

A nemi hormonok kardiovaszkuláris hatásai élettani és kóros körülmények között

MTA doktori értekezés tézisei



Dr. Várbíró Szabolcs PhD Med. Habil.

Egyetemi docens

Semmelweis Egyetem ÁOK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Budapest, 2019

Tartalom

1. Bevezetés.....	2
2. Célkitűzések	3
2.1. Az érrendszer nemi különbségeinek vizsgálata normo- és hipertóniában	3
2.2. Kardiiovaszkuláris veszélyeztetettség fertilis korban – vaszkuláris változások hiperandrogén modellekben	4
2.3. A menopauza és a hormonpótlás ér-hatásai	5
3. Módszerek	6
3.1. Állatkísérletes modellek	6
3.2. Vizsgálati metodikák.....	7
4. Eredmények és következtetések.....	10
4.1. Nemi különbségek koszorúsereken	10
4.2. Hiperandrogén modellek fontosabb következtetései.....	12
4.3. Menopauza – hormonpótlás érhatások	19
5. Publikációs lista.....	23
5.1. PhD értekezéshez kapcsolódó közlemények:	23
5.2. MTA doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények	23
5.3. A disszertációban idézett saját közlemények a témában.....	26
5.4. Egyéb saját angol nyelvű közlemények listája.....	28
A tudományos aktivitás összefoglaló adatai (2019.08.01.):.....	29

1. Bevezetés

PhD disszertációm a női nemi hormonok keringésélettani hatásainak vizsgálatával foglalkozott (1-7). A posztmenopauzás nők hormonpótló kezeléséhez fűzött kezdeti nagy elvárások idején számos munkacsoport fordult e kérdéskör tanulmányozásához. A kilencvenes évek második felében munkacsoportunk kiterjedt és alapos vizsgálatokban, izolált ereken tesztelte a női nemi hormonhiány és a hormonpótlás érbiomechanikai és farmakológiai hatásait mind normális, mint emelkedett vérnyomás esetén, különböző érágiókban és modellekben. Ezen eredményeink, illetve az ezt követő évek saját valamint mások által végzett kísérletes és klinikai vizsgálatai megerősítették azt a véleményemet, hogy a női nemi hormonok receptorai jelen vannak az élettani illetve a kóros öregedés szempontjából alapvető jelentőségű vaszkuláris szövetekben; a nemi hormonok direkt és indirekt hatásai alapvetően befolyásolják a vaszkuláris működéseket; a nemi hormonhatások egyensúlya a szív-érrendszeri kockázat meghatározó tényezője, valamint azt is, hogy ez az egyensúly módosulhat az életkor előrehaladása során..

Jelen tanulmányom témája a női nem előrehaladó életszakaszokhoz kapcsolódó fiziológiás és kóros szív-érrendszeri jellegzetességeinek vizsgálata, protektív vaszkuláris hatások feltárása.

Régóta ismert, hogy a szív-érrendszer élettani működésében, a napjainkban népbetegségnek számító hipertónia kialakulásában, patomechanizmusában is léteznek nemi különbségek.

Ezen eltérések jellege, mibenléte napjainkban is intenzíven kutatott terület. A női nem egyes életszakaszaira jellemző tulajdonságait, betegségét, valamint természetes változását kívánom bemutatni a szív-érrendszerre fókuszálva – kezdve a nemi különbségekkel, folytatva a reprodukív korban leggyakrabban előforduló policisztás ovarium szindróma, végül a fogamzóképes időszakot lezáró menopauza szív-érrendszeri működésben kimutatható eltéréseivel. Általánosságban elmondható, hogy nőkben 7-10 évvel később jelennek meg a szív-érrendszeri betegségek. Feltételezhető, hogy az endogén ösztrogének expozíciója a termékeny életszakasz alatt késlelteti az ateroszklerózis megjelenését nőknél. Ennek ellenére, a kardiovaszkuláris halálozás mégis vezető helyen áll a 65 év feletti nők mortalitásában. Alapvetően fertilis korban a nők védettek a szív-érrendszeri betegségekkel szemben, a férfiakhoz képest. Azonban ebben a korosztályban is léteznek veszélyeztetett csoportok: anyagcsere- és cukorbetegségben, inzulin rezisztenciában, illetve a policisztás petefészek szindrómások között számíthatunk fokozott kockázatra. Menopauzában a női nem védő hatása megszűnik, csökken az ösztrogénszint és emiatt a kardiovaszkuláris rizikó megemelkedik. A

különbségek megértéséhez először a fiziológiás szív-érrendszeri működés megismerését tűztük ki célként, majd ehhez kapcsolódóan a hipertónia kialakulásának, stabilizálódásának nemi különbségeit vizsgáltuk.

Élettani-állatkísérletes kutatásaink során a nők kardiovaszkuláris védettségének és speciális körülmények között kialakuló sérülékenységeinek részleteit tártuk fel. Az állatkísérletes modellek lehetővé tették finom mechanizmusok elemzését, melyek humán vizsgálatok keretében etikai szempontból nem kivitelezhetők. Ugyanakkor klinikusként inspirált a folyamatok kezdő lépéseinek azonosítása, melyek ismerete egyúttal útmutatást adhat későbbi betegvizsgálatok, valamint – a folyamatok megértésével és a személyre szabott orvoslás szemléletével – az adekvát, korai, célirányos, nemre és állapotra specifikus beavatkozások megtervezésére.

2. Célkitűzések

Általános tapasztalat, hogy a korai érkárosodás időszakában a folyamatok még reverzibilisek lehetnek. Ezért állatmodelljeinkben a kezdeti érelváltozások kialakítását és tanulmányozását tűztük ki célul.

Az egyes kísérlet sorozatokban izolált ereken vizsgáltuk a női nemi hormonhatások változásainak vaszkuláris következményeit (9, 14, 15, 19). A legfontosabb nőgyógyászati állapotokat modelleztük: az élettani nemi különbségeket, ahol a női nem védő hatását; a hiperandrogén állapotot (16-18, 20-24, 26) és a menopauzát (8, 10-13, 25), ahol a szív-érrendszeri veszélyeztetettség mechanizmusait kívántuk adott vonatkozásokban és összefüggésekben feltárni.

2.1. Az érrendszer nemi különbségeinek vizsgálata normo- és hipertóniában

- Azonosítani kívántuk a normális vérnyomás mellett jelenlévő élettani nemi különbségeket, illetve a hipertóniás vaszkuláris adaptáció eltéréseit.
- Ennek kapcsán a morfológiai, az érbiomechanikai és a farmakológiai – vaszkuláris reaktivitásban kimutatható érfiziológiai eltérések azonosítása volt a célunk.
- Hipertónia kialakítására angiotenzin II szubpresszor adagját alkalmaztuk, amely homogén kóroki háttérrel, 2-3 hét alatt idéz elő magasvérnyomást, így 4 hetes modellünkben a korai, kezdeti, stabilizálódó hipertóniás károsodások első lépéseit tanulmányozhattuk.

2.2. Kardiovaszkuláris veszélyeztetettség fertilis korban – vaszkuláris változások hiperandrogén modellekben

- Manneras és Yanes modellje alapján olyan PCOS modellt kívántunk létrehozni, amelyben még nem alakul ki hipertónia és a metabolikus szindróma minden komponense. E modellben a hiperandrogén állapotot, a szisztémás inzulin rezisztenciát, és az ezekhez kapcsolódó korai érkárosodásokat tanulmányoztuk normális vérnyomású állatokban. Ennek során a D-vitamin, mint aktív kezelés hatásait is vizsgáltuk.
- Második PCOS modellünkben a hiperandrogén állapotot és a D-vitaminhiányt, mint gyakori komorbiditást vettük górcső alá. Kialakítottunk egy olyan, szintén normális vérnyomású állatmodellt, ahol izolált hiperandrogén állapotot illetve D-vitamin hiányt, valamint a két károsító hatás együttesét is tudtuk vizsgálni a szisztémás inzulinrezisztenciára és az erekre.

A modellek validálását követően a következő kérdéseket vizsgáltuk:

Az első PCOS modellben:

- Kialakul-e vaszkuláris inzulin rezisztencia kis rezisztencia ereken illetve aortán, befolyásolja-e ezt a D-vitamin kezelés?
- Látunk-e prehipertenzív érbiomechanikai illetve érreaktivitásbeli változásokat a kisereken illetve az aortán, tekintettel arra, hogy a hosszabb kezelés már hipertóniát okoz? Milyen reakciútak érintettek? Miográfus vizsgálatokban elsőként a NO és a COX útvonalat, immunhisztokémiás szövettani metszeteken pedig ezek mellett az oxidatív-nitratív stressz változásait, illetve az inzulin, D-vitamin receptor expressziót kívántuk ellenőrizni.
- Károsodik-e az ösztadiol függő relaxáció hiperandrogén állapotban?
- Változtat-e a D-vitamin kezelés a feltételezett prehipertenzív érkárosodásokon?

Második PCOS modellünkben:

- Elsőként a korábban kimutatott inzulin rezisztencia részleteit kívántuk feltárni; azaz milyen mechanizmussal okoz szisztémás, illetve vaszkuláris inzulin rezisztenciát a hiperandrogén állapot, illetve a D-vitaminhiány?
- Additív-e a két károsító hatás az anyagcsere, a petefészkek, illetve a koszorúserek vonatkozásában?

2.3. A menopauza és a hormonpótlás ér-hatásai

- Hogyan változnak a szív vérellátásáért közvetlenül felelős intramurális kis coronaria arteriolák mechanikai és farmakológiai tulajdonságai menopauza modellben és hormonpótlás hatására normális vérnyomás esetén?
- Hogyan befolyásolja az akut ösztradiol hatást artéria saphenán a krónikus hormonhiány és hormonpótlás?
- A vénás rendszer változásai kevésbé voltak ismertek munkacsoportunk vizsgálatai előtt. Ezért korábbi munkánk folytatásaként tisztázni kívántuk, hogy a vénás mechanika változásai mellett kimutatható-e eltérés a vénás kontraktilitásban menopauza modellben, és ezt hogyan befolyásolja a hormonpótló kezelés normális vérnyomás esetén?
- Milyen vénás károsodást indukál női nemi hormonhiányos (ovariektomizált) patkányokban az egyik legismertebb, érfal remodellinget kiváltó faktor, az angiotenzin II által okozott hipertónia, másrészt hogyan befolyásolja ezt a folyamatot a női nemi hormonok pótlása?

