerősség csökkenést találtunk (**0 mV** – kontroll:  $0,24 \pm 0,2$  pA/pF  $\rightarrow$   $5 \mu\text{M}$  pinacidil:  $2,03 \pm 0,3$  pA/pF  $\rightarrow$   $3 \mu\text{M}$  karchol :  $1,51 \pm 0,4$  pA/pF, n=8, p < 0,05 **+30 mV** - kontroll:  $0,78 \pm 0,6$  pA/pF  $\rightarrow$   $5 \mu\text{M}$  pinacidil:  $3,17 \pm 0,3$  pA/pF  $\rightarrow$   $3 \mu\text{M}$  karchol:  $2,26 \pm 0,3$  pA/pF, n=8, p<0,05).

### **3.3 Az acetilkolin hatása hipoxia esetén**

A hipoxiás állapot az APD90 lerövidülését ( $181,4 \pm 5,7$  ms-ról  $135,0 \pm 8,6$  ms-ra) ( $n=5$ ,  $p<0,05$ ), az amplitúdó csökkenését ( $103,7 \pm 2,8$  mV vs  $92 \pm 3,5$  mV,  $n=5$ ) és a depolarizáció maximális sebességének csökkenését ( $185,8 \pm 15,8$  V/s vs  $156,1 \pm 20,6$  V/s,  $n=5$ ) eredményezte.  $5 \mu\text{M}$  acetilkolin alkalmazása után szignifikáns APD90 megnyúlás ( $135,0 \pm 8,6$  ms-ról  $164,4 \pm 4,4$  ms-ra) és az AMP normál tartományba való visszatérése ( $102,1 \pm 1,6$  mV,  $n=5$ ) volt megfigyelhető, míg a  $V_{\text{max}}$  változatlan maradt ( $156,0 \pm 16,1$  V/s,  $n=5$ ).

### **3.4 Az acetilkolin hatása humán kamrai preparátumokon**

$5 \mu\text{M}$  acetilkolin egészséges emberi Purkinje-rostokban ( $n=2$ ) az APD90 ( $269,0 \pm 28,4$ -ről  $251,6 \pm 42,85$  ms-ra) és az APD50 érték ( $184,4 \pm 20,3$  ms-ról  $173,3 \pm 27,1$  ms-ra) mérsékelt rövidülését okozta.

Az acetilkolin ( $5 \mu\text{M}$ ) kismértékben meghosszabbította az akciós potenciál időtartamát egy humán papilláris izomban (BCL: 1000 ms) és egy humán Purkinje rostban (BCL: 500 ms), amelyeket krónikus szívelégtelenségben szenvedő emberi donorszívből vettünk ki. Ezen kívül

kismértékben lerövidítette az akciós potenciál időtartamát és platódepressziót okozott egy humán szubepikardiális sejtben (BCL: 1000 ms), valamint emelte az AP platót és kismértékben meghosszabbította az akciós potenciál időtartamát egy humán midmyocardialis szeletben (BCL: 500 ms).

### **3.5 A cilostazol hatása különböző ERS modellekre**

Az első ERS modell alkalmával 5  $\mu\text{M}$  pinacidilt, majd 5  $\mu\text{M}$  ACh-t alkalmaztunk a Purkinje rostok esetében (n=6). Ezt követően 10  $\mu\text{M}$  cilostazol adása jelentős platónövekedést okozott.

A második sorozatban 10  $\mu\text{M}$  cilostazolt alkalmaztunk 7  $\mu\text{M}$  Ito agonista (NS5806), 5  $\mu\text{M}$   $I_{\text{KATP}}$  aktivátor pinacidil és 5  $\mu\text{M}$  acetilkolin kumulatív adása után. A cilostazol szignifikáns APD90 megnyúlást eredményezett ( $151,6 \pm 9,9 - 175,6 \pm 7,4$  ms, n=5).

A harmadik modellben a nizoldipin (1  $\mu\text{M}$ ), NS5806 (7  $\mu\text{M}$ ) és acetilkolin (5  $\mu\text{M}$ ) után ugyanaz a dózis cilostazol (10  $\mu\text{M}$ ) enyhe, nem szignifikáns platóemelkedést és enyhe APD megnyúlást eredményezett.

A negyedik modellben  $20 \mu\text{M Na}^+$  csatorna blokkoló R-mexiletint, majd  $I_{to}$  agonista NS5806-ot ( $7 \mu\text{M}$ ), végül ACh-t ( $5 \mu\text{M}$ ) alkalmaztunk. Ebben az esetben a cilostazol kismértékben növelte az akciós potenciál időtartamát.

## **IV. Megbeszélés**

### **4.1 Az acetilkolin lehetséges antiaritmiás hatásának vizsgálata**

Kutya kamrai preparátumoknál sem a karbachol önmagában a patch clamp méréseknél, sem az acetilkolin önmagában a standard mikroelektród méréseknél nem eredményezett szignifikáns hatást az akciós potenciál időtartamában. A karbachol képes volt szignifikánsan gátolni a pinacidil által kiváltott ATP-érzékeny  $\text{K}^+$  áramot. Szöveti akciós potenciál méréseknél az acetilkolin szignifikánsan megnyújtotta az APD-t amennyiben előzetesen pinacidilt alkalmaztunk.

