

**Az ösztrogén hormon, a hem-oxigenáz enzimrendszer és az életmódbeli tényezők  
prevenációs szerepe a kardiovaszkuláris rendszert érintő folyamatokban**

**Pósa Anikó**

**2024**

## Tartalomjegyzék

<b>Rövidítések jegyzéke .....</b>	<b>4</b>
<b>Összefoglaló .....</b>	<b>8</b>
<b>Bevezetés .....</b>	<b>9</b>
<b>Irodalmi áttekintés.....</b>	<b>12</b>
<i>Fókuszban a testmozgás, a szabadgyökök és a kardioprotekció .....</i>	<i>12</i>
eNOS/NO jelátviteli útvonalak.....	14
A hem-oxigenáz (HO) útvonal.....	17
<i>A szív kötőszöveti struktúrája és a kardioprotekció .....</i>	<i>20</i>
Mátrix metalloproteázok (MMP).....	20
<i>Egyéb kardioprotektív mechanizmusok.....</i>	<i>22</i>
A szív nem testmozgással történő prekondicionálása.....	22
A paclitaxellel bevont ballon koronária tágítás .....	23
<i>A kardiovaszkuláris rizikó szexuális dimorfizmusa, az ösztrogén szerepe .....</i>	<i>25</i>
<i>Testmozgás kardioprotekció, férfi meddőség .....</i>	<i>28</i>
<i>Kardioprotekció idős korban.....</i>	<i>30</i>
<b>Célkitűzések .....</b>	<b>32</b>
<b>Anyagok és módszerek.....</b>	<b>33</b>
<i>Rágcsáló modellhez tartozó mérési módszerek .....</i>	<i>37</i>
<i>Sertés modellek .....</i>	<i>43</i>
<b>Eredmények .....</b>	<b>49</b>
<b>Diskusszió .....</b>	<b>95</b>
<i>A HO enzimrendszer és a nemi dimorfizmus a kardiovaszkuláris rendszerben .....</i>	<i>95</i>
<i>Az endogén ösztrogén hiány és a HO enzimrendszer közvetítette gyulladási folyamatok.....</i>	<i>96</i>
<i>A testmozgás kardioprotektív szerepe és a MMP2 .....</i>	<i>98</i>
<i>A testmozgás hatása a HO enzimrendszerre magas triglicerid tartalmú diétán tartott ösztrogén-hiányos állatmodellben.....</i>	<i>101</i>

<i>A testmozgás hatása 2-es típusú cukorbetegség (GK) állatmodellben .....</i>	<i>103</i>
<i>A testmozgás hatása miokardiális infarktust követően ösztrogén-hiányos állatmodellben .....</i>	<i>104</i>
<i>A testmozgás protektív hatása a kardiovaszkuláris rendszert érintő öregedési folyamatokban .....</i>	<i>107</i>
<i>Az úszás hatása a férfi reproduktív rendszerre .....</i>	<i>110</i>
<i>Az iszkémiás prekondicionálás kardiovaszkuláris protektív hatása malac modellben .....</i>	<i>114</i>
<i>A paclitaxel hatásossága DEB alkalmazásakor malac modellben .....</i>	<i>115</i>
<b>Limitáció .....</b>	<b>118</b>
<b>Következtetések .....</b>	<b>119</b>
<b>Köszönetnyilvánítás .....</b>	<b>122</b>
<b>Irodalomjegyzék .....</b>	<b>124</b>
<b>A disszertáció alapjául szolgáló publikációk .....</b>	<b>147</b>
<b>Összes publikáció (MTMT) .....</b>	<b>148</b>

## Rövidítések jegyzéke

AC: adenilát-cikláz

Ach: acetilkolin

ALP: alkalikus foszfatáz

AMI: akut miokardiális infarktus

AMPK: adenzin-monofoszfát aktivált protein kináz

ATP: adenzin-trifoszfát

$\beta$ 3-AR:  $\beta$ 3-adrenoceptor

BDNF: agyból származó neurotrofikus faktor

$\beta$ -NADPH: béta-nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfat

BVRA: biliverdin-reduktáz-A

BMI: testtömegindex

CaCl<sub>2</sub>: kalcium-klorid

CaMKII: kalcium-kalmodulin-függő protein kináz II

CaN: kalcineurin

CF: koronárián átáramlott folyadék, koronária flow

cGMP: ciklikus guanozin-monofoszfát

CO: szén-monoxid

COMT: katekol-O-metiltranszferáz

CORM: szén-monoxidot felszabadító molekula

CTRL: kontroll

CV: kardiovaszkuláris

CVDs: szív-és érrendszeri betegségek

DEB: gyógyszerkibocsátó ballon

DES: gyógyszerkibocsátó sztent

DTT: ditiotreitol, 1,4-bisz-(szulfanil) -bután-2,3-diol

DTNB: 5,5'-ditio-bisz-2-nitrobenzoésav

ECM: extracelluláris mátrix

EDTA: etilén-diamin-tetraecetsav

EEL: külső rugalmas lamina

EF: ejekciós frakció

EGTA: etilén-glikol-tetraecetsav

ER: ösztrogén receptor  
EV: extracelluláris vezikula  
NaCl: nátrium-klorid  
FAD: flavin-adenin-dinukleotid  
FMN: flavin-mononukleotid  
GAPDH: glicerin-aldehid-3-foszfát dehidrogenáz  
GK: Goto-Kakizaki  
GOT: glutamát-oxálacetát aminotranszferáz  
GPCR: G protein-csatolt receptor  
GPT: glutamát-piruvát aminotranszferáz  
GSH: redukált glutation  
GSSG: oxidált glutation  
HBA: hialuronsav kötési vizsgálat  
HIF1 $\alpha$ : hypoxia-indukálható faktor alfa  
HO-1,2: hem-oxigenáz 1 és 2  
HPLC: nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia  
HT: magas zsírtartalmú diéta  
IEL: belső rugalmas lamina  
IL: interleukin  
IP: iszkémiás prekondicionálás  
I/R: iszkémia/reperfúzió  
ISO: izoproterenol  
KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: kálium-dihidrogén-foszfát  
LAD: bal elülső leszálló koronária artéria  
LCx: bal cirkumflex koronária artéria  
LDH: laktát-dehidrogenáz  
LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein  
L-NMMA: N<sup>G</sup>-monometil-L-arginin  
LV: bal kamra  
LVM: bal kamra tömeg  
MgCl<sub>2</sub>: magnézium-klorid  
MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O: magnézium-klorid-hexahidrát  
MI: miokardiális infarktus

MMP: mátrix metalloproteáz

MPO: mieloperoxidáz

MPV: átlagos vérlemezke térfogat

mPTP: mitokondriális permeabilitási pórus

NAFLD: nem alkoholos zsírmáj betegség

NaHCO<sub>3</sub>: nátrium-hidrogén-karbonát

NE: noradrenalin

NO: nitrogénmonoxid

NOS: nitrogén-monoxid szintáz, iNOS: indukálható, cNOS: konstitutív, eNOS: endoteliális,

nNOS: neuronális nitrogén-monoxid szintáz

NR: nem futó

3-NT: nitrotirozin

Ogn: oszteoglicin

OGTT: orális glükóz tolerancia teszt

ONOO<sup>-</sup>: peroxinitrit

OVX: ovariectomia

PBS: foszfátpuffer

Pcp4: Purkinje sejt protein-4

PDW: trombocita megoszlási szélesség

PGC1 $\alpha$ : peroxiszóma proliferátor aktivált receptor  $\gamma$  koaktivátor 1 $\alpha$

PI3K/AKT: foszfoinozitol-3-kináz

PKA, G: protein kináz A, G

P-LCR: trombocita nagy sejtarány

PMN: polimorfonukleáris

POVX: farmakológiai ovariectomia

PPAR $\alpha$  és PPAR $\gamma$ : peroxiszóma proliferátor aktivált receptor alfa, gamma

PTCA: perkután transzluminális koronária angioplastika

R: futó állat

ROS: reaktív oxigén szabadgyökök

RyR2: retikulum 2-es típusú ryanodinreceptor

RV: jobb kamra

sGC: szolubilis guanilát-cikláz

SnPPIX: ón-protoporfirin

SO: áloperált

SOD1/2: szuperoxid-dizmutáz

T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus

TIMP: mátrix metalloproteáz szöveti inhibitor

TLR4: Toll-like receptor 4

TNF $\alpha$ : tumor nekrozis faktor alfa

TTC: 2,3,5-trifenil-tetrazolium-klorid

VEGF: vaszkuláris endoteliális növekedési faktor

VEGFR: vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor

## Összefoglaló

A kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás nemekkel kapcsolatos különbségére, a testmozgás kardioprotektív szerepére, valamint a helytelen diéta és öregedéssel összefüggő kardiovaszkuláris változásokra számos mechanizmust írtak le, amelyek egy jelentős csoportjában az ösztrogén központi szerepet foglal el. Az ösztrogén ellátás következményeit elemezve különböző állatmodellekben az ösztrogénnel kapcsolatba hozható antioxidáns és gyulladáscsökkentő folyamatok kardiovaszkuláris protektív hatásait vizsgáltam. Kimutattam a hem-oxigenáz enzimrendszer (HO) fokozott kardiovaszkuláris aktivitását fiatal nőstény vagy fizikailag aktív (rekreációs testmozgás modell) patkányokban az ovariektómizált, idősebb, kettes típusú diabéteszes, inaktív, magas zsírtartalmú diétán tartott vagy hím állatokkal szemben. A fizikai aktivitás okozta HO emelkedés részben kompenzálta az ösztrogénhiány, a helytelen diéta és az idős korrall összefüggő csökkenést. A fokozott HO aktivitás előnyös, ennek specifikus gátlása azonban hátrányos kardiovaszkuláris hatásokkal társult számos primer és szekunder prevenció kísérleti modellben, ami a magas HO aktivitás preventív és ennek csökkenésének kóroki szerepét veti fel. A mérsékelt HO aktivitás ösztrogén hiányos vagy idős korú nőstény patkányokban több, a kardiovaszkuláris prevenció szempontjából fontos keringő gyulladásmarker, az interleukin-6 (IL-6), a tumor nekrozis faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) és a mieloperoxidáz (MPO) koncentráció emelkedésével, valamint kifejezettebb szívizom iszkémiára való hajlammal jár együtt. Mindezen negatív hatásokat a testmozgás ellensúlyozza. A testmozgással összefüggő kardioprotekció a Comt és Ogn gének expressziójának csökkenésével és Pcp4 expressziója növekedésével jár együtt. Az izoproterenol csökkentette az antioxidáns glutation termelését és indukálta az MPO-IL6-TNF- $\alpha$  gyulladásmarker útját a herékben és az ondóban, ami stressz által kiváltott herekárosodáshoz vezetett. Mindezen elváltozásokra a testmozgás (úszás) preventív hatással volt. Az iszkémiás prekondicionálást követő kardioprotekciót a konstitutív nitrogén-monoxid szintáz aktivitás növekedése is közvetíti, ami javuló koszorúér perfúzióval jár. Meghatároztam az optimális időtartamot egy a paclitaxel-tartalmazó koronária tágító ballon alkalmazásánál malacban, ami idő alatt hatékony érsvöveti paclitaxel koncentrációt lehet elérni minimális szisztémás expozíció mellett.



## Bevezetés

A szív- és érrendszeri betegségek (Cardiovascular Diseases, CVDs) világszerte a vezető halálokok között említendők, így ezen betegcsoport patomechanizmusainak ismerete, valamint a helyes terápia megválasztása a tudomány egyik fontos kihívása. Számos klinikai és preklinikai vizsgálat adatai bizonyítják, hogy a testmozgás és a megfelelően megválasztott étrend jótékony hatással bír az egészségre, míg ezzel szemben a fizikai inaktivitás a CVDs kialakulásának kritikus kockázati tényezőjének tekinthető (Fletcher, Blair et al. 1992, Artinian, Fletcher et al. 2010). Kohorszvizsgálatok, szisztematikus összefoglaló közlemények és metaanalízisek egyre növekvő száma dokumentálja a fizikai aktivitás jótékony hatását a kardiovaszkuláris (CV) kockázati tényezők csökkentésére (Cureau, Ekelund et al. 2017, Liu, Zhang et al. 2017, Chaput, Willumsen et al. 2020, O'Connor, Evans et al. 2020). A gyermekek és serdülők számára legalább napi 60 perc mozgás, felnőttek számára pedig heti 150 perc mérsékelt intenzitású aerob aktivitás az ideális mozgásmennyiség (Piercy and Troiano 2018). Az Egyesült Királyság 2019. évi "Chief Medical Officers' Physical Activity" irányelvek is rendszeres sporttevékenységet javasolnak a terhes, valamint szülés utáni nők, az idősebb felnőttek ( $\geq 65$  év) és a fogyatékkal élők számára is (Chen, Chen et al. 2022). A megfelelően kialakított mozgásprogram bizonyítottan javítja a terhelhetőséget és a kardiorespiratorikus edzettséget, csökkenti a kórházi kezelés időtartamát, javítja az életminőséget hipertóniában, koszorúér betegségben és szívelégtelenségben szenvedő betegeknél (Luo, Merrill et al. 2017). Egy 17 országra kiterjedő nagy prospektív kohorszvizsgálat arról számolt be, hogy a rendszeres fizikai aktivitás a CV morbiditás és mortalitás alacsonyabb kockázatával jár együtt (Lear, Hu et al. 2017).

Mindemellett ismeretes, hogy a pre-menopauzában lévő nőknél a koszorúér betegségek előfordulása alacsonyabb és progressziója lassabb, mint a hasonló korú menopauzában lévő nőkben vagy férfiakban. A CVDs kockázata a menopauza beállta után jelentősen emelkedik. Az ösztrogénekről bebizonyosodott, hogy antioxidáns hatásúak és több tekintetben kedvezően befolyásolják a CV rendszert. Ezzel szemben az ösztrogén hiány összefüggésbe hozható a növekvő oxidatív stresszel, valamint a szív- és érrendszert érintő egyéb kockázati tényezők emelkedésével. Irodalmi adatok igazolják, hogy a nemi hormonok fontos, a vazoaktív CV kockázatot befolyásoló folyamatokat szabályoznak. Az egyik meghatározó, sok aspektusból vizsgált, a nemi hormonok által is modulált vazoaktív rendszer a nitrogén-monoxid kaszkád. Egy másik fontos, kevésbé elemzett vazoaktív enzimszisztéma, amely a CV és a gyulladási

folyamatok modulálásában is kulcsszerepet játszik, a hem-oxigenáz (HO) enzimrendszer. Disszertációm egyik célkitűzése volt a HO rendszer és az azzal összefüggő CV állapotok különbözőségének vizsgálata az eltérő nemekben, valamint az ösztrogénhiány HO rendszert érintő hatásainak tanulmányozása.