3. Módszerek

3.1. Állatkísérletes modellek

A kis koszorúserek nemi különbségeinek vizsgálatát normális vérnyomású és hipertóniás modellekben végeztük. Utóbbiban ozmotikus minipumpában adagolt szubpresszor dózisú angiotenzin II-vel (100 ng/tskg/min/4hét) váltottuk ki a hipertóniát. E 4 hetes modell lényege, hogy az alkalmazott dózis akutan nem, csak 2-3 hét alatt okozott stabilizálódó magasvérnyomást, így a folyamat kezdeti lépéseit tudtuk tanulmányozni.

A policisztás petefészek szindróma (PCOS) első modelljében nőstény patkányokon 10 hetes dihidrotesztoszteron kezelést (83µg/die DHT-t kibocsájtó pellet, Innovative Res. of America) alkalmaztunk. Vizsgáltuk a kardiovaszkulárisan protektív dózisúnak minősülő (1,25(OH)₂D₃ vitamin, 120ng/100g/hét, sc., Calcijex inj., 2µg/ml, Abbot Lab.) D-vitamin kezelés hatásait is, az irodalom alapján adaptált modellnek megfelelően Wistar (WY) patkányokon.

A hiperandrogén állapot és a D-vitaminhiány kombinált károsító hatására épülő második PCOS modellünkben a hiperandrogén állapotot transzdermálisan alkalmazott tesztoszteron géllel (0,033 mg/tskg dózisban alkalmazott Androgel 1%, Laboratories Besins International S. A., Párizs, Franciaország) érték el. Az állatok fele D-vitamin mentes tápot kapott (Sniff Germany – Experimental for (EF) rat/mouse complete VitD-free diet: kevesebb, mint <5 NE/kg D₃-vitamin tartalmú) a vitaminhiány kialakítása céljából. A kontroll csoportok a Sniff kontroll tápját és a D-vitaminszint optimalizálása céljából Vigantol olajat kaptak (összességében 3000 NE/tápkg adagig pótolva a D-vitamin bevitelt) és a D-vitaminszint mérésével igazoltuk a kívánt értékek elérését. Így alakítottuk ki a négy csoportot: csak D-vitaminhiányos, csak tesztoszteron kezelt, D-vitaminhiányos és tesztoszteronnal is kezelt, valamint a kontroll.

A női nemi hormonhiányos állapotot farmakológiai (Dekapeptil depo inj, Ferring Co.) vagy sebészi kasztrációval érték el. Hormonpótlásra ösztrogén, progeszteron illetve kombinált hormonkezelések állatkísérletes körülményekre adaptált, illetve hormon meghatározásokkal kontrollált sémáit alkalmaztuk. A vizsgálatok egy része normális vérnyomású Sprague-Dawley (SD), illetve a fentiekben ismertetett módszerrel létrehozott angiotenzin II hipertóniás patkányokban történtek.

Az elvégzett vaszkuláris vizsgálatok: patkányokból izolált arteria, vena saphena; arteria gracilis és coronária arteriolák érszegmenseinek; aorta gyűrűknek érbiomechanikai

tulajdonságait és különböző értágító és érösszehúzó farmakonokra adott válaszreakcióit vizsgáltuk.

3.2. Vizsgálati metodikák



1. ábra: In vitro mikroangiometriás mérőrendszer. 1. Szervopumpa 2. Inverz mikroszkóp 3. Szervfürdő (egy izolált ér vizsgálatára alkalmas) 4. Mikroszkópos kamera

Méréseink jelentős részében in vitro mikroangiometriás rendszerben izolált érszegmenseket vizsgálatunk – ebben a rendszerben ki- és bemeneti nyomáskontroll mellett nyomás-átmérő jelleggörbék felvételét és az érszegmensek farmakológiai reakcióinak vizsgálatát végeztük (1. ábra).

Aorta gyűrűkön Mayo Myograph rendszer segítségével (15mN előfeszítéssel) vizsgáltunk egyes érösszehúzó, relaxáló farmakonokra adott válaszokat (2. ábra.). E modellben több gyűrű párhuzamos vizsgálatával részletes hatásmechanizmus vizsgálatok végzésére is módunk nyílt (nitrogén oxid szintáz és ciklooxygenáz enzimblokkolók alkalmazásával).



2. ábra: Mayo Myograph, 8 káddal és 8 csatornás adatrögzítő rendszerrel

A keringésélettani vizsgálatokat követően az adott ereket, illetve a közvetlen folytatásukba eső érszegmenseket szövettanilag értékeltük, esetenként immunhisztokémiai festéseket is végeztünk.

Disszertációmban az egyes női hormonális állapotok kardiovaszkuláris védő-, illetve károsító hatásaira vonatkozó vizsgálatainkat ismertetem.

Ennek keretében vizsgáltuk a nemi különbségeket normális vérnyomás esetén (1A), a nemi különbségeket magasvérnyomás esetén (1B) – ahol a női nem védő hatásait feltételeztük. Kardiovaszkuláris veszélyeztetettséget feltételeztünk a policisztás petefészek szindróma klinikai képe alapján hiperandrogén modelljeinkben, illetve menopauza modelljeinkben is. Tanulmányoztuk a D-vitaminkezelés hatását hiperandrogén állapotban (2A) és a D-vitaminhiány és hiperandrogén állapot egyedi és kombinált hatásait (2B). Vizsgáltuk a hormonhiány és hormonpótás hatásait normális vérnyomás esetén (3A) és hipertóniában (3B) is.

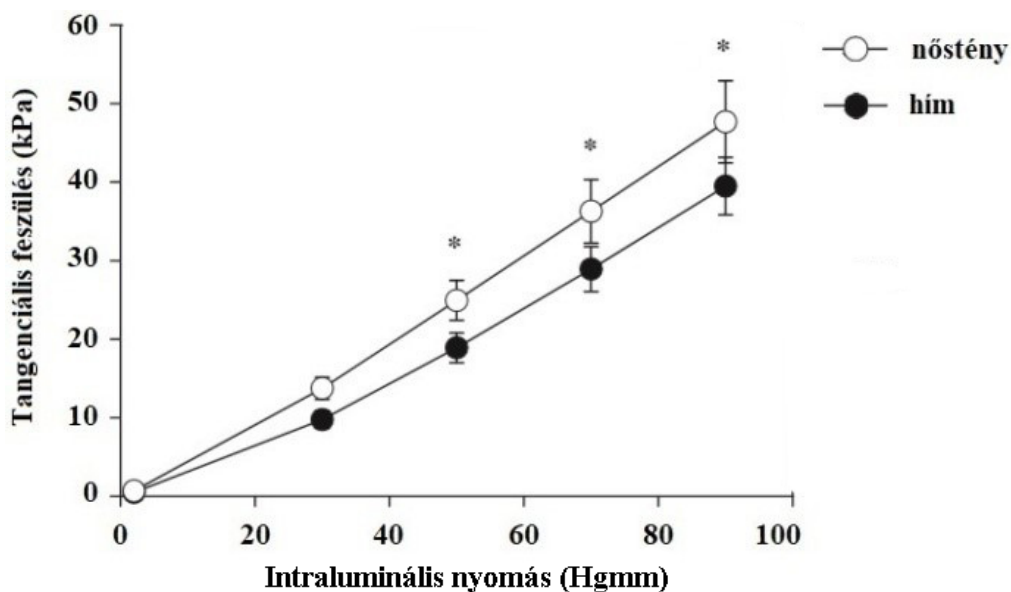
1. táblázat: az állatkísérletes modellek összefoglalása

Modell típusa	Normotónia	Hipertónia
Nemi különbségek	1A	1B
Kardiovaszkuláris veszélyeztetettség fertilis korban	Hiperandrogén modell + D vitamin kezelés védő hatása (2A)	
	Hiperandrogén állapot + D-vitamin hiány közös károsító hatása (2B)	
Menopauza modellek	Sebészi és farmakológiai ovariectomia (3A1, 3A2)	hipertónia + sebészi ovariectomia (3B)

4. Eredmények és következtetések

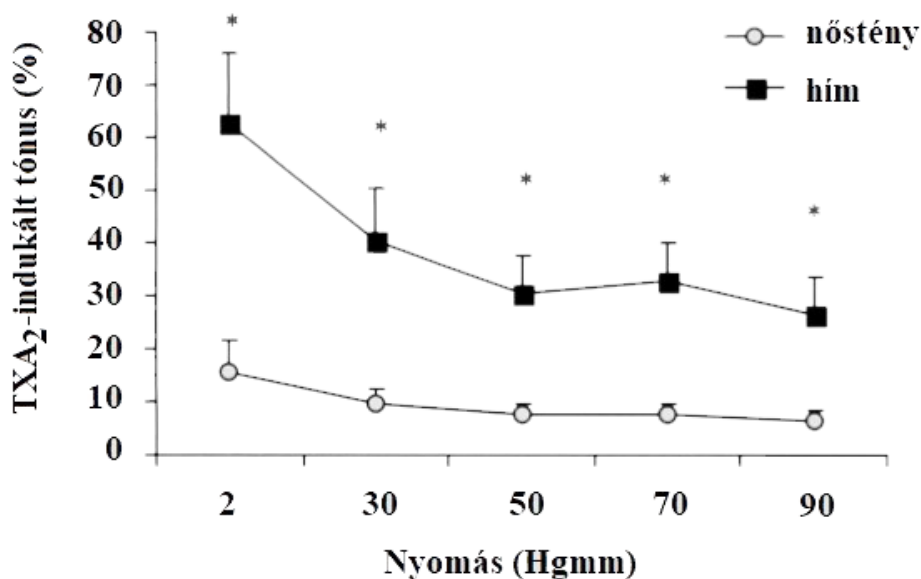
4.1. Nemi különbségek koszorúsereken

Kis koszorúserekben normális vérnyomás mellett és élettani viszonyok között hímekben hasonló belső sugár mellett nagyobb a falvastagság, így nagyobb a fal/lumen hányados. Ez alacsonyabb izobárikus falfeszülést eredményezett hímekben, mint nőstényekben (3. ábra, * $p<0,01$).