A hypoxia által kiváltott akciós potenciál időtartam rövidülést az acetilkolin szignifikánsan antagonizálta, melynek hátterében potenciálisan az ATP-érzékeny  $\text{K}^+$ -áramra gyakorolt gátló hatás állhat.

Méréseinkben azt találtuk, hogy a Purkinje rostok érzékenyebbek az  $I_{\text{KATP}}$  farmakológiai aktiválására, mint a



kamrai myocyták, így a meglévő APD diszperzió tovább fokozódik. Potenciálisan aritmogén APD diszperzió fokozás (pinacidil) után kumulatíván alkalmazott acetilkolin hatására a diszperzió normalizálódását tapasztaltuk.

Az acetilkolin hatása különböző típusú humán kamrai készítményekre: egészséges humán midmyocardialis preparátumnál enyhe APD megnyúlást, más nem beteg szívből vett humán epicardialis mintánál pedig az APD enyhe rövidítését és plató depressziót regisztráltunk acetilkolin hatására.

Az akciós potenciál időtartamának megnyúlását figyeltük meg csökkent ejekciós frakciójú (EF=29%) szívből nyert humán papilláris izomzat és Purkinje rost esetén (EF=29%) acetilkolin hatására.

Végül megemlítendő, hogy egészséges, humán, donor Purkinje rostok mérése során 5  $\mu$ M acetilkolin hatására APD rövidítést figyeltünk meg. A humán Purkinje rostok vizsgálatát a jövőben patch clamp technikával mindenképpen fontosnak tartjuk.

## **4.2 A Korai Repolarizációs Szindróma farmakológiai modelljeinek vizsgálata**

Számos különböző farmakológiai protokollt alkalmaztunk az ioncsatorna mutációk modellezésére, az acetilkolint pedig a megnövekedett paraszimpatikus tónus modellezésére. Szignifikáns eredményeket néhány esetben találtunk, de minden esetben a cilostazol minimális antagonistáló hatása (APD megnyúlása, akciós potenciál plató emelkedése) volt kimutatható. Ez felveti annak lehetőségét, hogy Korai Repolarizációs Szindróma esetén a cilostazol szerepet játszhat az aritmiák megszüntetésében. Meg kell azonban említeni, hogy modelljeinkkel a szív egyéb részeit nem vizsgáltuk.

## **V. Konklúzió**

Doktori disszertációm legfontosabb megállapításai a következők:

1. Az acetilkolin részben antagonistálni tudta a korábban alkalmazott  $I_{KATP}$  aktivátor (5  $\mu$ M pinacidil) okozta APD rövidülést, és csökkentette a pinacidil által kiváltott APD diszperzió növekedést a kamrai papilláris izom és a Purkinje rost között. A standard mikroelektrod méréseket patch clamp technikával reprodukálva hasonló

eredményt értünk el pinacidil és karbachol egymás utáni alkalmazásakor. A hipoxiás környezet kialakulása után az acetilkolin alkalmazása képes volt ellensúlyozni a hipoxia okozta APD<sub>90</sub> rövidülést és az amplitúdó csökkenését.

2. A cilostazol alkalmazása farmakológiailag generált Korai Repolarizációs Szindróma modelleken részleges normalizálódást eredményezett. Ezek alapján igazoltuk a cilostazol mint antiaritmiás szer terápiás létjogosultságát Korai Repolarizációs Szindrómában.

3. Egészséges humán Purkinje-rostokon standard mikroelektród technikával mérsékelt APD-rövidülést tapasztaltunk acetilkolin alkalmazásakor. Más részről azonban szívelégtelen szívből nyert Purkinje-rostban és papilláris izomban APD-megnyúlást tapasztaltunk acetilkolin hatására. Az acetilkolin enyhe APD-megnyúlást váltott ki humán midmyocardialis preparátumban, és enyhe APD-rövidítést és plató depressziót humán epicardiumban. Tekintettel a humán készítmények kis számára, további vizsgálatok szükségesek acetilkolinnal.

## **VI. Köszönetnyilvánítás**

Külön köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek, Dr. Koncz István PhD egyetemi adjunktusnak, PhD munkám során nyújtott felbecsülhetetlen támogatásáért és szakmai útmutatásáért.

Hálás vagyok Dr. Varró András PhD, DSc professzor úrnak és Dr. Baczkó István PhD professzor úrnak, a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar Farmakológiai és Farmakoterápiai Tanszékének korábbi és jelenlegi vezetőinek, hogy lehetőséget biztosítottak számomra mint doktorandusznak. Örömmel gondolok a folyamatos támogatásra, tanácsokra és javaslatokra.

Külön köszönettel tartozom Prof. Dr. Jost Norbert, MTA doktora, a Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola igazgatóhelyettesének személyes útmutatásáért jelen PhD értekezés megírásában és benyújtásában.

Köszönettel tartozom a Tanszéken dolgozó valamennyi munkatársamnak, különösen Dr. Pásztai Bencének, PhD, Molnárné Zsuzsának, Dr. Árpádfy-Lovas Tamásnak, PhD.

Köszönetemet fejezem ki jelenlegi munkahelyemnek, a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézetnek és vezetőségének, hogy támogatták doktori értekezésem elkészítését.

Végül, de nem utolsósorban szeretném megköszönni a családom és barátaim minden támogatását és törődését. Kiemelt köszönet jár szeretett feleségemnek, Dr. Tárai Mónikának.