A fizikai aktivitás és a megfelelő diéta kardoprotektív jelentőségének megítélése menopauzában is nagy jelentőséggel bír. Ekkor a CV kockázat csökkentése különösen fontos. Elemeztük e két tényező kölcsönhatását: vizsgáltuk a 12 hetes rekreatív testmozgás hatását metabolikus paraméterekre magas triglicerid diétán tartott ovariektómizált nőstény patkányokban. A HO rendszer mellett számos más metabolikus és gyulladásos paraméterek befolyásolását, valamint az oxidáns/antioxidáns homeosztázis szerepét is igazoltuk menopauzás kísérleti modellben.

További munkámban célul tűztem ki a fizikai aktivitás kardioprotektív szerepének vizsgálatát más megközelítésekből is. Az extracelluláris mátrix, a kötőszöveti állomány a szívizom szövet fontos alkotóeleme és különös jelentőséggel bír a szív patológiás körülményekkel kapcsolatos átépülésében, a remodellingben. A fibrilláris kollagének és más extracelluláris mátrix fehérjék lebomlását a mátrix metalloproteinázok (MMP) katalizálják. A MMP-2 az egyik legfontosabb képviselő a fent említett fehérjék között, és szinte minden sejttípusban konstitutívan jelen van, fokozott aktivitása a patológiás folyamatokban jelentős. Tanulmányoztuk a fizikai terhelés hatásait a szérum és a koronárián átáramló perfuzátum MMP-2 aktiválására. Feltételeztük, hogy a rekreatív fizikai aktivitás ebből a szempontból is hatékony prevenció/terápiás stratégia lehet.

A primer prevención túl, klinikai szempontból indokolt megfigyeléseinket miokardium károsodott és 2-es típusú diabéteszes Goto-Kakizaki (GK) állatmodellekben is tanulmányozni, hogy azok általánosabb érvényességét vizsgálhassuk. A megelőzés mellett a szekunder prevenció, illetve a rehabilitáció is fontos tudományos és orvosi kihívás. Célul tűztük ki a fizikai aktivitás antioxidáns és gyulladásos profilra gyakorolt hatásainak vizsgálatát fertilis és ösztrogénhiányos állatokban, egy jól jellemzett, izoproterenol (ISO) által kiváltott szívkárosodásos patkánymodellben. Ezen kívül vizsgáltuk a fizikai aktivitás hatását a szív iszkémia/reperfúziós károsodás mértékére, valamint a kardiális HO és konstitutív nitrogén-monoxid szintáz (cNOS) aktivitásra GK állatmodellben.

A CV prevenció lehetőségei és hatásosságai a genetikai, nemi, környezeti és életmódbeli tényezőkön kívül, nagyban függenek a kortól is. A szív öregedését először molekuláris és sejtszintű változások jellemzik, amelyek azután szerkezeti, morfológiai és funkcionális

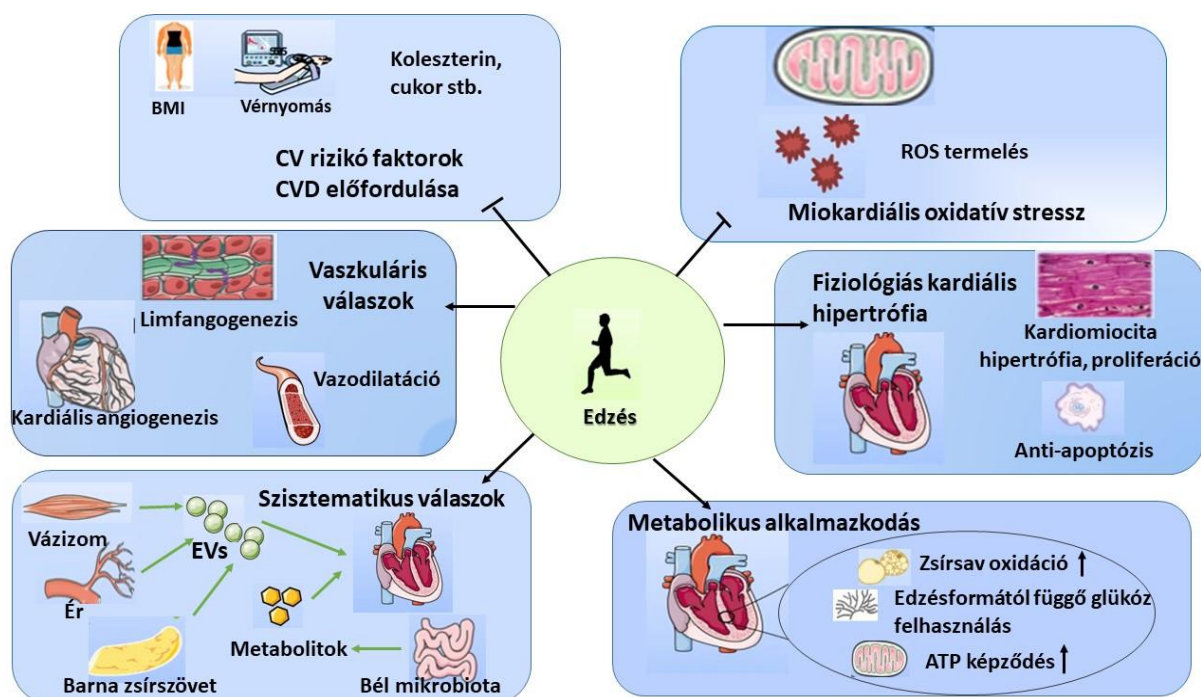
rendellenességekhez vezetnek. A molekuláris és genetikai markerek jellemzése, összefüggéseik elemzése, kulcsfontosságú a szív öregedésének mélyebb megértéséhez. Így egyidejűleg vizsgáltuk a rekreációs testmozgás szív funkcionális tulajdonságaira gyakorolt hatását, valamint a Comt, Ogn, Pcp4 és Esm1 gének és fehérjék expresszióját, ezek összefüggéseit időspatványokban mindkét nemben.

A CVDs-en túl más, fontos patológias állapotok is összefüggenek a fizikai inaktivitással. Klinikai és kísérletes vizsgálatok alátámasztják, hogy a mozgásszegény életmód jelentős szerepet játszik a meddőség arányának gyors növekedésében. Vizsgáltuk a mozgás (úszás) hatását a gyulladási mechanizmusok és a férfi meddőség tekintetében.

Kísérleteim további szakaszaiban a humán körülményekhez, CV patomechanizmusokban közelebb álló malac állatmodelleket is alkalmaztam a protektív molekuláris mechanizmusok megértésére. Az iszkémiás prekondicionálás egy humán jelentőségű patológias koszorúér modell, amelyben a kardioprotektív háttérmechanizmusok egyes vonatkozásait tanulmányoztam. Munkacsoportunk az iszkémiás prekondicionálás nitrogén-monoxid szintáz (NOS) közvetítette védő hatását vizsgálta. Igazoltuk, hogy ez a fajta prekondicionálás a konstitutív nitrogén-monoxid szintáz (cNOS) mediálásán keresztül játszik szerepet a koronária perfúzió fenntartásában. A kifejlődött koronáriszklerózisban a perkután revaszkularizációk száma és jelenősége folyamatosan nő. Ezek többségét ma sztentek beültetésével végzik, de az utóbbi időben emelkedett a ballonos dilatációk száma a rutin szent trombózisok mellett. Különösképpen olyan anatómiai helyzeteknél, amelyekben a sztentek nehezen alkalmazhatók: nagyobb koronáriákban, koronária elágazódások közelében, diabéteszben és akut koronária szindrómákban. A sztentekhez hasonlóan a ballonok jelentős része is gyógyszeres bevonatú és a bevonat fajtája nagy jelenőséggel bír (Jeger, Eccleshall et al. 2020). Mi a citosztatikus hatású paclitaxellel bevont ballonok hatásosságát és biztonságosságát vizsgáltuk malac modellben. Megállapítottuk a dilatáció optimális időtartamát a leghatékonyabb, lokális gyógyszerleadás és a legkisebb szisztémás expozíció szempontjából. Vizsgálatainkban a paclitaxel tartalmú ballonokkal végzett perkután revaszkularizáció a hatóanyag mentes ballonos kezelésnél hatásosabbnak és biztonságosabbnak bizonyult.

## Irodalmi áttekintés

## Fókuszban a testmozgás, a szabadgyökök és a kardioprotekció



1. ábra: Az edzés kardiovaszkuláris, metabolikus és szisztémás hatásai

<https://www.nature.com/articles/s41392-022-01153-1>

A testmozgás növeli a szervezet hemodinamikai aktivitását és lokális energiatermelését. A szív mitokondriumai dinamikusan reagálnak a terhelésre, hogy fúzió, hasadás és mitofágia folyamatain keresztül fenntartsák a celluláris homeosztázist és a metabolikus energiaellátást (Ghahremani, Damirchi et al. 2018, Fajardo, Coronado et al. 2022). Az edzés növeli a szívmuscle oxigénfogyasztását, ami az ATP termelés megnövekedett üteméhez vezet. A futópádon végzett edzés, ami fokozott zsírsav- és glükózoxidációval és csökkent glikolízissel társul, védőhatásúnak bizonyul a szívmuscle iszkémia/reperfúziós (I/R) sérülésével szemben nőstény edzett patkányokban (Burrelle, Wambolt et al. 2004). Az úszóedzésről kimutatták, hogy enyhíti az kísérletes akut szívinfarktusz (AMI) kiterjedését a zsírsav-metabolizmusban részt vevő gének szabályozásán és a peroxiszóma proliferátor aktivált receptor  $\gamma$  koaktivátor 1 $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ),

valamint a peroxiszóma proliferátor aktivált receptor alfa és gamma (PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ ) aktiválásán keresztül (Tao, Bei et al. 2015). A különböző edzéstípusok az intenzitástól és időtartamtól függően növelhetik vagy csökkenthetik a glükóz felvételét és hasznosítását (Gibb and Hill 2018).

A reaktív oxigén szabadgyökök (ROS) fokozott termelődése és az ezzel járó csökkent antioxidáns kapacitás, a szívizomkárosodás kritikus tényezője, patológias körülmények között és az öregedési folyamat során is (Song, Dasgupta et al. 2022). Futópadon aktív rágcsálókön végzett edzésvizsgálatok igazolták, hogy a testmozgás hatékonyan növeli a szuperoxid-dizmutáz 1 és 2 (SOD1 és SOD2), a glutation-peroxidáz és a kataláz enzimek expresszióját, és/vagy aktivitását a kamrai szívizomsejtekből izolált mitokondriumok frakciójában (Powers, Sollanek et al. 2014). A fokozott ROS termelés kulcsszerepet játszik a szívizom I/R sérülésének kialakulásában (Sawyer and Colucci 2000), amelyet a testedzés csökkent. A testmozgás I/R sérüléssel szembeni védőhatása szorosan összefügg a szívizom antioxidáns kapacitásának fokozásával (Yamashita, Hoshida et al. 1999, French, Hamilton et al. 2008, Powers, Quindry et al. 2008).

A CVDs évente körülbelül 17,9 millió halálesetért felelősek (Tian and Meng 2019); ezért kiemelt egészségügyi kérdésnek kell tekinteni. A molekuláris és genetikai markerek jellemzése ezekkel a patofiziológiai rendellenességekkel kapcsolatban, kulcsfontosságú a szív öregedésének mélyebb megértéséhez. Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a CVDs kockázata nő a menopauzát követően, ami összefügghet az anyagcsere- és hormonális változásokkal is (Rosano, Vitale et al. 2007, Posa, Szabo et al. 2015). Míg az ösztrogén alapvető szerepet játszik az antioxidáns- és gyulladáscsökkentő mechanizmusokban és pozitívan szabályozza a lipid- és glükózanyagcserét (Chakrabarti, Lekontseva et al. 2008, Mauvais-Jarvis, Clegg et al. 2013), a menopauzában lévő nőknél nagyobb valószínűséggel alakul ki elhízás, gyulladás és oxidatív stressz (Posa, Szabo et al. 2015). A testzsír felhalmozódása alacsony fokú krónikus gyulladást okoz azáltal, hogy megemeli a gyulladást elősegítő citokinek, például a TNF- $\alpha$ , az IL-6 és az IL-1 termelődését (Monteiro and Azevedo 2010). Ez az elhízással kapcsolatos gyulladásos állapot összefüggésbe hozható az oxidáns/antioxidáns homeosztázis megzavarásával és az oxidatív stressz fokozódásával. Az elhízás ezenkívül csökkentheti a kulcsfontosságú citoprotektív rendszerek expresszióját és aktivitását (Ndisang 2010). Bár az ösztrogénhiány önmagában is növeli a menopauzás nők túlsúlyát és elhízását, számos genetikai, valamint környezeti/viselkedési hatás (például életmód, táplálkozás és dohányzás) tovább erősítheti a testzsír-felhalmozódás patofiziológiáját. A megnövekedett

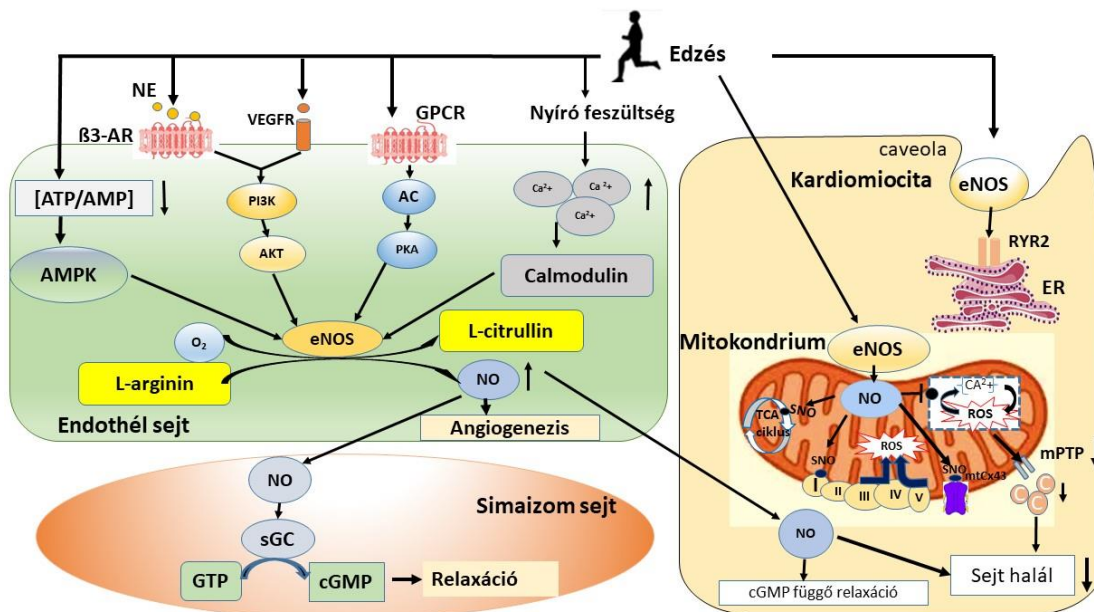
élethossz következtében a nők felnőtt életük egyre hosszabb idejét ösztrogénszegény állapotban töltik, ezért az elhízás és az elhízással összefüggő társbetegségek megelőzése és kezelése fontos egészségügyi kihívás a 21. században. A tanulmányok összesített bizonyítékai azt mutatják, hogy a fizikai aktivitás fontos szerepet játszik a testsúly szabályozásában, csökkenti a metabolikus szindróma kialakulásának kockázatát, és úgy tűnik, hogy a CVDs megelőzésének is fontos tényezője. Vizsgálataink szerint a 12 hetes önkéntes testmozgás, potenciális terápiás hatású petefészkek eltávolított, magas triglicerid tartalmú diétán tartott nőstény patkányok metabolikus paramétereinek javításában (Posa, Szabo et al. 2015). A metabolikus állapot mellett a gyulladásozó állapot és az oxidáns/antioxidáns homeosztázis kulcsszerepet játszhat a menopauzás nők várható élettartamában (Varga, Veszélka et al. 2018). Jelenleg a futópados futás, a futókerekes mozgás és az úszás a CVDs tanulmányozásában leggyakrabban használt állati testmozgásmodellek, ami megkönnyíti a különböző kutatócsoportok által végzett fizikai aktivitásra irányuló vizsgálatok szabványosítását, összehasonlítását és népszerűsítését világszerte. Azonban a kérdés összetettebb, a testmozgás időtartama és intenzitása különböző kedvező és esetlegesen kockázatos CV válaszokat indukálhat a jelátviteli útvonalak eltérő szabályozása révén.