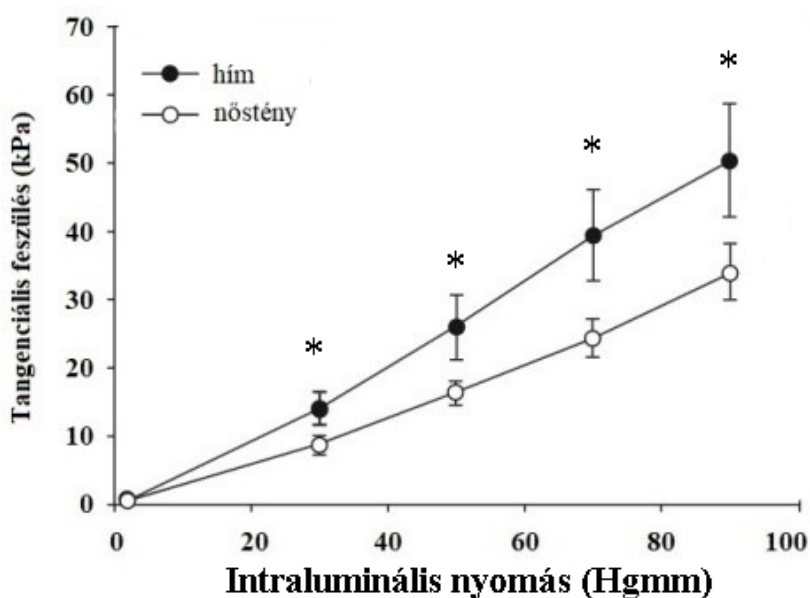
3. ábra: Tangenciális falfeszülés az intraluminális nyomás függvényében, kalciummentes oldatban, normális vérnyomású hím és nőstény patkányokban ($p<0,01$).

A spontán tónus és a bradykininfüggő relaxáció nem mutatott nemi különbséget, ugyanakkor a maximális vazokonstrikció kifejezetten erősebb volt hímekben, mint nőstényekben (4. ábra, * $p<0,001$).



4. ábra: TXA₂ indukálta értónus normális vérnyomású hím és nőstény patkányokban

Hipertóniában az intramurális kis koszorúserek érfali mechanikai terhelés növekedése hímeiben az egyik korai károsodás (5. ábra, * $p < 0,01$). Ezzel szemben a nőstények ereiben „inward eutroph” remodelling látható, mely stabilizálni próbálja a mechanikai terhelést, ugyanakkor nő a vaszkuláris rezisztencia – de ennek árán stabilizálódik a mikrocirkulációban a vérnyomás, tovább fenntartva lokálisan a normotóniás szintet (5. ábra).

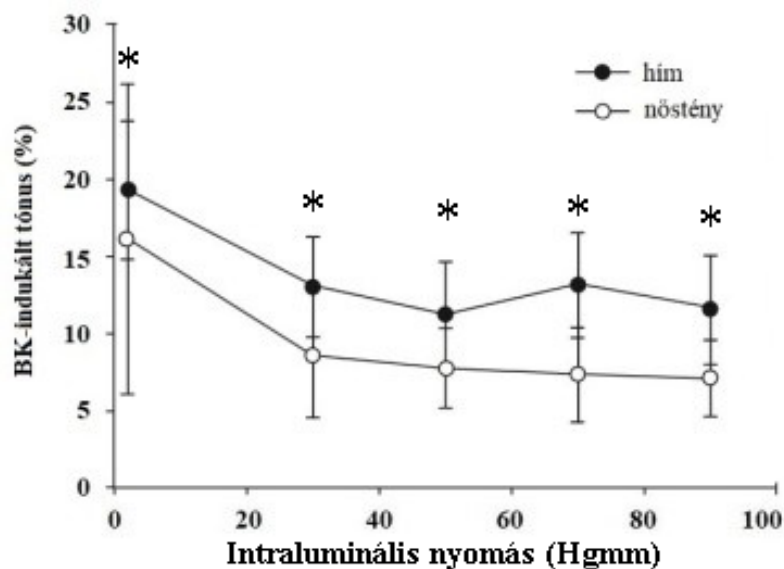


5. ábra: Nemi különbségek ATII hipertónia hatására patkányokban a koszorúsereken mérhető tangenciális feszülésben (Ca^{2+} -mentes-oldatban)

A hipertóniás adaptáció során hím patkányokban nagyobb a bal kamra vérellátását nagyrészt biztosító intramurális kis koszorúserek spontán tónusa és vazokonstriktor válasza, kisebb

mértékű a relaxációs képessége (6. ábra), nőstényekhez képest. Ugyanakkor nőstényekben a szív hipertrófiája tapasztalható.

ATII hipertóniában bradykinin (BK) hatására a nőstényekből származó erek nagyobb mértékben relaxáltak, mint a hímekből származók (6. ábra, * $p < 0,05$).



6. ábra: Nemi különbségek ATII hipertónia hatására patkányokban a koszorúserek BK-indukálta értónusában (maradék értónus, a Ca^{2+} -mentes-oldathoz viszonyítva).

Összevetve: a spontán értónusban és a BK-indukálta tónusban nem volt szignifikáns különbség a normotenzív hímek és a normotenzív nőstények között. Ellenben a TXA_2 -indukálta tónus már normotenzív hímekben is szignifikánsan nagyobb volt, mint normotenzív nőstényekben. Azaz ATII hipertónia hatására a hímek fokozott TXA_2 -függő kontrakciós válasza megmaradt, ugyanakkor nőtt a spontán értónusuk és csökkent a relaxációs válaszuk, azaz a hipertóniás adaptáció során a vazokonstriktációval szemben minden irányban sérülékenyebbé váltak a nőstényekhez képest.

4.2. Hiperandrogén modellek fontosabb következtetései

Célunk olyan állatkísérletes modellek kialakítása volt, amelyben a PCOS kezdeti elváltozásait tudjuk tanulmányozni.

Ennek érdekében adaptáltunk és továbbfejlesztettünk egy meglévő PCOS modellt, amely eredetileg hipertóniát is okozott, ezért az abban mért eredmények elkülönítése a hipertónia okozta károsodásoktól nem volt egyértelmű. Normális vérnyomású módosított modellünkben

egyidejűleg tudtuk tanulmányozni a hiperandrogén állapot és a D-vitaminpótlás hatásait, a hiperandrogén állapotban jelentkező érkárosodások kezdeti lépéseit.

Ezt követően egy olyan, munkacsoportunk által kifejlesztett PCOS modellt validáltunk és alkalmaztunk, melyben a hiperandrogén állapot és a D-vitamin hiány károsító hatásait együtt és külön-külön is tanulmányozni tudtuk.

Mindkét modell alkalmas a korai károsodások tanulmányozására, hogy megértsük a folyamatok első lépéseit és feltárjuk a lehetséges beavatkozási pontokat. A két modellben a PCOS-ra vonatkozó új felismeréseinket az alábbiakban összesítem.

4.2.1. A cukor- és inzulin anyagcserére vonatkozó eredmények áttekintése

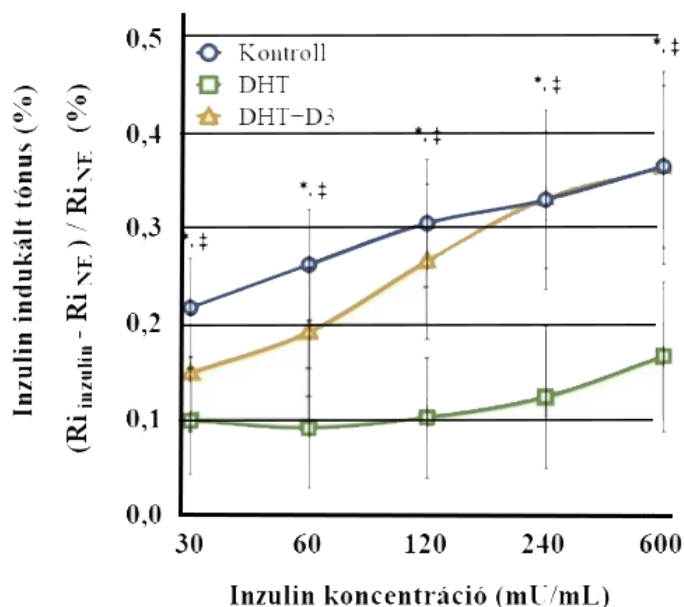
Mindkét modellben igazoltuk a szisztémás inzulin rezisztencia jelenléte (2. táblázat, 9.-11. ábrák) mellett az egyidejű vaszkuláris inzulin rezisztenciát (7., 8. ábra), azaz az inzulinra kialakuló vazorelaxáció csökkenését.

2. táblázat: OGTT inzulin 0' és 120' értékei a kezelési csoportokban / első PCOS modell, melyben a szisztémás inzulin rezisztencia rendeződik D-vitamin pótlással

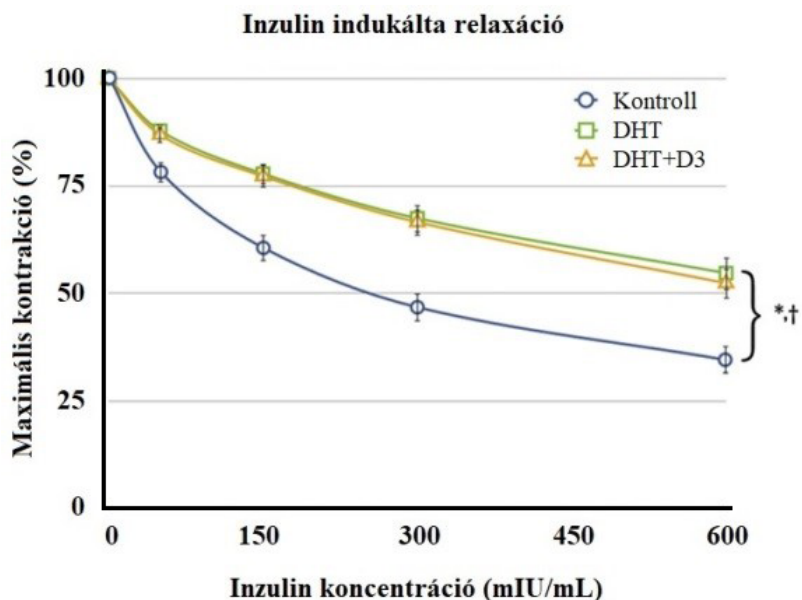
	Kontroll (n=10)	DHT (n=10)	DHT+D₃ (n=10)
Vércukor 0' (mM/L)	5,31±0,15	5,35±0,24	5,18±0,27
Vércukor 120' (mM/L)	6,11±0,11	6,36±0,2	7,09±0,13
Inzulin 0' (ng/mL)	0,42±0,02	0,42±0,03	0,45±0,04
Inzulin 120' (ng/mL)	0,71±0,14	1,42±0,33 *	0,48±0,07‡
Glikált fehérje (Fruktózamin, mM/L)	157±3	151±4	156±4
DHT plazmaszint (pg/mL)	267,3±14,1	370,9±35,0 *	438,4±24,1 †

2. táblázat: A 120 perces inzulin értéke a DHT-csoportban szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontroll csoportban (*:p<0,01). D-vitamin kezelés normalizálta az OGTT alatti inzulin választ (‡:p<0,001). Egyéb paraméterben nem volt szignifikáns különbség: vércukor 0', 120', inzulin 0' és glikált fehérje szint. A DHT szint a DHT-kezelt csoportokban szignifikánsan nagyobb volt (p<0,05).

Az első modellben igazoltuk, hogy a hiperandrogén hatásra létrejövő vaszkuláris inzulin rezisztencia D-vitamin hatására regionális különbségeket mutatóan reagál; kisereken (a. gracilis, 7. ábra) javul, aortán (8. ábra) nem változik – ez a célszervi károsodások regionális különbségeire is magyarázatot adhat.



7. ábra: Inzulin relaxáció arteriolákon a kezelési csoportokban

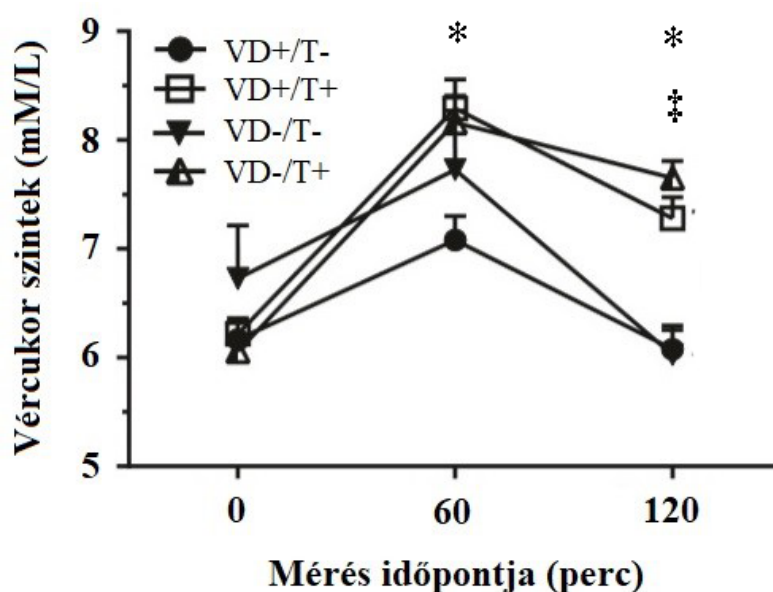


8. ábra: Inzulin relaxáció aorta gyűrűkén natívan és NO/COX blokkolókkal

Új modellünkben elsőként részleteiben igazoltuk, hogy a két károsító hatás eltérően okoz szisztémás inzulin rezisztenciát: a hiperandrogén állapot (tesztoszteron kezelés) változatlan inzulin szint mellett magasabb terheléses vércukor értéket eredményez, míg D-vitamin

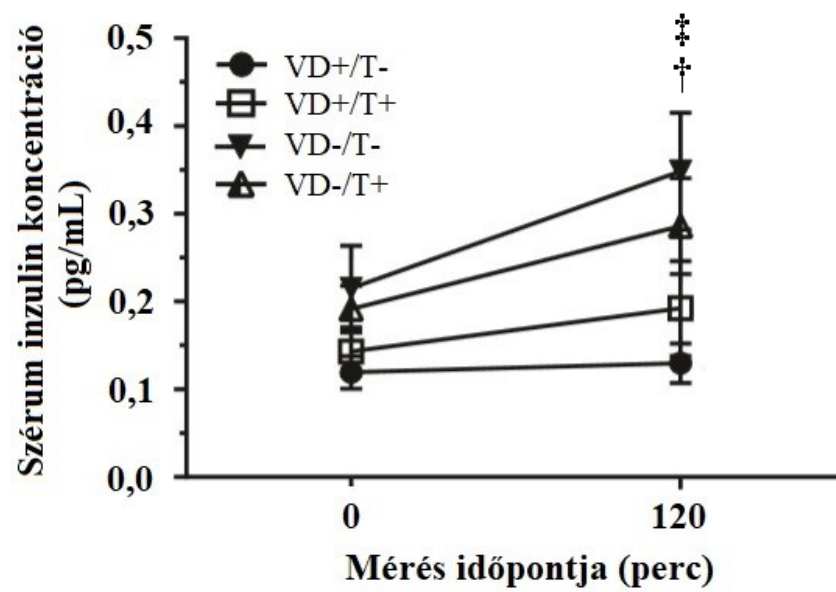
hiányban magasabb inzulinszint szükséges a vércukorszint normalizálásához. A két noxa egyidejűleg emelkedett inzulin- és vércukorszintet eredményezett.

Az éhomi vércukorszintben nem volt szignifikáns különbség a négy csoport értékei között. A 60 perces vércukorszint a VD+/T+-csoportban szignifikánsan nagyobb volt a tesztoszteron-kezelésben nem részesült csoporthoz képest (64. ábra, *: VD+/T- vs VD+/T+, $p < 0,05$). A tesztoszteron kezelés szignifikánsan nagyobb 120 perces vércukor értékeket eredményezett, függetlenül a D-vitamin státusztól (64. ábra, ‡: VD+/T- vs. VD-/T+ $p < 0,05$ és * $p < 0,01$).



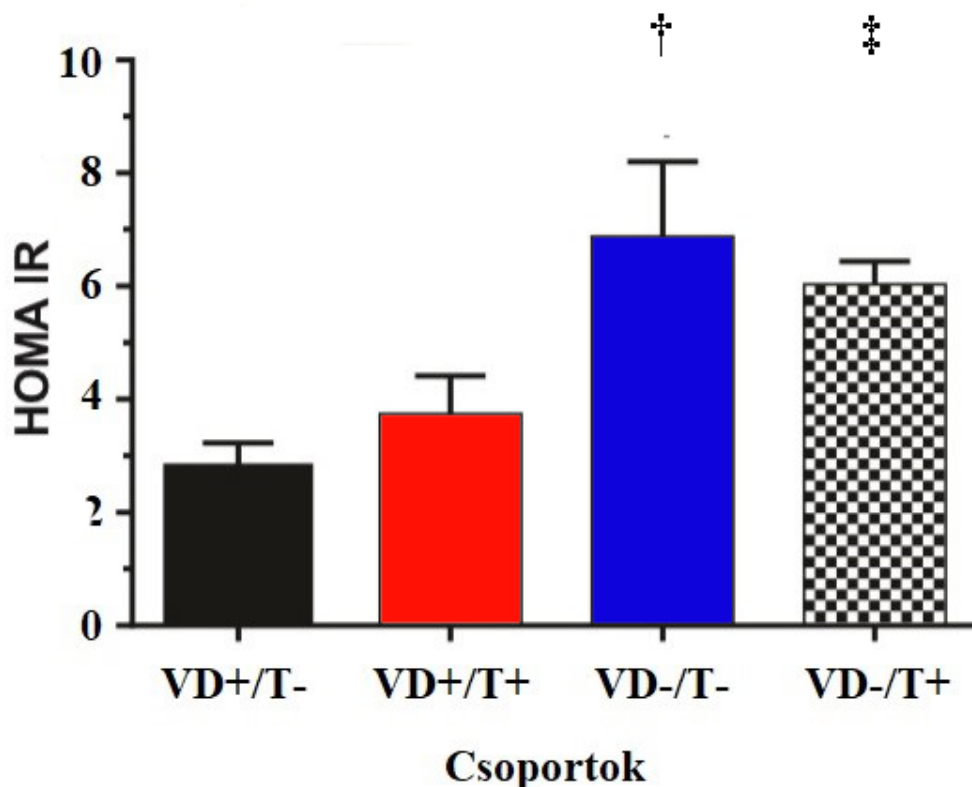
9. ábra: 6. heti OGTT-t követő szérumban vércukorszintek a 4 csoportban

A VDD emeli az OGTT a 120 perces inzulint és a HOMA-IR-t: Amíg az OGTT előtt mért plazma inzulin szintben nem volt különbség, addig a D-vitaminhiányos csoportok 120 perces értékei szignifikánsan nagyobbak voltak a D-vitamin-pótolt kontroll csoportéhoz képest (65. ábra, †: VD+/T- vs. VD-/T-, ‡ $p < 0,05$).



10. ábra: OGTT-t követő plazma inzulin szintek

Továbbá a D-vitaminhiányos állatoknál szignifikánsan magasabb volt a számított HOMA-IR (66. ábra, †, ‡ $p < 0,05$), a D-vitamin pótoltakhoz képest, függetlenül a tesztoszteron-kezelés meglététől vagy hiányától.