### **eNOS/NO jelátviteli útvonalak**

A testmozgás indukálja az endoteliális nitrogén-monoxid szintáz (eNOS)/nitrogénmonoxid (NO) és a fehérje S-nitrozilációs útvonalat a mitokondriumokban, ami csökkent mitokondriális ROS termeléshez vezet és így kardioprotektív az I/R sérüléssel szemben (Boulghobra, Dubois et al. 2021). Az edzés során megnövekedett oxigén- és energiaigényre a szív- és érrendszer többféleképpen reagál. A felgyorsult szívfrekvencia és véráramlás az érrendszeri nyírófeszültség növekedését idézi elő, ami aktiválja az eNOS aktivitást és elősegíti az érrendszeri endotélsejtek NO termelését (Balligand, Feron et al. 2009). A  $\beta$ 3-adrenoceptor ( $\beta$ 3-AR) és a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor (VEGFR) fizikai terhelés által kiváltott aktivációja szintén az endotélsejtek megemelkedett NO termeléséhez vezet (Schuler, Adams et al. 2013). Az endotélből felszabaduló NO a simaizomsejtekbe diffundál és hozzájárul a cGMP-függő simaizomsejt relaxációhoz, és így az értáguláshoz. A testmozgás a szívben elsősorban a koszorúérben aktivált eNOS foszforilációját idézi elő, majd a következményes endotélium-függő koszorúér relaxáción keresztül véd az I/R sérülés kiterjedése ellen (Farah, Nascimento et al. 2017). A fokozott szívizombeli NO jelenlét

a mitokondriális légzés modulálásán, a  $\beta$ 1-AR által kiváltott kontraktilitás gátlásán és a szívizomsejtek cGMP-függő relaxációjának indukálásán keresztül számos kardioprotektív funkcióban nyilvánul meg (Shah, Spurgeon et al. 1994, Massion, Dessy et al. 2004, Bernardo, Ooi et al. 2018). A fokozott fizikai aktivitás emellett kulcsszerepet játszik a szív megnövekedett angiogenezisében. Jól ismert, hogy a testmozgás szabályozhatja a hypoxia-indukálható faktor (HIF)1 $\alpha$  és PGC1 $\alpha$  működését a szívben, ami az angiogenezis fokozása szempontjából kulcsfontosságú VEGF termeléséhez vezet (Arany, Foo et al. 2008).

Az eNOS/NO jelátvitel pozitív modulációja hozzájárul az edzés által kiváltott érrendszeri adaptációkhoz és a következményes kardioprotektív hatásokhoz. Az edzés okozta megemelkedett vaszkuláris nyíróstressz hatékony stimulus az intracelluláris Ca<sup>2+</sup> növelésére. Az intracelluláris Ca<sup>2+</sup> a kalmodulinnal való kölcsönhatáson keresztül az eNOS kaveolinról való disszociációjához vezet, majd aktiválja az eNOS-t, hogy L-argininből NO-t hozzon létre az endotélsejtekben (Balligand, Feron et al. 2009). A kalciumfüggő eNOS-aktiváción kívül az edzés a noradrenalin és VEGF kiválasztását is serkenti, amelyek az endotélsejtekben a  $\beta$ 3-AR-hoz és a VEGFR-hez kapcsolódnak és tovább aktiválhatják a PI3K/AKT jelátvitelt, majd az eNOS foszforilációját (Dimmeler, Fleming et al. 1999). Kimutatták, hogy a  $\beta$ 3-AR edzés indukálta aktivációja szükséges az eNOS foszforilációjának és NO termelésének aktiválásához a szívben, ami protektív hatású a szívizom I/R sérülésével szemben (Calvert, Condit et al. 2011). Emellett az edzés a protein kináz A (PKA) és az adenosin-monofoszfát aktivált protein kináz (AMPK) segítségével eNOS foszforilációhoz vezethet (Dixit, Loot et al. 2005, Zhang, McMillin et al. 2009). Továbbá, a terhelés által kiváltott szívizomnyúlás aktiválhatja az eNOS-t, ami elősegíti a szarkoplazmatikus retikulum 2-es típusú ryanodinreceptor (RyR2) megnyitását (Seddon, Shah et al. 2007).



2. ábra: Az edzés hatása a NO/eNOS jelátviteli útvonalakra

<https://www.nature.com/articles/s41392-022-01153-1>

Az edzés által az endothélsejtekben keletkezett NO az érrendszeri simaizom sejtekbe diffundál, ahol aktiválja a guanilát-cikláz (sGC), hogy a GTP katalitikus átalakulását ciklikus guanozin-monofoszfáttá (cGMP) indukálja. Ez utóbbi tovább aktiválja a protein kináz G-t (PKG), ami a simaizomsejtek relaxációjához vezet (Falcone, Kuo et al. 1993). A bal szívfél koszorúereinek izolált szegmensei edzett patkányok esetén *in vitro* fokozott endothél-függő vazorelaxációt mutatnak acetilkolinra (Ach). A testmozgás I/R sérüléssel szembeni védőhatása endothélium-inaktivált patkányokban mérsékeltebb, ami arra utal, hogy a koszorúér endothéliumnak lényeges hozzájárulása van a testmozgás által kiváltott kardioprotektív hatásokhoz (Farah, Nascimento et al. 2017). Az eNOS/NO útvonal edzés indukálta aktiválása az angiogenesis modulálásán keresztül is CV védőhatást fejt ki (Fernandes, Nakamuta et al. 2012, Silva, Santana et al. 2014). A szívben lévő kapillaris sűrűség öregedéssel összefüggő csökkenését öreg patkányoknál 8 hetes úszással végzett edzés javítja, amit a fokozott VEGF angiogén jelátviteli kaszkádnak és az AKT és eNOS ezt követő foszforilációjának tulajdonítanak (Iemitsu, Maeda et al. 2006).



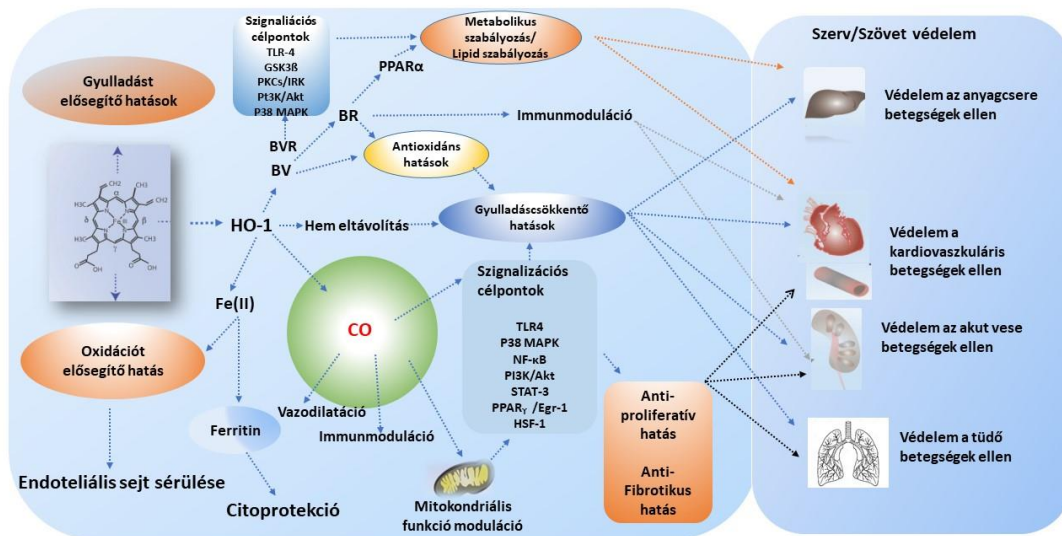
## A hem-oxigenáz (HO) útvonal

Másik vazoaktív enzimrendszer, amely az antioxidáns és a gyulladási folyamatok modulálásában is kulcsszerepet játszik, a hem-oxigenáz (HO) enzimrendszer. Két izoforma került a kutatások központjába; a HO-1 indukálható forma és a HO-2 konstitutív izoforma. A HO felelős a hem lebontásáért (a hem pro-oxidáns és egyben a HO-1 erős induktora), ami ekvimoláris szén-monoxid (CO), vas és biliverdin képződését eredményezi, amelyet a biliverdin-reduktáz (BVR) bilirubinná alakít (Ahmad, Salim et al. 2002, Balla, Vercellotti et al. 2005, Kapitulnik and Maines 2009, Abraham, Junge et al. 2016, Gall, Petho et al. 2020). A bilirubin és a biliverdin hatásos antioxidánsok. A HO-1 indukciója csökkenti az elhízást és az oxidatív stresszt, csökkenti a túlzott hemszintet, és növeli az antioxidáns enzimeket, például SOD-t és a katalázt (Di Noia, Van Driesche et al. 2006, Abraham and Kappas 2008, Singh, Schragenheim et al. 2016). A bilirubin gátolja a NADPH-oxidáz és a PK aktivitását is. Ezenkívül az albuminhoz kötött és a szabad bilirubin gátolja az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) oxidációját, ezáltal gátolja az ateroszklerózist (Peterson, Frishman et al. 2009, Belcher, Beckman et al. 2010, Bellner, Lebovics et al. 2020). A bilirubin PPAR $\alpha$  -hoz való kötődése a lipid felhalmozódás gátlását eredményezi. A bilirubin glükózcsökkentő és testzsírszázalékot csökkentő hatását kimutatták vad típusú egerekben és ezek a hatások PPAR $\alpha$  KO egerekben megszűnnek (Stec, John et al. 2016). A BVR zsír anyagcserében betöltött szerepének további tanulmányozására BVRA zsírspecifikus deléciójának egérmodelljét (BlvraFatKO) hozták létre. Azok a BlvraFatKO egerek, amelyeket magas zsírtartalmú diétán tartottak, nagyobb viscerális zsír felhalmozódásra tettek szert. Humán vizsgálatokban a BVRA szinteket szignifikánsan alacsonyabbnak találták 2-es típusú diabétesz mellituszos (T2DM) betegeknél. A csökkent BVRA aktivitás nagyobb testtömeeggel, emelkedettebb szisztolés vérnyomással, éhgyomri vércukorral, glikált hemoglobinnal, trigliceridekkel, pro-inflammatorikus markerekkel, valamint alacsonyabb nagy sűrűségű lipoprotein szinttel és csökkent HO-1 fehérjeszinttel társultak. Továbbá az elhízott humán populáció viscerális zsírszövetében a BVRA csökkent expressziója összefüggésbe hozható volt a nem alkoholos zsírmáj betegség (NAFLD) kialakulásával (Ceccarelli, Barchetta et al. 2020). Ezek a vizsgálatok alátámasztják a BVRA jelentőségét a metabolikus szabályozásban.

A HO-1 -et vegyületek széles köre indukálja, az oxidatív stressz elleni védelem fontos elemének tekinthető (Bereczki, Balla et al. 2018, Fige, Szendrei et al. 2021). A HO-1 fokozott expressziója lehetővé teszi a sejtek számára, hogy ellenálljanak a hem és a ROS okozta

károsodásoknak. Így a HO aktivitás indukciója fontos szerepet játszik az antioxidáns védelemben és citoprotektív hatást fejt ki a CV rendszerben is, hozzájárulva a szív csökkentett remodellingjéhez (Abraham, Rezzani et al. 2004, Monu, Pesce et al. 2013, Abraham, Junge et al. 2016). A szív remodellingje alatt a szív szerkezetében, méretében, formájában bekövetkező változásokat értjük, amelyek szívbetegség, szívkárosodás kapcsán lépnek föl. Hasonló, kardioprotektív hatás figyelhető meg a Gilbert-szindrómás betegeknél is, akiknek a genetikailag magasabb szérumbilirubinszintje, a koszorúér betegség csökkent kockázatával jár együtt (Clark, Foresti et al. 2000, Hill-Kapturczak, Chang et al. 2002, Peterson, Frishman et al. 2009). A HO-1 hiányos egereknél csökkent a vashasznosítás, megnövekedett a hem szint a szisztémás keringésben és ezzel együtt a stressz elleni védekező rendszer sérült (Bellner, Lebovics et al. 2020). Érdekes módon a HO-1 KO egerek nemtől függő hatást mutatnak és arra utalnak, hogy a HO-1 expressziója a zsírszövetben a nőstényeknél a hímekhez képest nagyobb védő szerepet játszik a hiperglikémia és az inzulinémia megelőzésében (Hosick, Weeks et al. 2017).

A HO-aktivitásból felszabaduló CO-ot ma már endogén eredetű fiziológiai szabályozónak ismerik el az intracelluláris jelátviteli útvonalak befolyásolására való képessége alapján (Ryter, Ma et al. 2018). A CO kísérleti terápiás molekulaként is felmerült, mivel a szervi sérülések és betegségek *in vitro* és *in vivo* modelljeiben a gyulladáshoz vezető válaszokat képes csillapítani (Mottetlini and Otterbein 2010, Ryter and Choi 2016). További tanulmányok kimutatták a CO terápiás potenciálját, ha gáznemű formában vagy CO-ot felszabadító molekulák (CORM) termékeként alkalmazva metabolikus rendellenességekben. A CORM-401 szájon át történő adagolása magas triglicerid tartalmú diétával táplált elhízott egereknél csökkentette a testsúlyt és javította a glükóz anyagcserét, valamint növelte az inzulinérzékenységet (Braud, Pini et al. 2018).



3. ábra: A HO/CO rendszer molekuláris és szisztémás hatásai

<https://www.mdpi.com/2076-3921/11/3/555>

A HO és említett metabolitjai kedvezően befolyásolhatják a CVDs -el kapcsolatos állapotok patogenezisét, beleértve az érsérülést, a gyulladást és az aterogenezist (Araujo, Zhang et al. 2012, Ayer, Zarjou et al. 2016, Bellner, Lebovics et al. 2020, Alonso-Pineiro, Gonzalez-Rovira et al. 2021, Consoli, Sorrenti et al. 2021, McClung, Levy et al. 2022). Preklinikai vizsgálatokban azt találták, hogy a HO-1 gátolja a vazokonstriktiót és a sejtproliferációt. A HO-1 expressziója az artériákban serkenti a NO-független sGC/cGMP-függő érrelaxációt (Ryter 2022). A HO-1 indukciója - heminnel történő elő/utókezeléssel - csökkenti az érsérülést és a neointimális hiperpláziát, míg a HO-gátló ón-protoporfirinrel (SnPP) történő együttes kezelés ezt a védelmet meggátolja (Ryter 2022). A HO-1 szerepet játszik a szervvédelemben különböző patológiás szív modellekben. Például HO-1-et overexpresszáló transzgenikus egerekben I/R sérülés után csökken az infarktus mérete, az oxidatív károsodás és a gyulladást elősegítő sejtek beáramlása a vad típusú egerekhez képest (Ryter 2022). Angiotenzin II infúzió hatására a HO-1 deficiens egerek fokozott érrendszeri vazokonstriktiót mutatnak, amely fordítottan korrelál a HO-aktivitással (Wenzel, Rossmann et al. 2015).

Az elhízás, a metabolikus szindróma, a T2DM és a NAFLD olyan metabolikus betegségek, amelyek a CVDs jelentős kockázati tényezői (Caussy, Aubin et al. 2021, Chiriac, Stanciu et al. 2021, Muzurovic, Mikhailidis et al. 2021, Silveira Rossi, Barbalho et al. 2022). A HO-1-et enzimatis reakciótermékeivel együtt különböző metabolikus és/vagy

májbetegségekben gyulladás csökkentőként írták le. Ezen túlmenően az adipociták szabályozására is hatással van és a szív remodellinggel szembeni védelemben is szerepet játszik (Stec and Hinds 2020, Sasson, Kristoferson et al. 2021, Vitek 2021, McClung, Levy et al. 2022). A HO KO egerekkel (Hmox1, Hmox2) összehasonlító vizsgálatokat végeztek az alapanyagcsere-funkciókra gyakorolt hatás meghatározására (Yao, Peterson et al. 2020). A Hmox1<sup>-/-</sup>, de nem Hmox2<sup>-/-</sup> egerekben csökkent inzulín érzékenységet és fizikai aktivitást figyeltek meg. A diabéteszes Hmox1<sup>-/-</sup> egerek érzékenyebbek bizonyultak a szívizom I/R sérülésre. A HO-1 szívspecifikus overexpressziója megvédte a diabéteszes egereket a szívizom I/R sérüléssel szemben (Ryter 2022). A streptozotocin indukálta diabétesz modellben a HO-1 hiányos egerek fokozott érrendszeri diszfunkciót mutattak, amely fordítottan korrelált a HO-aktivitással (Wenzel, Rossmann et al. 2015).

## **A szív kötőszöveti struktúrája és a kardioprotekció**

### **Mátrix metalloproteázok (MMP)**

A szívizom extracelluláris mátrix (ECM) fontos alkotóelem a szív fejlődésében, a fiziológiai funkció fenntartásában és jelentős szerepe van a remodellingben. Az ECM legelterjedtebb szerkezeti komponensei a kollagének, különösen az I. típusú és a III. típusú kollagén, amelyeket elsősorban fibroblasztok termelnek (Bowers and Baudino 2012). Dinamikus egyensúlyban lévő szintézise és lebomlása elengedhetetlen az egészséges szív szerkezet fenntartásához és a fiziológiai működéshez. A szívelégtelenséget és a különböző remodellinget a kollagén felhalmozódása, a miociták elvesztése és a szív szerkezetének kóros átrendeződése jellemzi (Porter and Turner 2009, Nguyen, Ding et al. 2010, Fan, Takawale et al. 2012), ami bizonyítja, hogy az ECM/kollagén homeosztázis zavara fontos tényező a CV kórképek kialakulásában, progressziójában. A fibrilláris kollagének és más ECM-fehérjék lebomlását a mátrix, cinkfüggő MMP-ok katalizálják. A MMP -ok 25 enzim családját alkotják, amelyek proteolitikus hatásúak mind az ECM, mind egyes gyulladási fehérjékre, így aktivitásuk jelentősen befolyásolhatja a szívremodelling folyamatát. A MMP-9 és az MMP-2 mellett számos egyéb MMP jelenlétét és működését vizsgálták állatok és emberek plazmájában és a szív bal kamrájában. Az MMP-2 két izoformában fordul elő. A hosszú a transzmembrán forma, illetve a kardiomiociták oxidatív stressz hatására az MMP-2 65 kDa-os, rövid formáját termelik, amely a mitokondriumokban lokalizálódik, és gyulladási, proapoptotikus gének

transzkripcióját váltják ki (Lindsey 2018). Az oxidatív stressz hatására felszabaduló reaktív oxigén szabadgyökök a NF- $\kappa$ B, az Ets és az aktivátor protein-1 transzkripciós faktorokat is stimulálják az MMP expressziójának serkentése érdekében. Az MMP-k kulcsszerepet játszanak a normális szöveti átalakulási folyamatokban, mint például a sejtmigráció, az invázió, a proliferáció és az apoptózis. Ugyanakkor az extracelluláris MMP-2 lebontja az ECM szubsztrátokat, például az I. típusú kollagént, és ezáltal közvetetten elősegíti a gyulladással járó sejtek migrációját az infarktus régiójába. Ez az elrendezés jól szemlélteti, hogy egy MMP hogyan képes egyidejűleg a gyulladással járó folyamatokat intra- és extracellulárisan is befolyásolni. A szív remodellingje során talált elváltozások egyenes arányban állnak az MMP-koncentráció változásával. Az MMP-9 szintje emelkedett a plazmában és a bal kamrában miokardiális infarktus után egerekben, patkányokban, hörcsögökben, nyulakban, sertésekben, juhokban, kutyákban és emberekben (Cabral-Pacheco, Garza-Veloz et al. 2020). A MMP-2 és a MMP-9 egyaránt rendelkezik pro- és anti-inflammatorikus tulajdonságokkal. Az MMP-ok aktivitása megnő a magas vérnyomás során, ami fokozott remodellinget és az érfal mátrix komponenseinek progresszív degradációját; a simaizomsejtek migrációját és proliferációját; valamint monociták általi infiltrációt eredményez. Klinikai vizsgálatokban az edzés következetesen up-regulálja a MMP-okat, beleértve az MMP-1-et, MMP-2-t, MMP-3-at és MMP-14-et. Ezek rendkívül újszerű eredmények, amelyek összhangban vannak egy olyan jelátviteli útvonallal, amely magában foglalja az MMP szabályozását, és amely kiváltja a fizikai aktivitás védő hatását a remodellinggel, a kollagén felhalmozódásával és a fibrózissal szemben (Kwak, Kim et al. 2011).

A MMP-2 az egyik legfontosabb tagja az enzimesoportnak, és szinte minden sejt- és szövettypusban konstitutívan jelen van (Sawicki, Ren et al. 2013). Sok más enzimekhez hasonlóan a MMP-okat is a szervezetben előforduló szöveti inhibitorok (TIMP) szabályozzák, megakadályozva a túlzott ECM lebomlást (Loffek, Schilling et al. 2011). Az MMP-ok és a TIMP-ok funkcionális egyensúlya jelentősen meghatározza a szív remodellingjét (Posa, Szabo et al. 2015). A MMP-2 felszabadulása az iszkémia időtartamának növekedésével nő és negatívan korrelál a funkcionális helyreállással. Az elmúlt évtizedekben számos megközelítésben vizsgálták a MMP-2 aktivitás és az infarktus mérete közötti kapcsolatot (Donato, D'Annunzio et al. 2010). Ezek a vizsgálatok kimutatták, hogy a MMP-2 gátlása védi a szívet, (Fert-Bober, Leon et al. 2008), ugyanakkor a MMP-2 aktiválódása iszkémiás inzultus során a szív nagyobb infarktus méretével jár együtt (Wang, Sawicki et al. 2002).

## Egyéb kardioprotektív mechanizmusok

### A szív nem testmozgással történő prekondicionálása

Az iszkémiás prekondicionálás (IP) egy rövid iszkémia és reperfúziós epizód indukciója a szívizomban, amely jelentősen csökkenti a hosszan tartó iszkémia által okozott szöveti károsodást (Cohen, Baines et al. 2000). Az IP-ről, mint az I/R sérüléssel szembeni hatásos kardioprotektív módszerről először Murry és munkatársai számoltak be 1986-ban (Murry, Jennings et al. 1986). Kutyákon végzett vizsgálatukban négy egymást követő, egyenként 5 perces okklúziós epizódot, majd 5 perces reperfúziót idéztek elő a bal circumflex koszorúérben, amit egy tartós, 40 perces, elhúzódó elzárási periódus követett. A kutyák egy másik, kontroll csoportját IP nélküli, elhúzódó koszorúér lekötésen hagyták. A reperfúzió után a prekondicionált csoportban a keletkezett infarktus mérete 75% -kal volt csökkentebb az utóbbi csoporthoz képest. Ezt a kardioprotektív folyamatot különböző kísérleti állatfajoknál is kimutatták, többek között patkányoknál, egereknél, nyulaknál, csirkéknél és sertéseknél (Cohen, Liu et al. 1991, Liu and Downey 1992, Strickler, Jacobson et al. 1996, Guo, Wu et al. 1998, Stefano, Esch et al. 2010).

A NO és jelátviteli útvonala bizonyítottan fontos szerepet játszik a kardioprotekcióban az I/R sérülésekkel szemben (Downey, Davis et al. 2007). Számos tanulmány kimutatta mind az endogén, mind az exogén NO kardioprotektív hatását az IP-ra is. Az IP kardioprotektív hatást kölcsönöz a szívizomnak a későbbi elhúzódó iszkémia ellen; emiatt hangsúlyozzák potenciális klinikai relevanciáját (Przyklenk and Kloner 1998, Yellon, Baxter et al. 1998). A korai (klasszikus IP) és az IP késői fázisa az infarktus méretének csökkenéséhez vezet, és ezáltal hozzájárul a szív működés optimalizálásához (Baxter and Yellon 1994). A késői prekondicionálás élettani jelentősége a 90 -es évekre vált nyilvánvalóvá. Ennek során a prekondicionált szíveket csak 24 óra elteltével vetik alá hosszabb időtartamú iszkémiának. Kimutatták, hogy az IP csökkenti a tartós okklúzió során fellépő mikrovaszkuláris diszfunkciókat azáltal, hogy megőrzi az endotél érszabályozási funkcióját (Papanastasiou, Estdale et al. 1999). Ezt elősegíti az endotéliumban a NOS enzimek általi NO termelése (Wang, Guo et al. 2002). Továbbá az is bizonyított, hogy a prekondicionálás infarktuszban a keringő vérlemezkékre hat, valamint a vérlemezkék adhézióját és aggregációját gátolja. Przyklenk munkacsoportja szolgáltatta az első közvetlen bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy az IP kedvező, gátló hatást gyakorol a vérlemezke aktiváció/aggregáció molekuláris mutatóira (Linden, Whittaker et al. 2006, Posa, Pavo et al. 2010).