11. ábra: HOMA-IR értékek

Második, kombinált károsító hatásokon alapuló modellünkben a vaszkuláris inzulin hatás elemzésekor azt találtuk, hogy bármelyik noxa önmagában, elsősorban az NO-függő mechanizmus kiesésével jelentősen csökkentette az inzulinfüggő relaxációt kis koszorúsereken.

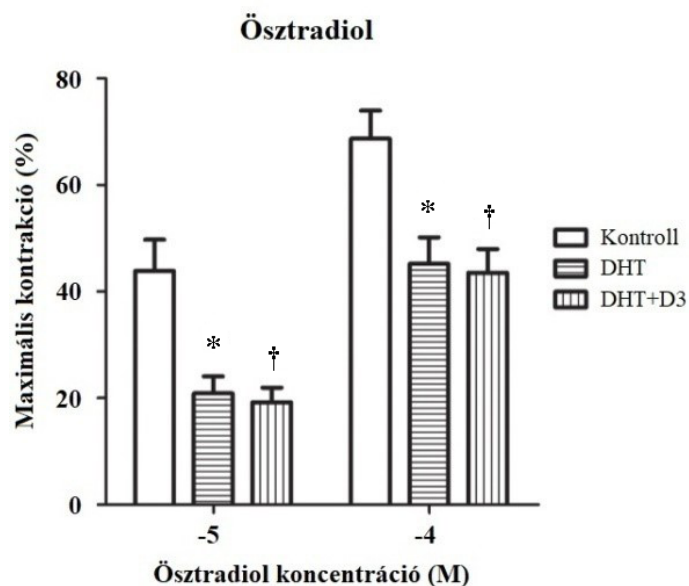
4.2.2. Első PCOS modellünk egyéb kiemelt eredményei

Korai PCOS modellünkben gracilis arteriolán a DHT kezelés normális vérnyomás mellett az érlumént növelte, az érfal vastagodása és a falkeresztmetszet szignifikáns növekedése nélkül, mely az érfal feszültséget (tangencionális stresszt) és a disztenziibilitást növelte, az elastikus modulus módosítása nélkül. E változások korai prehipertenzív eltérésekként értelmezhetőek, melyeket a D-vitamin kezelés jelentős részben kivédett. Az elastikus modulus változatlansága jelezte, hogy a folyamat érdemi eltérést az érfal komponenseiben még nem okozott. Ugyanakkor a vaszkuláris reaktivitás vonatkozásában a DHT kezelés csökkentette az ér teljes szabályozási tartományát, mind a relaxációs, mind a kontrakciós irányban. D-vitamin kezelés a teljes tartományt kevésbé befolyásolta, de összességében relaxáltabb ereket eredményezett a DHT kezeléshez képest. A DHT kezelés elsősorban az NO függő relaxációt

károsította, a D-vitamin kezelés kompenzációs hatása NO-tól független útvonalon érvényesült.

Korai PCOS modellünkben aortán a DHT kezelés fokozta a vazokonstriktiót és elsősorban az NO-függő útvonal blokkolásával csökkentette az ACh relaxációt. D-vitamin kezelés a vazokonstriktiót a kontroll szintjére állította helyre, az ACh relaxációt mérsékelten javította. Indometacin kezelés a csoportok közötti relaxációs különbséget eltüntette – így feltételezhető, hogy a konstriktor – dilatátor prosztanoidok arány változása jelenti a finomabb szabályozás és kompenzáció útvonalát aortán. E vizsgálat segített azonosítani azt a jelenséget, miszerint a D-vitamin kezelés által mérsékelten fokozódó NO termelődést vazokonstriktor prosztanoidok nagyrészt ellensúlyozzák, ez okozhatja azt, hogy az ACh relaxációban nem láttunk számottevő változást a DHT kezeléshez képest. Ez a mechanizmus gracilis arteriolán kevésbé volt domináns, mint aortán.

Az ösztrogén relaxáció hiperandrogén környezetben jelentősen csökken patkány aorta gyűrűkén és ezt a D-vitamin kezelés nem befolyásolta. Az ösztrogén érvédő hatásának csökkenése lehet az egyik magyarázata a PCOS-ben jelentkező korai kardiovaszkuláris károsodásnak.



12. ábra: Az ösztradiol relaxáció aorta gyűrűkén első PCOS modellünkben

Korai PCOS modellünkben az érfiziológiai változások háttérében az eNOS és COX2 expresszió módosulását írtuk le aorta endotheliumban, mely az ösztrogén relaxáció csökkenése mellett szintén a kardiovaszkuláris kockázat fokozódása irányába mutat.

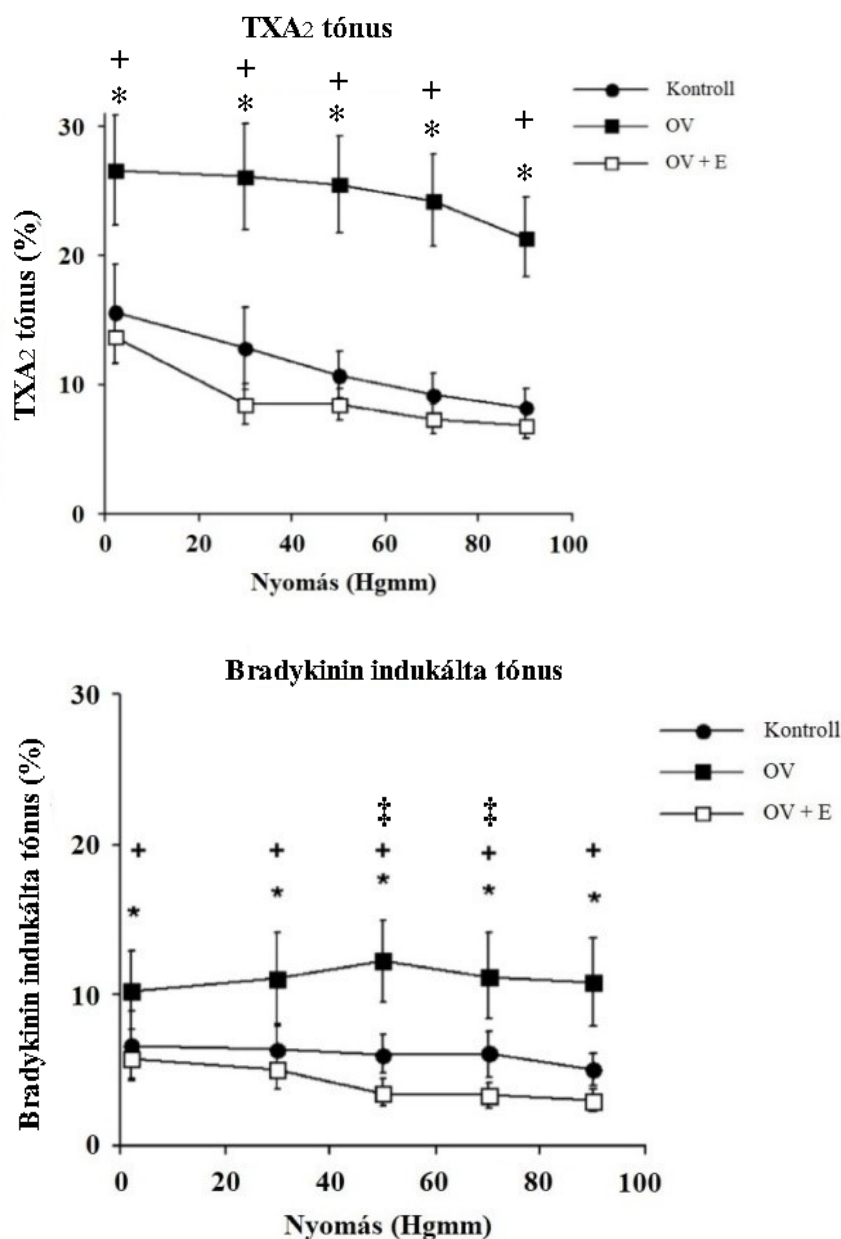
E modellben a leukocytákban és az ovariumokban észlelt emelkedett PARP aktiváció igazolta hipotézisünket, miszerint a PCOS fokozza az oxidatív stresszt, amit az egyidejű D-vitamin kezelés mérsékel / kivédett. Ugyanakkor a DHT-kezelés feltehetően direkt PARP gátló hatásként szignifikánsan csökkentette a PARP aktivitást az aorta endothel és simaizom rétegeiben egyaránt és a D3-vitamin kezelés ezt nem befolyásolta. Eredményeink alapján felmerül annak lehetősége, hogy az eltérő androgén metabolitok, illetve az eltérő szervek különböző PARP választ adnak – ennek az individuális reakciónak a háttere még nem ismert.

Eredményeink emellett igazolják az adjuváns D3-vitamin kezelés előnyös hatásait PCOS modellben. A szénhidrát metabolizmus mellett az ovariumban is majdnem teljesen visszaállította a DHT által okozott elváltozásokat. A D3-vitamin-pótlás fokozta az eNOS expressziót, ami regionális különbségekkel részben fokozott acetil-kolin válaszkészséghez és relaxációs képességhez vezetett.

A hiperandrogén állapot vastagabb, rugalmatlanabb vénafalat eredményezett, vénafal remodellinget észleltünk, amely értelmezhető a visszérkárosodás korai jeleként. A DHT hatására jelentkező visszerváltozásokat az egyidejű D3-vitamin kezelés mérsékelte.