## A paclitaxellel bevont ballon koronária tágítás

A gyógyszer-kibocsátó koronária sztentekkel (DES) történő perkután revaszkularizációs terápia eredményesnek bizonyul különböző ateroszklerotikus károsodások kezelésében és forradalmi változást hozott a koronária betegségek kezelésében. Ezzel együtt a kezelés kockázattal jár. A sztent anyaga - újra-felszívódó polimerikus mátrix, amibe a hatóanyag be van ágyazva - krónikus gyulladást idézhet elő következményes neointimális proliferációval. Ezenkívül az alkalmazott hatóanyag az érintett koronária szakaszban egyenlőtlenül gátolja a simaizom proliferációját és előidézhethet késleltetett, illetve nem homogén újra-endotelizációt a sztenttel fedett érszakasz különböző részein. Mindkét mechanizmus hozzájárulhat a késői trombózis és az in-sztent resztenózis kialakulásához. A gyógyszerkibocsátó ballon (DEB) dilatáció hasznos kezelési módja a sztent re-sztenózisnak, de emellett egyre gyakrabban alkalmazzák a sztentek alternatívájaként. Első lépcsős beavatkozásként sztentekkel nehezen megoldható anatómiai helyzetekben, diabéteszben és akut koronária szindrómákban (Scheller, Speck et al. 2002, Scheller, Speck et al. 2003, Scheller, Speck et al. 2003, Scheller, Speck et al. 2004, Speck, Scheller et al. 2004, Speck, Scheller et al. 2006, Jeger, Eccleshall et al. 2020). A DEB hatóanyaga megkívánja, hogy hatékonyan és biztonságosan lehessen alkalmazni. A hatóanyagok jelentős csoportja citosztatikus vegyület, amelyek alkalmazása a revaszkularizációs beavatkozás által kiváltott koronária endotél és simaizom sérülés által kiváltott sejtproliferációt kívánja megakadályozni. Ezek egyik ígéretes képviselője a paclitaxel. A paclitaxel egy erősen citotoxikus vegyület, amelyet a csendes-óceáni tiszafa kérgéből izoláltak. Antiproliferatív tulajdonságai miatt évtizedek óta alkalmazzák az onkológiában, többek között az emlőrák, a tüdőrák és a petefészekrák standard terápiájaként. A CV alkalmazásokban a paclitaxelt először a koszorúereknél alkalmazták és ma már a DES-ek és a DEB-ok gyakori bevonó anyaga mind a koronáriát, mind pedig a perifériás artériákat érintő beavatkozásokban. A gyógyszer gátolja a simaizomsejtek proliferációját és migrációját, kevés mellékhatás mellett jelentősen csökkenti a resztenózis és a célléziós revaszkularizáció előfordulását (Thompson, Huibregtse et al. 2009, Posa, Nyolczas et al. 2010, Spargias, Gyongyosi et al. 2014, Mills, Conte et al. 2019, Alfonso, Rivero et al. 2020, Baumgartner and Schindewolf 2020). A paclitaxel a gyulladás szabályozásában is szerepet játszik. Ezek a funkciók a mikrotubulusok irreverzibilis stabilizálásával valósulnak meg, ami diszfunkcionális struktúrákat eredményez, amelyek megzavarják a létfontosságú sejtfolyamatokat, mint például a sejtes jelátvitelt és az organellák szerveződésének fenntartását (Rodriguez-Sinovas, Abad et

al. 2015, Beckman and White 2019). Napjainkban a paclitaxellel bevont sztenteket és ballonokat gyakran alkalmazzák a klinikai gyakorlatban, hogy csökkentsék a standard eljárásoknál megfigyelhető magas posztintervenciós reszthenózis arányát (Spargias, Gyongyosi et al. 2014, Steiner, Schmidt et al. 2020). A paclitaxel ér- és szívsejtekben kifejtett molekuláris hatásmechanizmusainak tisztázása támpontokat adhat a paclitaxel biztonságosságával, hatékonyságával és a CV gyógyászatban való konkrét alkalmazásával kapcsolatban. A területen végzett korábbi kutatások azonban kimutatták e gyógyszer jótékony antioxidáns funkcióit, valamint károsító hatásait is. A paclitaxel 0,1  $\mu\text{M}$  és 1  $\mu\text{M}$  koncentrációban adagolva csökkentette az iszkémiás kamrai ritmuszavarok súlyosságát és az I/R sérülés mértékét izolált patkányszívekben, ahol a nagyobb dózis mindkét esetben nagyobb hatást fejtett ki (Cao, Wang et al. 2011). Ezt követően ugyanez a kutatócsoport kimutatta, hogy a taxol 0,1  $\mu\text{M}$ , 0,3  $\mu\text{M}$  és 1  $\mu\text{M}$  dózisban csökkentette a ROS termelődését és indukálta a HO-1 expresszióját, ami potenciálisan magyarázhatja a korábban ismertetett védőhatásokat (Cao, Wang et al. 2016). Az endovaszkuláris eljárásokban a paclitaxel bevonó dózisa jellemzően kevesebb mint 10 % -a annak, amit a rákkezelésben egyszeri adagban adnak be (Baumgartner and Schindewolf 2020). Továbbá, a hosszú távú paclitaxel adagolás megnövekedett TNF- $\alpha$  fehérjeszintet és apoptózist eredményezett egérszívben (Ren, Huang et al. 2022). Ezekben a vizsgálatokban alkalmazott eltérő (1-10  $\mu\text{M}$ ) dózisok és protokollok magyarázhatják az eltéréseket, mivel a magasabb gyógyszer expozíciók túlzottnak tűnnek, és akár toxikus hatásokat is kiválthatnak. A dózisfüggőséget Kang és munkatársai is kimutatták (Kang, Cai et al. 2022), mivel az alacsony és a magas paclitaxel koncentrációk kevésbé voltak hatékonyak a simaizomsejtek proliferációjának csökkentésében. Érdekes módon a nagy dózisok ( $\geq 1 \mu\text{M}$ ) növelték az IL-6 és csökkentették a gyulladáscsökkentő IL-35 citokin szintjét. Bár a paclitaxel onkológiai és érrendszeri alkalmazásával kapcsolatban rengeteg kutatás létezik, elegendő adat hiányában nehéz következtetéseket levonni a szívizomban kifejtett sejtszintű hatásairól. Egy vizsgálatban a paclitaxel potenciális kardioprotektív tulajdonságainak elemzése volt a célunk izoproterenol (ISO) indukált szívkárosodásnak kitett patkányok szívizomzatában. Feltételeztük, hogy a paclitaxel adása megvédi a szívet az oxidatív és gyulladásozó folyamatok, például a TNF- $\alpha$  és az NF- $\kappa\text{B}$  kanonikus pro-inflammatorikus jelátviteli útvonal elnyomása, valamint a védő molekulák, például a HO-1 és a SOD expressziójának serkentése révén (Matusovits, Murlasits et al. 2023).

Értekezésemben összefoglalom a testmozgás CV egészségre, férfi nemi működésre gyakorolt kedvező hatásait, majd részletesen ismertetem az IP és DEB funkcionális szerepét a



kardioprotektív hatásokban. A háttérben álló testmozgás regulálta molekuláris útvonalak megértése segíteni fogja mind az egészséges lakosság, mind a CVDs -ben szenvedő betegek körében új terápiás célpontok és stratégiák kifejlesztését.

### **A kardiovaszkuláris rizikó szexuális dimorfizmusa, az ösztrogén szerepe**

Az elmúlt 20 évben a felnőttkori és a gyermekkori elhízás aránya megduplázódott, míg a serdülőkori elhízásé megháromszorozódott (Ford, Maynard et al. 2014). A lakosság kétharmada jelenleg az elhízással összefüggő halálozás vagy megbetegedés kockázatának van kitéve, ez azonban nemenként eltérő. A zsírszövetek aktívan hozzájárulnak a metabolikus homeosztázishoz azáltal, hogy számos jelzőmolekulát és hormont választanak ki. A nőknél a férfiakhoz képest összességében magasabb a test teljes zsírtartalma, valamint különböznek a zsírszövetek eloszlása tekintetében is. A férfiak több zsigeri zsírt halmoznak fel, ami a klasszikus androidos testalkatot eredményezi, amely szoros összefüggésben áll a fokozott CV kockázattal; míg a nők a menopauza előtt több zsírt halmoznak fel a bőr alatti depóban, ami kevésbé befolyásolja a CV rizikót. A menopauza után a zsírfelhalmozódás a zsigeri depó javára tolódik el, amihez fokozott CV kockázat társul. Az elhízást számos tényező befolyásolja, mint például az etnikai hovatartozás, a társadalmi-gazdasági státusz és az iskolai végzettség, ami megnehezíti annak megállapítását, hogy az emberek esetében létezik-e önmagában biológiai, genetikai különbség a férfiak és nők közötti hízási hajlam tekintetében? Ezzel szemben állatmodellekben, ahol a nem biológiai tényezőket kizárjuk, a vizsgálatok azt mutatják, hogy az elhízás kialakulására való hajlam különbözik a nemek között, és ez részben hormonális okokra is visszavezethető. Nőstény patkányok például a hímekhez képest kevésbé híznak, amikor olyan metabolikus kihívásnak vannak kitéve, mint a magas zsírtartalmú diéta, ám ez a különbség az ovariektómiát követően már nem figyelhető meg (Stubbins, Holcomb et al. 2012). Az ösztrogének az étvágyat elnyomó és az energiafelhasználást növelő hatásuk révén bizonyos fokú védelmet nyújtanak az elhízás ellen. Az ösztradiol csökkenti a táplálékfelvételt azáltal, hogy fokozza más anorexigének, például a kolecisztoxinin, az apolipoprotein A-IV, a leptin, az agyból származó neurotrofikus faktor hatékonyságát, és csökkenti az orexigén jelek, például a melanin-koncentráló hormon és a ghrelin hatékonyságát (Geary 2001, Clegg, Brown et al. 2006, Messina, Boersma et al. 2006, Clegg, Brown et al. 2007, Shen, Wang et al. 2010, Zhu, Liu et al. 2013). Sok menopauzában lévő nő testsúlygyarapodása az endogén ösztradiolszint menopauza alatti természetes csökkenése miatt következik be. Az energiafelhasználás

csökkenése ösztrogénpótló terápiával megelőzhető (Palmer and Clegg 2015). Emellett a menopauzában lévő nőknél alacsonyabb a zsír oxidációja és az energiafelhasználás mozgás, valamint alvás közben, mint a pre-menopauzában lévő nőknél (Lovejoy, Champagne et al. 2008, Abildgaard, Pedersen et al. 2013). A humán zsírsejtek lipolitikus  $\beta$ 1-2 és anti-lipolitikus  $\alpha$ 2-adrenerg receptorokat expresszálnak, amelyek egy további mechanizmust biztosítanak a lipolízis/lipogenezis és a zsírszövetek feltöltődésének szabályozásához. E receptorok eloszlásában is létezik nemi dimorfizmus, amely a lipolízis modulációjának nem- és depóspezifikus különbségeit magyarázza (Palmer and Clegg 2015). Az ösztradiol növeli az  $\alpha$ 2-adrenerg receptorok számát a szubkután zsírszövetben, de nincs hatása az intraabdominális zsírszövet adrenerg receptoraira (Pedersen, Kristensen et al. 2004). A pre-menopauzában lévő nők szubkután depójában az  $\alpha$ 2 és  $\beta$ 1-2-adrenerg receptorok aránya megnövekszik, ez magyarázza az epinefrinre és noradrenalinra adott alacsonyabb lipolitikus választ a férfiakból származó adipocitákhoz képest. Az adrenerg receptoroknak ez az egyensúlya megfordul a nők viscerális depójában, ami a lipolízisnek kedvez. A férfiaknál és a menopauzában lévő nőknél is fordított az adrenerg receptorok aránya, ami potenciálisan magyarázatot adhat a zsír preferenciális felhalmozódására a viscerális depóban (Gavin, Cooper et al. 2013). A transzgenikus állatokon végzett vizsgálatok szerint az ösztrogén receptorok (ER) eloszlása hozzájárul ahhoz a képességhez, hogy az ösztrogének modulálják a zsír eloszlását a depók között. Az ER $\alpha$  KO egérben fokozott adipozitás, fokozott zsigeri zsírfelhalmozódás és metabolikus szindróma jelentkezik (Davis, M et al. 2013). Ovariektómiát követően az ösztrogének csökkentik a zsigeri zsírtömeget vad típusú és ER $\beta$  KO, de nem ER $\alpha$  KO nőstény egerekben, ami azt jelzi, hogy az ösztrogének lipolitikus hatása elsősorban az ER $\alpha$  -án keresztül közvetített. Az ER $\beta$  KO egerekben az ösztrogének adását követően a zsírtömeg csökkenése nagyobb, ami arra utal, hogy az ER $\beta$  az ER $\alpha$  által közvetített zsírtömegre gyakorolt hatások elnyomójaként vagy azokkal ellentétesen hathat (Gavin, Cooper et al. 2013, Gavin, Cooper et al. 2013).

A viscerális zsír a pro-inflammatorikus citokinek egyik jelentős forrása, amelyek hozzájárulnak az inzulin rezisztenciához. Magas lipolitikus sebessége nagy mennyiségű szabad zsírsavat termel, amely hiperinzulinémiát okoz (Shulman 2014). Ezzel szemben a zsír felhalmozódása a szubkután depóban viszonylagosan alacsonyabb CV és diabetes kockázatot jelent (Van Pelt, Evans et al. 2002, Tanko, Bagger et al. 2003). A magas vérnyomás és a koszorúér betegség előfordulása, az érlemezés kialakulása és az infarktus utáni szívizom remodelling nemi alapú különbségei, az ösztrogének a szívizomra, az érrendszeri

simaizomzatra és az endotélre gyakorolt közvetlen hatásának is tulajdoníthatók. A CV morbiditás és mortalitás sokkal kisebb a pre-menopauzális nőknél, mint az életkoruknak megfelelő férfiaknál, de ennek az eltérésnek a kiderítése további vizsgálatokat igényel. Úgy vélik, hogy a szexuálszteroidok nagy mértékben felelősek a CV funkciók e "női előnyeiért", és a mögöttes mechanizmusok sokrétűek (Bernelot Moens, Schnitzler et al. 2012). A szívben és az érrendszerben az ösztrogén a NO/CO termelésén keresztül gyors értágulást közvetít, véd a neointimális sérülés ellen és elősegíti a sérült ér újra-endotelizálódását, csökkenti mind a szívinfarktus méretét, mind az I/R által kiváltott kamrai aritmiák előfordulását kutyaszívben (Tsai, Su et al. 2002).

Az agynak is létezik nemi dimorfizmusa a magas zsírtartalmú diétára adott válaszreakciók tekintetében. A férfiaknál magas zsírtartalmú táplálék fogyasztása károsabb anyagcsere hatásokat vált ki, mint a nőknél. A magas triglicerid tartalmú ételek fogyasztását követően például a hímeknél a nőstény egerekhez képest jobban megemelkedik a telített zsírsavak szintje, amelyek emelkedett gyulladási markerekkel korrelálnak. Fontos, hogy a „hipotalamikus gyulladás” kialakulása hím, de nem nőstény egerekben csökkent szívizomfunkcióval jár együtt (Morselli, Fuente-Martin et al. 2014). Ezek az adatok összhangban vannak korábbi vizsgálatokkal, amelyek szerint a bal kamra hipertrofia kevésbé fejlődik ki nőstény, mint hím egerekben krónikus magas triglicerid tartalmú diéta hatására (Bohm, Benz et al. 2013). A felsorolt eredmények tovább bizonyítják, hogy az anyagcsere és az elhízás tekintetében szexuális dimorfizmus létezik, hangsúlyozva a nemi alapú kutatások fontosságát.

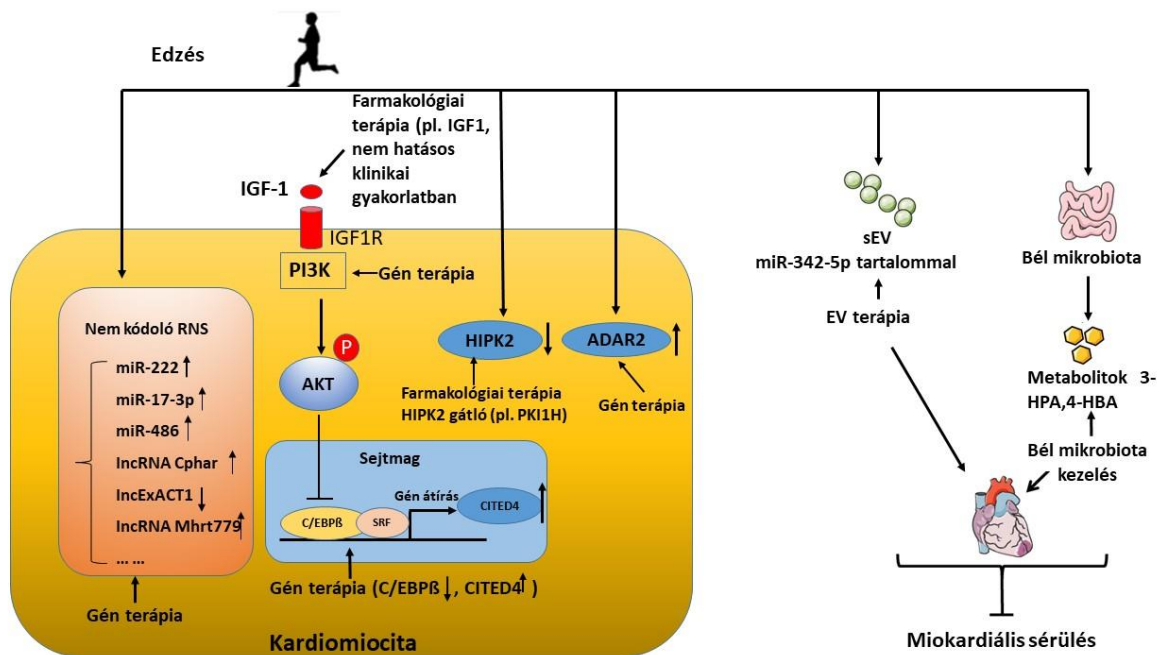
Míg az ösztrogénekről bebizonyosodott, hogy antioxidáns hatásúak és előnyösen modulálják az értágító rendszert, az ösztrogén elvesztése összefüggésbe hozható a növekvő oxidatív stresszel és a CV kockázati tényezőkkel (Posa, Szabo et al. 2015). A fiziológiás antioxidáns/oxidáns homeosztázis fenntartásához hozzájáruló fő tényezők közül a HO enzimszisztéma kulcsszerepet játszik az oxidatív stressz által kiváltott kóros CV folyamatokkal szemben. Az ösztrogénhiánnyal összefüggő antioxidáns/oxidáns egyensúly felborulása kóros elváltozásokhoz vezethet a miokardiális infarktuson átesett nőknél.

Állatmodelleken vizsgálatuk a miokardiális infarktus alatt és után fellépő mechanizmusokat az ösztrogénhatás jobb megértése érdekében. Az ISO egy szintetikus  $\beta$ -adrenoceptor agonista, amely patkányokban szívizom infarktust okoz. Ezért az ISO indukált miokardiális sérülés állatmodellje nem operatív technikát kínál a szívizom patológiás folyamatainak és diszfunkcióinak vizsgálatára (Lobo Filho, Ferreira et al. 2011). Az ISO által

kiváltott akut ROS képződés összefüggésbe hozható az alacsony „antioxidáns” redukált glutation/oxidált glutation arányokkal (GSH/GSSG), valamint a SOD, kataláz és GSH értékekkel (Padmanabhan and Mainzen Prince 2007, Sudha, Rajkumar et al. 2013). Ezenkívül indukálja a pro-inflammatorikus citokinek expresszióját, amelyek szerkezeti és funkcionális változásokat okoznak a szívizomban (Garg and Khanna 2014). Az ösztrogénhiány következtében a menopauzás nők miokardiális infarktust követően gyakrabban szenvednek el káros CV szövődményeket (Fioretti, Tavani et al. 2000, Parashar, Reid et al. 2010). Vizsgáltuk, hogy az önkéntes testmozgás potenciális stratégia lehet-e a kardiometabolikus paraméterek javítására kísérletes menopauzában (Posa, Szabo et al. 2015) és mindez pozitív hatást gyakorol-e a szív remodellingjére, jelentősen csökkentve az I/R sérüléseket (Szabo, Karacsonyi et al. 2018, Szabo, Borzsei et al. 2019). Az ösztradiol védi az endotél sejteket az oxidánsok által okozott károsodástól és indukálja az endotél eredetű értágítók, például a NO képződését (Gavin, Seals et al. 2009). A legfrissebb adatok azt mutatják, hogy egy másik, vazóaktív rendszerre, a HO rendszerre is hatással van az ösztrogén (Marcantoni, Di Francesco et al. 2012).

### **Testmozgás kardioprotekció, férfi meddőség**

Széles körben elfogadott, hogy a testmozgás „gyógyszer”, és valódi “polipill” -ként szolgálhat számos betegség, köztük a CVDs megelőzésére és kezelésére. A testmozgás által szabályozott jelátviteli útvonalak egyre bővülő ismerete olyan potenciális terápiás célpontok és stratégiák vizsgálatához fog vezetni, amelyek kísérleti modellekben védőhatással bírnak a CVDs-el szemben. Számos tanulmány kimutatta például, hogy az IGF1/PI3K/AKT jelátviteli útvonal aktiválása jótékony hatású a CVDs széles körében. Másrészt ezen útvonal hosszútávú aktiválása káros hatásokkal járhat, kóros szívhipertrofiát okozva vagy a tumorgenezis kockázatát növelve, különösen a genetikailag módosított állatmodellek esetében (Nagoshi, Matsui et al. 2005, O'Neill and Abel 2005, Luckey, Walker et al. 2009). Bár egyes IGF1 -et alkalmazó farmakológiai megközelítések állatkísérletes vizsgálatokban védőhatást mutattak a szívkárosodással és a szív működési zavarokkal szemben. Klinikai vizsgálatok arról számoltak be, hogy az IGF1 krónikus adagolása humán résztvevőknek nem biztosított jelentős kardioprotektív hatást, sőt szívfibrózist okozhatott (Matthews, Devlin et al. 2005, Khan, Martinez et al. 2014).



4. ábra: Az edzés által befolyásolt potenciális terápiás útvonalak

<https://www.nature.com/articles/s41392-022-01153-1>

Klinikai és kísérletes vizsgálatok alátámasztják, hogy a mozgásszegény életmód jelentős szerepet játszik a meddőség arányának gyors növekedésében is (Hammoud, Meikle et al. 2012). Epidemiológiai tanulmányok igazolják, hogy az “ülő életmód” a férfiak a meddőségi esetek 20-30%-áért felelős (Agarwal, Mulgund et al. 2015). A mozgásszegény életmód káros hatással van a férfiak reproduktív állapotára, hozzájárulva a férfi hipogonadizmushoz, amelyet csökkent tesztoszteronszint, gyenge libidó, merevedési zavarok és csökkent spermium életképesség jellemez (Hammiche, Laven et al. 2012). Dokumentálták, hogy a fizikailag aktív egyéneknél magasabb a mozgékony spermiumok aránya a kontrollokhoz képest (Vaamonde, Da Silva-Grigoletto et al. 2012). Továbbá a mérsékelt intenzitású testmozgás bizonyítottan csökkenti a spermiumok DNS károsodását (Zhao, Bian et al. 2013) és a gyulladással összefüggő öregedési folyamatokat (Chigurupati, Son et al. 2008). Bár a megtermékenyítés minden faj túléléséhez elengedhetetlen, a mögöttes jelátviteli útvonalak és biokémiai mechanizmusok részben továbbra is tisztázatlanok. Ami a reproduktív változásokat illeti, az oxidatív stressz a sejtmembránokat károsíthatja a membránokba bevont többszörösen telítetlen zsírsavak célpontjain keresztül. A tesztikuláris membrán többszörösen telítetlen zsírsavakban gazdag, ezért a here rendkívül érzékeny a ROS által kiváltott károsodásra (Manna, Jana et al. 2003). A

gyulladásos paraméterek közül a TNF- $\alpha$  és az IL-6 kulcsfontosságú pro-inflammatorikus citokinek, amelyek összefüggésbe hozhatók a férfi termékenységgel. Kimutatták, hogy a férfi gonádokban a citokinek fiziológiásan termelődnek, azonban a káros hatások a koncentrációjukat kóros szintre emelhetik. Ezek a változások mind a herében mind pedig az ondóban is megfigyelhetők. Cheng és munkatársai megállapították, hogy az ISO adagolása hozzájárul a tesztoszteronszint csökkenéséhez és a herék káros morfológiai változásaihoz is (Cheng, Dai et al. 2010). Bár a szexuáliszteroidok (azaz az ösztrogén és a tesztoszteron) hiánya szorosan összefüggésbe hozható az antioxidáns védekezőképességről a ROS termelésére történő eltolódással, nem világos, hogy a rendszeres testmozgás hozzájárulhat-e a hereszövet gyulladásos és antioxidáns változásaihoz.

### **Kardioprotekció idős korban**

A hosszú élettartam és az öregedés az érem két oldala, mivel függenek a környezeti és életmódbeli tényezőktől, a nemi különbségektől és a genetikai markerektől is. Az öregedés számos kóros elváltozást jelent többek között a CVDs-ben. A szív öregedését először molekuláris és sejtes változások jellemzik, amelyek azután szerkezeti, morfológiai és funkcionális rendellenességekhez vezetnek. Emellett az idősebb egyének hajlamosak krónikus gyulladásban, az úgynevezett „gyulladásos öregedésben” szenvedni, amely gyulladásos citokinek megjelenésében és oxidatív stresszben nyilvánul meg. Bár a gyulladás kialakulása önmagában is erős kockázati tényező, a szív remodelling tovább növeli a CVDs esélyét és a szív sebezhetőségét (Haines, Juhasz et al. 2013, Biragyn and Ferrucci 2018). A szív remodelling folyamata a kardiomiociták elvesztésének kompenzációs mechanizmusa, amely hatással van az ECM szerkezetére (Szabo, Karacsonyi et al. 2018). A fiziológiás szívműködés nagymértékben függ az ECM szerkezetétől; így a kollagén felhalmozódás okozta funkciózavar hozzájárul a kóros CV elváltozásokhoz (Ungvari, Valcarcel-Ares et al. 2017). Ezek a kedvezőtlen változások fontos szerepet játszanak a kardiális betegségek kialakulásában azáltal, hogy rontják a bal kamra rugalmas tulajdonságait, és végül diasztolés diszfunkciót okoznak (Steenman and Lande 2017). Petretto és munkatársai (Petretto, Sarwar et al. 2008) kimutatták, hogy az LV tömeget (LVM) részben genetikai tényezők is befolyásolják; azt találták, hogy az oszteoglicin (Ogn) az LVM hatékony szabályozója humán és állatkísérletekben. Nevezetesen, megnövekedett expressziója összefüggést mutatott az emelkedett LVM-mel. E megfigyeléseknek megfelelően humán vizsgálatokban is emelkedett Ogn expressziót találtak

szívinfarktus és koszorúér-betegség esetén (Hu, Liu et al. 2015). Az Ogn mellett más fő gének is informatívak lehetnek a CVDs patogenezisében. Xie és munkatársai (Xie, Sun et al. 2014) bebizonyították, hogy az endogén kalmodulin regulátor, a Purkinje sejt protein-4 (Pcp4) up-regulációja hozzájárul a szívhipertrofia és aritmia elleni kompenzációs mechanizmushoz. Mivel a Pcp4 képes csökkenteni a  $Ca^{2+}$  felszabadulását a szívsejtek szarkoplazmatikus retikulumából, ezért feltételezhető, hogy kiemelt szerepe van a szívvédelemben. A szívizomsejtek intracelluláris  $Ca^{2+}$  szintje a katekol-O-metiltransferáz (Comt) enzim működésével is összefügg. A megnövekedett katekolaminok intracelluláris  $Ca^{2+}$  túlterhelést okoznak a miocitákban és szív működési zavarokhoz vezetnek (Adameova, Abdellatif et al. 2009). Következésképpen a Comt enzimet, a katekolamin anyagcserét katalizáló enzimet szintén összefüggésbe hozták a CVDs -kel. Ez összefügg a CV nemkívánatos események magasabb kockázatával, mint például az emelkedett szisztolés vérnyomás és az atheroszklerózis (Almas, Forsell et al. 2018). A hosszú távú fizikai aktivitás azonban hatékonyan bizonyul a Comt aktivitás csökkentésében humán vizsgálatokban (Carneiro, Fonseca et al. 2016).

**Célkitűzések**

1. A HO expresszió és aktivitás nemi alapú különbségeinek vizsgálata és a HO enzimrendszer kardioprotektív szerepének elemzése HO enzim gátló alkalmazásával patkányban.
2. Az ösztrogénhiány hatásainak vizsgálata a HO enzimrendszerre, egyes gyulladásoz jelzőmolekulákra és a szívizom iszkémiára kísérletes menopauzában, idős korban, nőstény patkányban.
3. A fizikai terhelés kardioprotektív szerepével kapcsolatos egyes tényezők elemzése patkányban: MMP-2 aktivitás, szív anginás érzékenység, nyugalmi vérnyomás, aortakontrakció, szívinfarktus mérete iszkémia/reperfúziós sérülést követően.
4. A magas zsírtartalmú diéta és a mozgásszegény és aktív életmódokkal összefüggő antioxidáns és gyulladásoz állapotok vizsgálata, ezek kardiális kockázattal kapcsolatos szerepének elemzése patkányban.
5. A fizikai aktivitás hatásának vizsgálata a szív iszkémia/reperfúziós károsodás mértékére, valamint a kardiális HO és konstitutív nitrogén-monoxid szintáz (cNOS) aktivitásra Goto-Kakizaki (GK) 2-es típusú cukorbeteg GK patkányban.
6. Az ISO által kiváltott szívkárosodás antioxidáns és gyulladásoz profiljára gyakorolt hosszú távú hatásainak vizsgálata fertilis és ösztrogénhiányos patkánymodellekben.
7. A kardiális funkciók, valamint a Comt, Ogn, Pcp4 és Esm1 gének expressziójának vizsgálata a fizikai aktivitással összefüggésben idős, különböző nemű patkányokban.
8. A mérsékelt intenzitású fizikai testmozgás hatásainak vizsgálata a herék antioxidáns státuszára és gyulladásoz paramétereire, valamint a spermiumok vitalitására és a tesztoszteron koncentrációra patkányban.
9. Iszkémiás prekondicionálás hatásának vizsgálata a mikrovaszkuláris perfúzióra, NOS aktivációra sertés modellben.
10. A paclitaxel koronária ballon dilatáció effektivitása és biztonságosságának vizsgálata, a hatóanyag érfalon belüli felhalmozódása és szisztémás keringésbe történő időfüggő felszabadulásának alapján sertés modellben.