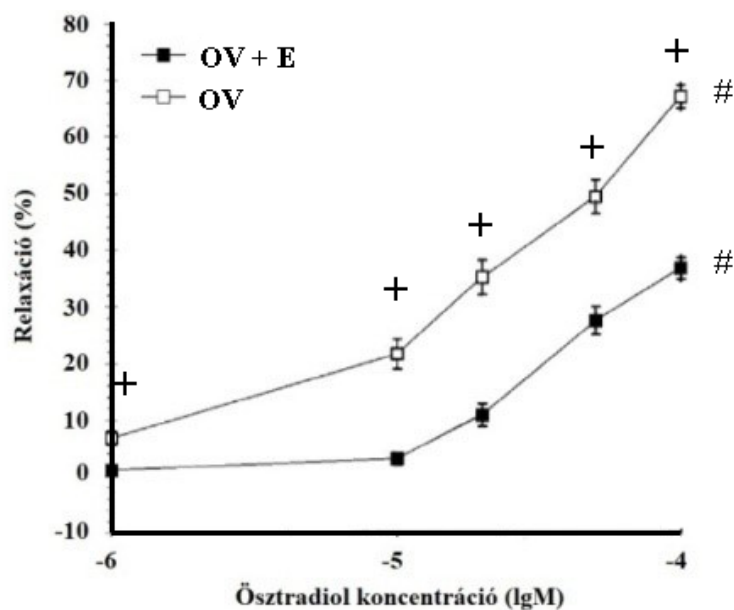
4.3. Menopauza – hormonpótlás érhatások

Ovariectomia után fokozott TXA₂-kontrakciót és csökkent bradykinin-relaxációt tapasztaltunk intramuralis coronaria arteriolákon. Az ösztrogén-kezelés a kontrollokkal megegyező kontrakciós választ és nagyobb bradykinin-indukált relaxációt eredményezett. Az ösztrogén-pótlás védelmet nyújtott a női nemi hormonhiány okozta vaszkuláris változások ellen (13., 14. ábra, *, +, ‡ p<0,05).



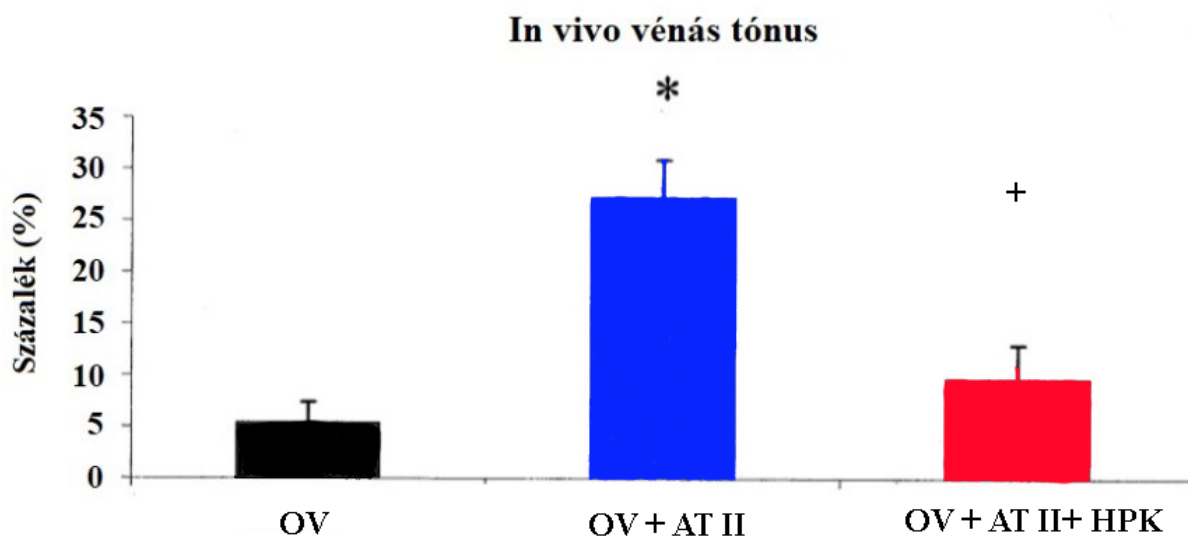
13. és 14. ábra: Patkány intramuralis coronaria rezisztencia arteriolák U46619 és BK indukálta tónusa (azaz Ca-mentes oldathoz viszonyított maradék értónusa) csoportonként. A *-jel a kontroll és OV, a + jel OV és OV+E, míg a ‡-jel a kontroll és az OV+E csoportok közötti statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) különbséget jelöli.

Az ösztadiol perifériás kisartériákon kifejtett, akut vazodilatációs hatása csökken a krónikus ösztadiol előkezelés hatására ovariectomizált állatokban. Ez a hatás nem calcium antagonist mechanizmussal valósul meg, hanem specifikus, ösztadiol függő hatás, azaz igazolja a krónikus ösztadiol pótlás közvetlen hatását perifériás kisartériákon. Egyidejűleg azt mutatja, hogy a női nemi hormonok genomikus és nem-genomikus hatásai között létezik kölcsönhatás (15. ábra, + $p < 0,001$, # $p < 0,05$).



15. ábra: Emelkedő dózisú ösztadiol-indukált relaxáció patkány saphena artériákon ($p < 0,001$)

- Munkacsoportunk írta le az ovariectomia és a női nemi hormonpótlás hatásait a vénás kontraktilitásra. A noradrenalin-indukálta tónus hormonhiányban csökkent, ez a jelenség kapcsolatban állhat a vénás kapacitancia funkció kontrolljának romlásával. A hormonpótlás helyreállította a noradrenalin-indukálta tónust, ugyanakkor relaxáltabb ereket eredményezett.
- Elsőként számoltunk be a női nemi hormonhiány és a hormonpótló kezelés ATII-hipertónia modellben vizsgált vénás biomechanikai hatásairól: az ATII kezelés fokozta, míg a hormonpótló kezelés csökkentette az in vivo vénás tónust. Másrészt, a vénás disztenziabilitás (vagyis a krónikus adaptáció) hormonpótló kezelés hatására nem változott a viszonylag rövid-távú, 1 hónapos kísérletes periódusunk során. Igazoltuk a hormonpótló kezelés vénás rendszerre gyakorolt előnyös, rövid-távú érbiomechanikai és kontraktilitásra kifejtett hatásait.



16. ábra: Krónikus szubpresszor ATII-kezelés és HPK hatása az in vivo vénás tónusra ovariectomiát követően.

A disszertációmban összefoglalt kísérletes munkáink eredményei is alátámasztották azt a klinikumból származó szakmai tapasztalatomat, miszerint a női nemi hormonok változásai rendkívül sokrétűen és életszakasztól függően a reprodukív és a kardiovaszkuláris egészség meghatározói. A korai, enyhébb eltérések optimalizálása javíthatja reprodukív korban a gyermekvállalás sikerességét, míg idősebb korban a kardiometabolikus egészséget. Ezért tartottam és tartom fontosnak az ismertetett kérdések vizsgálatát.

5. Publikációs lista

5.1. PhD értekezéshez kapcsolódó közlemények:

1. Kakucs R, **Varbiro S**, Székács B., Nádasy G. L., Ács N., Monos E. Direct relaxing effect of estradiol 17beta and progesterone on rat saphenous arteries. *Microvascular Research*. 1998;56: 139-143. IF: 1,496
2. Acs N., Szekacs B., Nadasy G. L., **Varbiro S**, Kakucs R., Monos E. The effects of ovariectomy and hormon replacement on biomechanical properties of small arteries in rats. *BJOG*. 1999;106:148-154. IF: 2,657
3. Acs N., Szekacs B., Nadasy G. L., Laszlo A., **Varbiro S**, Miklos Z., jr. Szentivanyi M., Monos E. Effects of combined sex hormone replacement therapy on small artery biomechanics in pharmacologically ovariectomized rats. *Maturitas*. 2000;34:83-92. IF: 1,402
4. Szekacs B, Vajo Z, **Varbiro S**, Kakucs R, Vaslaki L, Acs N, Mucsi I, Brinton A. Postmenopausal hormone replacement improves proteinuria and impaired creatinine clearance in type 2 diabetes mellitus and hypertension. *BJOG*. 2000;107(8):1017-1021. IF: 2,349
5. Bekesi G, Kakucs R, **Varbiro S**, Racz K, Sprintz D, Feher J, Szekacs B. In vitro effects of different steroid hormones on superoxide anion production of human neutrophil granulocytes. *Steroids* 2000;65:889-894. IF: 1,831
6. **Varbiro S**, Nadasy GL, Monos E, Vajo Z, Acs N, Miklos Z, Tokes AM, Szekacs B. Effect of ovariectomy and hormone replacement therapy on small artery biomechanics in angiotensin- induced hypertension in rats. *J Hypertens*. 2000;18:1587-95. IF 3,640
7. **Varbiro S**, Nadasy GL, Monos E, Acs N, Vajo Z, Szekacs B. Sex hormone replacement therapy reverses decreased venous distensibility in pharmacologically ovariectomized rats. *Menopause* 2001; 8:204-209. IF:3,505

5.2. MTA doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények

8. Hortovanyi E, **Varbiro S**, Tokes AM, Illyes G, Szekacs B, Paku S, Kerenyi T, Kadar A. Connexin 43 expression in rat aortic smooth muscle after ovariectomy and hormonal replacement. *Pathol Res Pract* 2001;197:109-112. IF: 1,163
9. Nadasy GL, Szekeres M, Dezsi L, **Varbiro S**, Szekacs B, Monos E. Preparation of intramural small coronary artery and arteriole segments and resistance artery networks from

the rat heart for microarteriography and for in situ perfusion video mapping. *Microvasc Res.* 2001;61:282-286. IF: 1,474

10. **Varbiro S**, Vajo Z, Nadasy GL, Monos E, Acs N, Szekacs B. Hormone replacement reduces elevated in vivo venous tone in hypertensive ovariectomized rats. *J Soc Gynecol Investig.* 2001;8:98-103. IF 2,830

11. Kakucs R, **Varbiro S**, Nadasy GL, Monos E, Szekacs B. Acute, nongenomic vasodilatory action of estradiol is attenuated by chronic estradiol treatment. *Exp Biol Med (Maywood) /formerly P Soc Exp Biol Med./* 2001;226:538-542. /IF: 3,321/

12. **Varbiro S**, Vajo Z, Nadasy GL, Monos E, Acs N, Lorant M, Felicetta JV, Szekacs B. Sex hormone replacement therapy reverses altered venous contractility in rats after pharmacological ovariectomy. *Menopause.* 2002; 9:122-126. IF:3,217

13. Mericli M, Nadasy GL, Szekeres M, **Varbiro S**, Vajo Z, Matrai M, Acs N, Monos E, Szekacs B. Estrogen replacement therapy reverses changes in intramural coronary resistance arteries caused by female sex hormone depletion. *Cardiovasc Res.* 2004; 61:317-324. IF: 4,575