## **Anyagok és módszerek**

### **1. célkitűzés kísérleti elrendezése**

Állatházban tenyésztett hím és nőtény Wistar patkányokat (230-250 g) használtunk. Minden kontroll nőtény patkány a proösztrozus stádiumban volt, amelyet a 0,1%-os Giemsa oldattal festett és fénymikroszkóppal ( $\times 100$ ) megfigyelt nukleált hámsejtek egyedi jelenléte jellemez (Posa, Kupai et al. 2013). A HO enzimek gátlására SnPP IX-et (30,0 mg/kg, s.c., pH 7,4, 24 órával és egy órával a kezelés előtt) használtunk.

### **2. célkitűzés kísérleti elrendezése**

A nőtény Wistar patkányokat négy csoportra osztottuk: 4 hónapos áloperált kontroll állatok (SO), gyógyszeresen ovariektómizált (POVX) állatok, sebészileg ovariektómizált (OVX) állatok és 24 hónapos (idős) állatok. A POVX csoport 750  $\mu\text{g}/\text{kg}$  triptorelint (Decapeptyl depot, Ferring, Németország) kapott i.m. 4 hetente a farmakológiai ovariektómia elérése érdekében. 6 hetes pihenőidő után Giemsa festési módszerrel biztosítottuk, hogy minden állat az ivarzási fázis ugyanabban a szakaszában kerüljön terminálásra (minden kontroll patkány proösztrozus fázisban volt). Az ösztrogénszintet ösztrogén ELISA módszerrel (Quantikine patkány ösztrogén Elisa kit, R&D Systems Inc.) ellenőriztük (Posa, Szabo et al. 2015).

### **3-5. célkitűzés kísérleti elrendezése**

A hím Wistar és GK patkányokat ( $n = 70$ , súlyuk 200-230 g; Toxi-Coop Zrt., Magyarország) véletlenszerűen osztottuk be kontroll és futó csoportokba. Az edző állatokat egyenként futókerékkel (Acellabor Kft., Budapest, Magyarország) felszerelt ketrecekben helyeztük el, így 6 héten keresztül napi 24 órán keresztül szabad hozzáférést kaptak a kerékhez (Posa, Szabo et al. 2015).

#### 4. célkitűzés kísérleti elrendezése

A 10 hetes nőstény Wistar patkányokat két csoportra osztottuk és altatásban áloperációnak (SO csoport) vagy kétoldali petefészek-eltávolításnak (OVX csoport) vetettük alá. A korábban leírt ciklus és ösztrogénszint ellenőrző vizsgálatokat elvégeztük.

A 4. hét végén mind az OVX, mind az SO patkányokat véletlenszerűen két alcsoportra osztottuk. Az edző (futó) patkányok (R) alcsoportjait futókerekkel felszerelt ketrecekben helyeztük el. Napi 24 órán keresztül szabad hozzáférést tettünk lehetővé a futókerékhez 12 héten keresztül, azaz a fizikai aktivitás (futás) az állatok napi rutinjának szerves részét képezte. Mindkét csoportban az állatokat standard (CTRL) vagy magas triglicerid (HT, 40% zsírtartalom) tápon tartottuk, és szabad hozzáférésük volt a vízhez. A 12 hetes edzés protokoll végén az állatokat termináltuk (Szabo, Karacsonyi et al. 2018, Varga, Veszélka et al. 2018).

#### 6. célkitűzés kísérleti elrendezése

Kutatásunkban 180-200 g tömegű nőstény Wistar patkányokat (Toxi-Coop) használtunk. 1 hetes akklimatizációs időszak után a patkányokat kontroll (CTRL) és farmakológiailag ösztrogénhiányos (POVX) állatcsoportokra osztottuk. Az ösztrogénhiányos állapot elérése érdekében a POVX állatok 750 g/kg triptorelint kaptak (Decapeptyl depot, Ferring) minden negyedik héten. A CTRL csoport patkányai fiziológias sóoldatot kaptak intramuszkuláris injekcióban (minden negyedik héten). Két triptorelin injekciós kezelés után (56 nap) a POVX által kiváltott menopauza igazolására a szérum ösztradiolszintet kvantitatív ösztradiol ELISA-val (Rat E<sub>2</sub> ELISA Kit, SunRed Biological Technology, Shanghai, Kína) ellenőriztük.

A miokardiális infarktusz indukálását ISO (Sigma Chemicals) szubkután adagolásával, egyszeri 0,1 mg/kg dózisban 1 ml fiziológias sóoldattal hígítva. Annak biztosítására, hogy az ISO kezelés szívizom sérülést okozzon, 20 órával az ISO indukció után meghatároztuk a szérum laktát-dehidrogenáz (LDH) és mioglobinn értékeket. A szívkárosodást 1%-os 2,3,5-trifenil-tetrazolium-klorid (TTC) festéssel igazoltuk (10 perc 37°C).

Három héttel az ISO kezelés után a CTRL és POVX állatokat véletlenszerűen futó és nem futó alcsoportokra osztottuk. A futó ketrecekben lévő futókerékhez szabad hozzáférést biztosítottunk az állatoknak a nap 24 órájában, 6 héten keresztül. Az átlagos futótáv 4,0 km ± 10,0%·nap/patkány volt. A nemfutó alcsoportokba tartozó állatokat ugyanannyi ideig sima ketrecekben tartottuk. Száz nőstény patkányt egységesen nyolc alcsoportra osztottunk a

különböző kezelések (POVX, ISO és edzés) alapján. Az állatok száma n=9-12 patkány/alcsoport; azonban a POVX és ISO kezelések a minta méretének csökkenését eredményezték. A kísérleti protokoll végén a boncolást követően a szíveket TTC-festéshez használtuk, vagy -80°C-on porított állapotban tároltuk a biokémiai mérésekig (Szabo, Borzsei et al. 2019).

Fitoösztrogén-mentes patkányeledel tápanyag-összetétele:

Tápanyagösszetétel	Fitoösztrogén-mentes patkányeledel
Cirok	58,4%
Burgonya protein	15%
Szentjánoskenyér-liszt	13%
Zsírimentes édes tejsavópor	5,5%
Búzaszalma	5,0%
Monokalcium-foszfát	1,5%
L-lizin-hidroklorid	0,7%
Natrium-klorid	0,4%
Vitaminok és mikroelemek keveréke	0,5%
Összesen	100%

## 7. célkitűzés kísérleti elrendezése

Ebben a vizsgálatban 20 hónapos hím és nőstény Wistar patkányokat használtunk. A vizsgálat kezdetén a nőstény és hím patkányokat két fő csoportra osztottuk: kontroll (öregedő hím, idős nőstény) és futó állatok (öregedő hím R, öregedő nőstény R). A kontroll patkányokat standard ketrecekbe, míg a futó állatokat futókerékkel felszerelt ketrecekbe helyeztük. Az állatok a nap 24 órájában szabadon hozzáférhettek a futókerékhez. A 12 hetes kísérleti időszak végén altatásban echokardiográfiás méréseket végeztünk. Az eljárást követően az összes patkányt elaltattuk, és a szívüket eltávolítottuk. A szíveket véletlenszerűen két alcsoportra osztottuk: 1) -80°C-on tároltuk a biokémiai mérésekig, vagy 2) azonnal *ex vivo* vizsgálatnak vetettük alá (Borzsei, Priksz et al. 2021).

## 8. célkitűzés kísérleti elrendezése

Ebben a vizsgálatban 8 hónapos hím Harlan-Wistar patkányokat használtunk. Az állatokat standard 20-23 °C-os hőmérsékleten, megfelelő fény/sötét ciklusban tartottuk. Csoportonként legfeljebb 9 patkányt használtunk (az állatok teljes száma n=45). A kísérlet kezdetén a patkányokat öt csoportra osztottuk az alábbiak szerint: (1) beavatkozás nélküli kontrollok (CTRL), (2) izoproterenollal kezelt (ISO), (3) kezelés előtti úszás + ISO (PRE + ISO), (4) ISO + kezelés utáni úszás (ISO+POST) és (5) kezelés előtti úszás + ISO + kezelés utáni úszás (PRE + ISO + POST) csoportok. 1,0 mg/kg ISO-t (Sigma Chemicals Co., Poole, UK) 1 ml fiziológiás sóoldatban hígítva bőr alá injektáltunk. Az állatok egy héttel az úszás megkezdése előtt alkalmazkodtak a vízhez. Ezt követően heti 5 napon át, 3 héten keresztül egyénileg edzettük őket egy 20 cm × 20 cm-es medencében, amely ~60 cm mély, 32-33 °C-os vízzel volt feltöltve. Minden egyes úszóedzés 25 percig tartott. Ezt követően a patkányokat törölközővel megszáritottuk, majd visszatettük őket a ketrecükbe. A PRE+ISO csoportba tartozó állatok az ISO beadása előtt 3 hétig, míg az ISO+POST csoportba tartozó állatok az ISO injekció beadása után 3 hétig edzettek, amit egy pihenőidőszak követett. A PRE + ISO + POST csoportban lévő patkányokat 3 hétig edzettük az ISO-kezelés előtt, illetve után. A teljes kísérleti időszak végén spermamintákat gyűjtöttünk. A mesterséges ejakulációt elektroejakulációval, standardizált módszerrel végeztük el. A patkányokat dorzális fekvő helyzetben egy elektroejakulációs platformra helyeztük. Az elektroejakulátor egy 0,2 mm átmérőjű és 40 mm hosszúságú szondával volt felszerelve. A szondát vazelinnel kentük be és megfelelően behelyeztük a végbélbe. A kimenetet 2-3 V-ra állítottuk be. Az ondót steril pipettával gyűjtöttük. Az ondóból 7-10 µl-t azonnal felhasználtunk a hialuronsav-kötési vizsgálathoz, a fennmaradó mennyiséget pedig -20 °C-on tároltuk a további biokémiai elemzésekhez. A sperma funkcionális értékelését a kereskedelemben kapható HBA® tesztekkel (Biocoat Inc., Horsham, PA, USA) végeztük el. A HBA-teszt alkalmas módszer a meddőség előrejelzésére. Az alacsony HBA-pontszám az érett spermiumok alacsony arányára utal, míg a magasabb HBA-pontszám az egészséges, érett spermiumok normális jelenlétét mutatja. A módszer elve az, hogy az érett spermiumok kötődnek a hialuronsavhoz (a petesejtet körülvevő specifikus sejtek fő összetevője), míg az éretlen spermiumok nem kötődnek. A hialuronsavval bevont tárgylemezt úgy tervezték, hogy utánozza a petesejt körül található hialuronsavat; így mikroszkóp alatt a kötött spermiumok könnyen megkülönböztethetők a nem kötött spermiumoktól. A vizsgálatot a gyártó utasításai szerint végeztük el. Röviden, 7-10 µL spermát pipettáztunk a kamrák hialuronsavval bevont felületére. A 24 °C-on történő 10-15 perces inkubáció után mikroszkóp alatt (Axiocam 506

mono kamerával felszerelt Zeiss Imager Z.2 fluoreszcens mikroszkóp) meghatároztuk a spermiumok kötődési arányát.

A hialuronsav réteghez kötődő spermiumok százalékos arányát a következőképpen számoltuk ki:

$\% \text{ kötött} = 100 \times \frac{\text{kötött mozgékony spermiumok}}{\text{kötött mozgékony spermiumok} + \text{nem kötött mozgékony spermiumok}}$  (Osvath, Szucs et al. 2022).

Etikai engedélyek: XX.4802/2015, XX. /1405/2021, XX/4801/2015, 25/2013 DEMÁB, I.74-40/2017, XXXIX. /3546/2022.

## **Rágcsáló modellhez tartozó mérési módszerek**

### **Szérum LDH és mioglobín mérése**

Vérmintákat vettünk a vena safenából, melyeket 2000 fordulat/perc sebességgel centrifugáltuk 20 percig 4 °C-on. A felülúszót kereskedelmi forgalomban lévő kitékkel (GenAsia Biotech, Shanghai, Kína) 450 nm-en (Benchmark Microplate olvasó, Bio-Rad, Hercules, CA) vizsgáltuk. Az LDH értékeket egység/literben, a mioglobín értékeket pedig nanogramm/literben fejeztük ki (Szabo, Borzsei et al. 2019).

### **A glutamát-oxálacetát aminotranszferáz (GOT), glutamát-piruvát aminotranszferáz (GPT) és alkalikus foszfatáz (ALP) mérése**

Az enzimek szérumszintjét Biolis 24i Premium rendszerrel (Siemens) mértük. A GOT és a GPT reakcióit a NADH NAD-dá történő oxidációja következtében 340 nm-en mért abszorbancia csökkenés mérésével követtük. Az ALP mérési módszere 4-nitro-fenil-foszfatot használtunk szubsztrátként, és az ALP aktivitást 405 nm-en mértük. A GOT, GPT és ALP értékek egység/literben vannak kifejezve (Szabo, Borzsei et al. 2019).

### **HO aktivitás mérése**

A szöveteket 4 °C-on homogenizáltuk. A homogenizáló puffer 10,0 mM HEPES-t, 32,0 mM szacharózt, 1,0 mM ditiotreitolt 1,4-bisz-(szulfanil) -bután-2,3-diolt (DTT), 0,10 mM etilén-diamin-tetraecetsavat (EDTA), 10,0 µg/ml tripszin inhibitor, 10,0 µg/ml leupeptint és

2,0 µg/ml aprotonint tartalmazott, pH 7,4. 15 000 g-vel 20 percig 4 °C-on végzett centrifugálás után a felülúszó folyadékot összegyűjtöttük. A reakcióelegy a következő vegyületeket tartalmazta 1,50 ml össztérfogatban: 2,0 mM glükóz-6-foszfát, 0,14 U/ml glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz, 15,0 µM hemin, 120,0 µg/ml patkánymáj citoszol, 2,0 mM magnézium-klorid-hexahidrát ( $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), 100,0 mM kálium-dihidrogén-foszfát ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) és 150,0 µl felülúszó. A reakciót 100,0 µl redukált béta-nikotinamid adenin-dinukleotid-foszfát ( $\beta$ -NADPH) hozzáadásával és sötétben, 37 °C-on 60 percig tartó inkubálással indítottuk és jeges hűtéssel állítottuk le. A bilirubintartalmat a következőképpen határoztuk meg: 465 és 530 nm-en mértük az optikai denzitást és kiszámítottuk a két sűrűség közötti különbséget. A HO-aktivitást az óránként termelt bilirubin mennyiségeként határoztuk meg (nmol-ban) milligramm fehérjére vonatkoztatva (Szabo, Borzsei et al. 2019).