14. **Varbiro S**, Matrai M, Szekeres M, Nadasy GL, Szaky E, Mericli M, Banhidy F, Monos E, Szekacs B. Intramural coronary artery constrictor reactivity to thromboxane is higher in male than in female rats. *Gynecol Endocrinol*, 2006; 22: 44–47. IF: 0,995

15. Matrai M, Mericli M, Nadasy GL, Szekeres M, **Varbiro S**, Banhidy F, Acs N, Monos E, Szekacs B. Gender differences in biomechanical properties of intramural coronary resistance arteries of rats, an in vitro microarteriographic study. *J Biomech.* 2007; 40:1024-1030. IF: 2,897

16. Sara L, Antal P, Masszi G, Buday A, Horvath EM, Hamar P, Monos E, Nadasy GL, **Varbiro S**. Arteriolar insulin resistance in a rat model of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2012;97: 462-468. IF: 4,174

17. Sára L, Nádas GyL, Antal P, Monori-Kiss A, Szekeres M, Masszi G, Monos E, **Várbiro Sz**. Pharmacological reactivity of resistance vessels in a rat PCOS model – vascular effects of parallel vitamin D3 treatment *Gynecol Endocrinol.* 2012; 28:961-964. IF: 1,303

18. Sára L, Nádas GyL, Antal P, Szekeres M, Monori-Kiss A, Horváth EM, Tőkés AM, Masszi G, Monos E, **Várbiro Sz** Arteriolar biomechanics in a rat polycystic ovary syndrome

model - Effects of parallel vitamin D3 treatment. *Acta Physiol Hung.* 2012; 99:279-288. IF: 0,882

19. Matrai M, Hetthessy J, Nadasy GL, Monos E, Szekacs B, **Varbiro S**. Sex Differences in the Biomechanics and Contractility of Intramural Coronary Arteries in Angiotensin II-Induced Hypertension. *Gender Med.* 2012; 9:548-556. IF: 1,690

20. Masszi G, Buday A, Novak A, Horvath EM, Tarszabo R, Sara L, Revesz C, Benko R, Nadasy GL, Benyo Z, Hamar P, **Varbiro S**. Altered insulin-induced relaxation of aortic rings in a dihydrotestosterone-induced rodent model of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2013; 99:573-578. IF: 4,295

21. Masszi G, Horvath EM, Tarszabo R, Benko R, Novak A, Buday A, Tokes AM, Nadasy NL, Hamar P, Benyó Z, **Varbiro Sz**. Reduced Estradiol-Induced Vasodilation and Poly-(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Activity in the Aortas of Rats with Experimental Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) *PLOS ONE.* 2013; 8:(3) Paper e55589. 7 p. IF: 3,534

22. Masszi G, Novak A, Tarszabo R, Horvath EM, Buday A, Ruisanchez E, Tokes AM, Sara L, Benko R, Nadasy GL, Revesz C, Hamar P, Benyó Z, **Varbiro S**. Effects of vitamin D3 derivative--calcitriol on pharmacological reactivity of aortic rings in a rodent PCOS model. *Pharmacol Rep.* 2013;65(2):476-483. IF: 2,165

23. Masszi G , Benko R , Csibi N , Horvath EM , Tokes AM , Novak A , Beres NJ , Tarszabo R , Buday A , Repas Cs , Bekesi G , Patocs A , Nadasy GyL , Hamar P , Benyo Z , **Varbiro Sz** Endothelial relaxation mechanisms and nitrative stress are partly restored by Vitamin D3 therapy in a rat model of polycystic ovary syndrome. *LIFE SCIENCES* 93:(4) pp. 133-138. (2013) IF:2,296

24. **Varbiro S**, Sara L, Antal P, Monori-Kiss A, Tokes AM, Monos E, Benko R, Csibi N, Szekeres M, Tarszabo R, Novak A, Paragi P, Nadasy GL. Lower-limb veins are thicker and vascular reactivity is decreased in a rat PCOS model: concomitant vitamin D3 treatment partially prevents these changes *AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY: HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY* 307:(6) pp. H848-H857. (2014) IF:3,838

25. Matrai M, Hetthessy JR, Nadasy GL, Szekacs B, Mericli M, Acs N, Monos E, Arbib N, **Varbiro S** Estrogen therapy may counterbalance eutrophic remodeling of coronary arteries and increase bradykinin relaxation in a rat model of menopausal hypertension. *MENOPAUSE* 23:(7) pp. 778-783. (2016) IF:2,733

26. Hadjadj L, **Varbiro S**, Horvath EM, Monori-Kiss A, Pal E, Karvaly GB, Heinzlmann A, Magyar A, Szabo I, Sziva RE, Benyo Z, Buday M, Nadasy GL Insulin resistance in an animal model of polycystic ovary disease is aggravated by vitamin D deficiency: Vascular consequences. *DIABETES & VASCULAR DISEASE RESEARCH* 15(4): 294-301. (2018) IF:2.357

5.3. A disszertációban idézett saját közlemények a témában

27. Bekesi G, Kakucs R, **Varbiro S**, Feher J, Pazmany T, Magyar Z, Sprintz D, Szekacs B. Induced myeloperoxidase activity and related superoxide inhibition during hormone replacement therapy. *BJOG*. 2001;108:474-481. IF: 2,321

28. Bekesi G, Kakucs R, Sandor J, Sarvary E, Kocsis I, Sprintz D, **Varbiro S**, Magyar Z, Hrabak A, Feher J, Szekacs B. Plasma concentration of myeloperoxidase enzyme in pre-and postclimacterial people. Related superoxide anion generation. *Exp Gerontol*. 2001; 37:137-148. IF: 2,493

29. Bekesi G, Racz K, Hrabak A, Kakucs R, **Varbiro S**, Magyar Z, Feher J, Dinya E, Pazmany T, Paku S, Szekacs B. Systematic investigation of different steroid precursors with respect to their effect on superoxide anion production by human neutrophil granulocytes. *Horm Metab Res*. 2004; 36:155-163. IF: 1,946

30. Szelke E, **Varbiro S**, Mersich, T, Banhidy F, Szekacs B, Sandor P, Komjati K. Effects of Estrogen and Progestin on Hypothalamic Blood Flow Autoregulation. *J Soc Gynecol Investig*. 2005; 12: 604–609. IF: 2,887

31. Szelke E, Mersich T, Szekacs B, Sándor P, Komjáti K, **Varbiro S**. Effects of estrogen and progestin on CO₂-sensitivity of hemispherical cerebral blood volume Menopause, 2008; 15:346-351. IF: 3,452

32. M Matrai, B Szekacs, M Mericli, GL Nadasy, M Szekeres, G Bekesi, E Monos, **Sz Varbiro**. Biomechanics and vasoreactivity of female intramural coronaries in angiotensin II induced hypertension. *Acta Physiologica Hungarica*. 2010; 97:31–42. IF: 1,226

33. Takacs I, Benko I, Toldy E, Wikonkal N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, Jambrik Z, Szabo B, Merkely B, Valkusz Z, Kovacs T, Szabo A, Grigoreff O, Nagy Z, Demeter J, Horvath HC, Bittner N, **Varbiro S**, Lakatos P. Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. **ORVOSI HETILAP** 153:(Suppl.2.) pp. 5-26. (2012)

34. Pludowski, P ; Karczmarewicz, E ; Bayer, M ; Carter, G ; Chlebna-Sokół, D ; Czech-Kowalska, J ; Dębski, R ; Decsi, T ; Dobrzańska, A ; Franek, E, **Várbíró S.** et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency ENDOKRYNOLOGIA POLSKA 64 : 4 pp. 319-327. , 9 p. (2013) IF:1,208
35. Pludowski P , Grant WB , Bhattoa HP , Bayer M , Povoroznyuk V , Rudenka E , Ramanau H , **Varbiro S**, Rudenka A , Karczmarewicz E , Lorenc R , Czech-Kowalska J , Konstantynowicz J Vitamin D Status in Central Europe INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 2014: Paper 589587. 12 p. (2014) IF: 1,948
36. Stark J, **Varbiro S**, Sipos M, Tulassay Z, Sara L, Adler I, Dinya E, Magyar Z, Szekacs B, Marczell I, Kloosterboer HJ, Racz K, Bekesi G Antioxidant effect of the active metabolites of tibolone GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY 31:(1) pp. 31-35. (2015) IF: 1,413
37. Pal E, Hadjadj L, Fontanyi Z, Monori-Kiss A, Mezei Z, Lippai N, Magyar A, Heinzlmann A, Karvaly G, Monos E, Nadasy G, Benyo Z, **Varbiro S** Vitamin D deficiency causes inward hypertrophic remodeling and alters vascular reactivity of rat cerebral arterioles. PLOS ONE 13:(2) Paper e0192480. 16 p. (2018) IF:2,776
38. Hadjadj L; Pál É; Monori-Kiss A; Sziva, RE; Korsós-Novák Á; Horváth EM; Benkő R; Magyar A; Magyar P; Benyó Z, Nádasz GL, **Várbíró S.** Vitamin D deficiency and androgen excess result eutrophic remodeling and reduced myogenic adaptation in small cerebral arterioles in female rats GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY pp. 1-6. , 6 p. (2019) IF: *1,406
39. Hadjadj L; Monori-Kiss A; Horváth EM; Heinzlmann A; Magyar A; Sziva RE; Miklós, Zs; Pál É; Gál J; Szabó, I, Benyó Z., Nádasz GL, **Várbíró S.** Geometric, elastic and contractile-relaxation changes in coronary arterioles induced by Vitamin D deficiency in normal and hyperandrogenic female rats MICROVASCULAR RESEARCH 122 pp. 78-84. , 7 p. (2019) IF:*2,604
40. Pal, E*; Hadjadj L*; Fontanyi Z; Monori-Kiss A; Lippai N; Horvath EM; Magyar A; Horvath E; Monos E; Nadasy GL. Benyó Z, **Várbíró S.** Gender, hyperandrogenism and vitamin D deficiency related functional and morphological alterations of rat cerebral arteries PLOS ONE 14 : 5 Paper: e0216951 , 13 p. (2019) IF: *2,776

5.4. Egyéb saját angol nyelvű közlemények listája

41. Tarjan I, Balaton G, Balaton P, **Varbiro S**, Vajo Z. Facial and dental appearance of Williams syndrome. Postgrad Med J. 2003 Apr;79(930):241.
42. Ujvari E, Bernard A, Krizsa F, Paulin F, **Varbiro S** Differential Diagnosis of a Severe Late Onset Ovarian Hyperstimulation Syndrome Associated with Prolonged Ascites Production – a Case Report J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2005; 2 (4), 259-261
43. Ujvari E, Krizsa F, Sebestyen A, **Varbiro S**, Paulin F Successful management of intrauterine twin and concomitant cervical pregnancy: A case report FETAL DIAGNOSIS AND THERAPY 21:(2) 181-184. (2006) IF:0,761
44. Patai K; Illyes G; **Varbiro S**; Gidai J; Kosa L; Vajo Z Uterine leiomyosarcoma with osteoclast like giant cells and long standing systemic symptoms. GYNECOLOGIC ONCOLOGY 102 : (2). 403-405 (2006) IF:2,319
45. Sebestyen A, **Varbiro S**, Sara L, Deak G, Kerkovits L, Szabo I, Kiss I, Paulin F Successful management of pregnancy with nephrotic syndrome due to preexisting membranous glomerulonephritis: a case report. FETAL DIAGNOSIS AND THERAPY 24:(3) pp. 186-189. (2008) IF:1,184
46. **Varbiro S**, Biro A , Cervenak J , Cervenak L , Singh M , Banhidly F , Sebestyen A , Fust G , Prohaszka Z Human anti-60 kD heat shock protein autoantibodies are characterized by basic features of natural autoantibodies ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA 97:(1) pp. 1-10. (2010) IF: 1,226
47. Nádasz GL, **Várbíró S**, Szekeres M, Kocsis A, Székács B, Monos E, Kollai M. Biomechanics of Resistance Artery Wall Remodeling in Angiotensin-II Hypertension and Subsequent Recovery. Kidney Blood Press Res. 2010; 33:37-47. IF : 1,500
48. Adler I, Tulassay Z, Stark J, Marczell I, Nagy-Repas P, **Varbiro S**, Magyar Z, Szekacs B, Racz K, Bekesi G. The effect of certain steroid hormones on the expression of genes involved in the metabolism of free radicals. Gynecol Endocrinol 2012; 28:912-916. IF: 1,303
49. Wappler EA, Antal P, **Várbíró S**, Székács B, Simon A, Nagy Z, Monos E, Nádasz GL Network remodeling of intramural coronary resistance arteries in the aged rat: A statistical analysis of geometry. Mech Ageing Dev. 2013; 134:307-313. IF:3,510
50. Stark J , Varga Z , Ghidan A , Vajdovich P , Szombath D , Marczell I , **Varbiro S** , Dinya E , Magyar T , Tulassay Z , Szekacs B , Nagy K , Racz K , Bekesi G. The effect of

indomethacin, myeloperoxidase, and certain steroid hormones on bactericidal activity: an ex vivo and in vivo experimental study. ANNALS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND ANTIMICROBIALS 13:(1) Paper 27. 9 p. (2014) IF: 2,189

51. Berczi V , Valcseva E , Kozics D , Kalina I , Kaposi P , Sziller P , **Varbiro S** , Botos EM Safety and Effectiveness of UFE in Fibroids Larger than 10 cm CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY 38:(5) pp. 1152-1156. (2015) IF: 2,144

52. Molnár A, Jónásné Sztruhár I, Csontos ÁA, Ferencz C, **Várbíró S**, Székács B. Special nutrition intervention is required for muscle protective efficacy of physical exercise in elderly people at highest risk of sarcopenia. Physiol Int. 2016 Sep;103(3):368-376. IF: 0,571

53. Kalina I; Tóth A; Valcseva É; Kaposi PN; Ács N; **Várbíró S**; Bérczi V Prognostic value of pre-embolisation MRI features of uterine fibroids in uterine artery embolisation. CLINICAL RADIOLOGY 73 : 12 pp. 1060.e1-1060.e7. (2018) IF:2.082

54.Nemcsik, János; Páll, Dénes; Ábrahám, György; Barna, István; Benczúr, Béla; Fang Simon; Halmai Richárd; Matoltsy András; Szegedi János; **Várbíró Szabolcs** et al. May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening in Hungary—Europe EUROPEAN HEART JOURNAL SUPPLEMENTS 21 : Supplement D pp. D56-D58. (2019) IF:*1.321

6. A tudományos aktivitás összefoglaló adatai (2019.08.01.):

- **Könyvfejezetek: 4**
- **Közlemények: 73 (54 angol, 19 magyar) – Q1: 28, ebből D1: 12.**
- **Közlemények összesített impakt faktora: 115,229**
- **WOS/ Scopus összes / független idézettség: 811 / 616**
- **Teljes idéző szám 971**
- **Hirsch index (WOS/Scopus alapján): 15**

7. Köszönetnyilvánítás

Köszönet Mestereimnek...

Prof. Dr. Székács Bélának, aki a klinikum és a kutatás szerves egységére tanított, az individuális orvoslásra, hogy mindig keressem az embert a protokoll mögött, aki persze mindig kicsit más, mint a protokoll. Néhai Prof. Dr. Monos Emilnek, akinek a laboratóriumában nevelkedtem kutatói pályám elején. Szisztematikus gondolkodását és translációs szemléletét most is útravalóként viszem tovább, szeretett emlékével együtt. Dr. Nádasy György Tanár Úrnak, aki közvetlenül irányította labormunkámat és a PhD fokozatszerzést követően is mindig számíthattam támogatására; mind precíz és alapos kutatómódszertani ismeretei, mind fegyelmezett gondolkodása stabil háttérrel nyújtott eddigi pályámon. Szerencsésnek mondhatom magamat, mert rögtön az egyetem biztonságot nyújtó uniformizáló gondolkodása után, orvosi pályám elején olyan aktív kutató-klinikus együttműködésbe cseppentem irányításukkal, mely mindig nyitottan, de kritikusan irányította, de sosem korlátozta a kezdő kutatók, PhD és TDK hallgatók gondolkodását.

Hasonlóan szerencsésnek mondhatom magamat és hálával tartozom eddigi és jelenlegi klinikaigazgatóimnak, Prof. Dr. Paulin Ferencnek, aki lehetőséget adott klinikáján megismerkednem a szülészeti-nőgyógyászati alapjaival, akinek előadásából mindig tanultam a szakmát és a szakma tanításának fortélyait. Prof. Dr. Pajor Attilának, aki további szakmai fejlődésemet biztosította, akinek a felügyeletével osztály- és ügyeletvezetővé értem, lehetőséget adott szakmai fejlődésemetre: klinikai farmakológia, endokrinológia, hipertoniológia és diabetológia irányú továbbképzésre és szakképesítések elérésére.. Prof. Dr. Bánhidyi Ferencnek és Prof. Dr. Ács Nándornak, akik mindig támogatták további szakmai fejlődésemet, habilitációs és MTA doktori pályázatom kialakítását. Volt és jelen klinikai vezetőim folyamatosan inspirálták tudományos fejlődésemet. Az általuk kialakított vezetői gyakorlat minden beosztottnak biztosította azt, hogy érdeklődési körének megfelelően optimálisan fejleszthesse szakmai és tudományos kutatói képességeit.

Köszönöm korábbi és jelenlegi PhD hallgatóim, Dr. Szelke Emese, Dr. Masszi Gabriella, Dr. Sára Levente, Dr. Mátrai Máté, Dr. Hadjadj Leila, Dr. Pál Éva, Dr. Magyar Péter, Dr. Török Marianna támogatását, a laborban és a cikkírással töltött közös órákat-napokat, melynek eredményeiről ebben az összefoglalóban beszámoltam. Már PhD ösztöndíjas korom elején megtanultam, hogy a tudomány csapatmunka – és ezt a csapatot építeni, gondozni kell. Most már önálló munkacsoportot építve próbálom tovább vinni azt az örökséget és a translációs szemléletet, amit mestereimtől kaptam. És örömmel látom, hogy az irányításommal PhD fokozatot szerzett és szerző kollégáim viszik tovább a lángot, a kutatás lelkesedése Őket is áthatotta, többségük – lehetőségeihez mérten – tovább folytatja a kutató munkát jelenlegi pályája során is. Külön köszönöm jelenleg mellettem dolgozó közvetlen kollégáim Dr. Sziva Réka Eszter, Dr. Gerszi Dóra és Bányai Bálint oh. támogatását, hogy a napi munka mellett e

disszertáció egységes ábra-szettjének kialakításában, szerkesztésében, korrektúrájában is számíthattam segítségükre. Köszönöm fiatal klinikus kutató kollégáim; Dr. Bakos Marcell, Dr. Jósvai Attila, Dr. Korsós-Novák Ágnes, Dr. Lajtai Krisztina, Dr. Merkely Petra, Dr. Süli Anita, Dr. Tarsabó Róbert, Dr. Vezér Márton lelkes érdeklődését, akik a napi gyógyító munka mellett a kutatásban is helytállnak, valamint külön köszönetem TDK hallgatóimnak is.

Köszönöm a közös kutatás, tudományos munka lehetőségét Prof. Dr. Benyó Zoltánnak, Prof. Dr. Hunyady Lászlónak, Prof. Dr. Hamar Péternek, Dr. Békési Gábor egyetemi docensnek, Dr. Horváth Eszter Mária egyetemi adjunktusnak, Prof. Dr. Pawel Pludowskinak és munkacsoportjaiknak. Köszönöm a sok éven át nyújtott asszisztensi segítségét Oraveczné Murányi Ildikónak.

És végül, de mindenek felett köszönöm Édesanyámnak, Várbíró Szabolcsnének, hogy mindig szeretettel és odaadással segített pályám során. Szakmai igényessége, etikussága és emberszeretete mindig példaként állt előttem.