### HO-1 tartalom mérése

A szívsvözeteket RIPA pufferben homogenizáltuk, majd 10 percig szonikáltuk. A homogenizátumokat 12 000 fordulat/perc sebességgel centrifugáltuk 4 °C-on 10 percig, majd 5 percig forraltuk. Egyenlő mennyiségű fehérjét (80 µg) választottunk el (90 V/2 gél) 10%-os poliakrilamid gélen, és vittük át (35 V/2 gél 2,5 órán át) nitrocellulóz membránokra. 0,10% Ponceau vörös jelenlétében meg tudtuk határozni a fehérjeterhelés egyenértékűségét. A végső HO-1 jelérzékenység növelése érdekében a membránokat Pierce Western Blot Signal Enhancer-rel (ThermoFisher Scientific) inkubáltuk, majd egy éjszakán át blokkoltuk 5%-os zsírmentes száraz tejben Tris-pufferelt sóoldatban- Tween 20-ban. Anti-HO-1-et (ab82219, Abcam) és az anti- $\beta$ -aktin antitesteket (ab20272, Abcam) használtunk. A fehérjéket úgy mutattuk ki, hogy a membránokat 4 órán át szobahőmérsékleten inkubáltuk anti-HO-1 nyúl poliklonális primer antitesttel (1:500, ab82219, Abcam). Mosás után a membránokat 1 órán át szobahőmérsékleten inkubáltuk szarvasmarha anti-nyúl IgG-torma peroxidázzal (1:5000, sc-2370, Santa-Cruz Biotechnology). A HO-1 immunoblotunknál a  $\beta$ -aktin szolgált kontrollként. Az aktin kimutatásához a membránokat egy éjszakán át blokkoltuk 5%-os BSA-ban. Mosás után a membránokat egér anti- $\beta$ -aktin antitesttel (1:4 000, 2 óra, ab20272, Abcam), majd poliklonális nyúl anti-egér torma-peroxidázzal (1:2 000, 1 óra, Dako) inkubáltuk. A fehérje meghatározáshoz MagicMark XP Western protein standardot (In-vitrogen, ThermoFisher Scientific) használtunk. A standard kilenc rekombináns fehérjét tartalmaz, amelyek molekulatömege 20-220 kDa, és elősegíti a HO-1 és  $\beta$ -aktin fehérjék azonosítását. A sávokat

az Uvi Chemi Pro vizualizálta, és a Quantity One szoftverrel (Bio-Rad) elemezte (Szabo, Borzsei et al. 2019).

### **Redukált glutation (GSH) + oxidált (GSSG) tartalom mérése**

A szöveteket 0,25 M szacharóz, 1 mM DTT és 20 mM Tris oldatában homogenizáltuk, majd 15 000 g-vel centrifugáltuk 30 percig 4 °C-on. A felülúszó frakciókat összegyűjtöttük, és 0,1 M CaCl<sub>2</sub>-ot, 0,25 M szacharózt, 20 mM Tris-t és 1 mM DTT-t pipettáztunk a mintákba. 30 perces 0 °C-on végzett inkubálás után a mintákat tovább centrifugáltuk 21 450 g-vel 60 percig 4 °C-on. Hígító pufferként 125 mM Na-foszfát és 6,0 mM EDTA keverékét használtuk a GSH, GSH-reduktáz, 5,5'-ditio-bisz-2-nitrobenzoészav (DTNB) és β-NADPH törzsoldatához. Minden mintából összesen 40 μl térfogatot, valamint azonos térfogatú DTNB törzsoldatot (20 μl) és β-NADPH-t (140 μl) adtunk, majd 25 °C-on inkubáltuk. A reakció elindításához 10 μl térfogatú GSH-reduktázt használtunk, és az abszorbanciát 405 nm-en mértük mikrolemes-leolvasóval a reakció kezdetétől számított 10 perc elteltével.

A teljes GSH spektrofotometriás vizsgálatában a GSH-t egymás után DTNB oxidálta, majd NADPH redukálta GSH reduktáz jelenlétében. A teljes GSH értékeket nmol/mg fehérje egységben fejeztük ki (Szabo, Borzsei et al. 2019).

### **GSH és TNF-α meghatározása**

A mintákat foszfát pufferben homogenizáltuk (Ultra-Turrax T8, 2 30 s) (pH 7,4), majd 2000 fordulat/perc sebességgel centrifugáltuk 20 percig 4 °C-on. A GSH-t és a TNF-α-t a GenAsiatól vásárolt kereskedelmi kitékkel vizsgáltuk és az optikai sűrűséget 450 nm-en mértük (Benchmark Microplate olvasó, Bio-Rad). A GSH-szinteket mg/literben, a TNF-α értékeket pedig pg/mg fehérje egységben adtuk meg (Szabo, Borzsei et al. 2019).

### **A mieloperoxidáz (MPO) aktivitás mérése**

A mintákat jégen foszfát-pufferből és 0,5% hexadecil-trimetil-ammónium-umbromidból (pH 6,0) álló oldatban homogenizáltuk. Háromszori fagyasztás és olvasztás után 15 000 g-vel centrifugáltuk 15 percig 4 °C-on. A felülúszót eltávolítottuk és egy 12 μl alikvot részt pipettáztunk 280 μl PBS (pH 6,0) és 0,167 mg/ml O-dianizidin-dihidroklorid keverékébe. A

reakciót 10 µl 0,03%-os hidrogén-peroxiddal indítottuk, majd a MPO aktivitását spektrofotometriásan mértük 490 nm-en (Szabo, Borzsei et al. 2019).

### **Fehérje meghatározás**

A kereskedelemben kapható protein assay kit (Bio-Rad Laboratories) segítségével a hígított minták alikvotjait (20 µl) összekevertük 980 µl desztillált vízzel és minden mintához 200 µl Bradford reagenst adtunk. Keverés és 10 perces inkubálás után a mintákat spektrofotometriásan vizsgáltuk 595 nm-en. A fehérjeszinteket mg fehérje/ml-ben fejezzük ki (Szabo, Borzsei et al. 2019).

### **MMP-2 aktivitás mérése**

Az MMP-2 aktivitást zselatin zimográfia segítségével mértük. 50 mikrogramm fehérjemintát elektroforetizáltunk zselatinnal kopolimerizált 8%-os poliakrilamid gélen (20 mg/ml; A típusú sertésbőről; Sigma). Elektroforézis után a géleket 2,5%-os Triton X-100-zal mostuk, és 20 órán át 37 °C-on inkubáltuk inkubációs pufferben. A festést 0,05%-os Coomassie Brilliant Blue-val, majd vizes 4%-os metanollal és 8%-os ecetsavval végeztük. Fehérje markert (Spectra Multicolor Broad Range Protein Ladder, Thermo Scientific) használtunk a két enzim izoforma (MMP-2, 72 kDa és 64 kDa) azonosítására. A zimogramokat digitálisan szkenneltük és a sávok intenzitását Quantity One szoftverrel (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) számszerűsítettük (Szabo, Karacsonyi et al. 2018).

### **Iszkémia/reperfúziós protokoll**

A szívszöveteket gyorsan kimetszettük, és jéghideg Krebs-Henseleit pufferoldatba helyezük, amely 11,2 mM glükózt, 1,24 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ -et, 20,1 mM nátrium-hidrogén-karbonátot ( $\text{NaHCO}_3$ ) és 4,4 mM  $\text{CaCl}_2$ -ot, 1,119 mM nátrium-kloridot ( $\text{NaCl}$ ) és 1,24 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ -ot tartalmazott. A szívet Langendorff perfúziós rendszerre szereltük fel. Retrográd perfúziót alkalmaztunk az aortán keresztül, 75 Hgmm nyomáson 5%  $\text{CO}_2$ -ot és 95%  $\text{O}_2$ -t tartalmazó Krebs-Henseleit pufferrel 37 °C-on. A perfúziót követően helyi iszkémiát váltottunk ki a LAD 30 vagy 45 perces elzárásával, majd ezt követően 120 perces reperfúzió követett. Minden kísérlet végén a LAD-t újra elzártuk, a perfúziót leállítottuk és a szíveket 1%-os Evans-



kék oldattal megfestettük. A szívmintákat egy éjszakán át  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on lefagyasztottuk. A fagyasztott szívsvövet-mintákat 2 mm vastag keresztmetszetű szeletekre vágtuk, és 1%-os 2,3,5-trifenil-tetrazólium-klorid (TTC) oldatba merítettük foszfátpuffer sóoldatban (pH 7,4) 10 percre  $37^{\circ}\text{C}$ -on. A TTC festést követően a szövetszeleteket formalin (10%-os) oldatba vittük át 10 percre, majd foszfátpufferbe (pH 7,4) helyeztük. Az inkubálást követően minden szelet mindkét oldalát lefényképeztük, szkenneltük (Szabo, Karacsonyi et al. 2018).

### **Az aorta és a szív HO-1, plazma IL-6 és TNF- $\alpha$ koncentrációjának mérése**

A HO-1 szöveti szintjét, valamint a plazma TNF- $\alpha$  és IL-6 koncentrációit ELISA kittel mutattuk ki a gyártó utasításai szerint (SunRedBio patkány HO-1, SunRedBio patkány IL-6 és SunRedBio patkány TNF- $\alpha$  ELISA kitek). A koncentrációkat ng/mg fehérje (HO-1), pg/ml fehérje (IL-6) és ng/ml fehérje (TNF- $\alpha$ ) formájában fejeztük ki. Az optikai denzitást 450 nm-en mértük (Benchmark Microplate olvasó; Bio-Rad) (Varga, Veszélka et al. 2018).

### **A szív Comt, Esm1, Ogn, Pcp4 koncentrációjának meghatározása**

A szöveteket foszfátpufferben (PBS) (pH 7,4) 20 másodpercig homogenizáltuk, és 20 percig centrifugáltuk 3000 fordulat/perc sebességgel,  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on. A centrifugált felülúszót összegyűjtöttük és enzimhez kötött immunszorbens vizsgálatához (ELISA; GenAsia, Shanghai) használtuk. A vizsgálatot a gyártó utasításai szerint végeztük el. A fehérjemeghatározást Bradford módszerrel végeztük, és spektrofotometriásan mértük 595 nm-en. A Comt, Ogn és Pcp4 szinteket pg/ $\mu\text{g}$  fehérjeként fejeztük ki; Az Esm1 értékeket pg/mg fehérjeként határoztuk meg (Borzsei, Priksz et al. 2021).

### **Tesztoszteronszint mérése**

A vérmintákat  $1000\times\text{g}$ -nél,  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 10 percig centrifugáltuk. Ezt követően a teljes tesztoszteronszintet az Immulite 2000XPi (Siemens, München, Németország) kemilumineszcens immunoassay-vel mértük, és ng/dl-ben fejeztük ki (Osvath, Szucs et al. 2022).

### **Az Epinefrin és fentolamin által kiváltott angina modell**

A felszíni EKG standard végtagi II. elvezetését a HAEMOSYS rendszer (Experimetria Kft., Budapest, Magyarország) rögzítette. Az ST szegmens változását mértük és az angina súlyosságának indexeként használtuk. Az ST szegmens amplitúdójának különbségét az anginát kiváltó szerek beadása után és előtt kiszámoltuk és az ST szegmens mV-ban kifejezett depressziójában fejeztük ki. Az epinefrin plusz fentolamin modellben egyetlen adag epinefrint (10,0 µg/kg) és 30 mp-el később az  $\alpha$ -adrenoreceptor antagonistá fentolamint (15,0 mg/kg) adtuk be a patkány farokvénájába. Mindegyik szert feloldottuk 0,2 ml fiziológiás sóoldatban, és 2 másodperc alatt befecskendeztük. Az EKG-t egyidejűleg rögzítettük. A HO enzimaktivitás gátlását ón-protoporfirin IX-t (30,0 µmol/kg, s.c., pH 7,4) adtunk be 24 órával és 1 órával a kezelés előtt (Posa, Szabo et al. 2015).

### **A bazális vérnyomás mérése és az AVP-re adott vérnyomásválasz**

Az állatokat 30%-os uretánnal (0,50 ml/100 g, i.p.) altattuk, majd fentolaminnal (10,0 mg/kg, i.p.) kezeltük. A vérnyomás stabilizálódását követően a farokvénába arginin-vazopresszin (AVP; 0,02; 0,06; 0,12 µg/kg, i.v.) egyszeri bolus injekciót alkalmaztunk. A vérnyomás emelkedését (a bázisértékhez viszonyított maximális emelkedés százalékában kifejezve) a jobb arteria carotisban mértük a HAEMOSYS számítógépes komplex hemodinamikai elemző rendszerhez (Experimetria UK, London) csatlakoztatott vérnyomásmérőn keresztül. A patkányok maghőmérsékletét 37 °C-on tartottuk egy homeotermikus vezérlőegység segítségével (Harvard Instrument, Egyesült Királyság) (Posa, Kupai et al. 2013).

### **Túlélő aorta kontrakciójának mérése**

A patkányokat cervikális diszlokációval termináltuk, majd a hasi aortákat eltávolítottuk és a szöveteket megtisztítottuk minden zsír- és kötőszövetől, gyűrűkre vágtuk (3 mm hosszú) és megmértük a súlyukat. A gyűrűket két 25 mm-es rozsdamentes acélhuzalra szereltük; az alsót egy álló rozsdamentes acélrúdhoz, a felsőt pedig egy erő-elmozdulás jelátalakítóhoz erősítettük az izometrikus feszültség méréséhez. A transzducer egy ISOSYS számítógépes programrendszerhez (Experimetria, UK, London) volt csatlakoztatva az érkontrakció folyamatos rögzítéséhez. Az aortagyűrűket 37°C-on tartott szervfürdőbe függesztettük,

amelyeket folyamatosan 95% O<sub>2</sub> és 5% CO<sub>2</sub> gázzal buborékoltattunk. Az inkubációs oldathoz az AVP azonos dózisát (2 µg/ml) adtuk. Az AVP-re adott optimális kontraktilis választ a kísérletek előtt fokozatosan növekvő AVP-dózisok alkalmazásával számoltuk ki. Az AVP-re adott kontraktilis választ az aorta gyűrű feszülésében (g/mg gyűrűtömeg) fejeztük ki (Posa, Kupai et al. 2013).

## **9-10. célkitűzés kísérleti elrendezése és vizsgálati módszerei**

### **Sertés modellek**

Éjszakai éheztetés után a házi sertések (18-30 kg súlyú) intramuszkuláris injekciót kaptak (12 mg/kg ketamin-hidroklorid, 1 mg/kg xilazin és 0,04 mg/kg atropin). Az érzéstelenítést izofluránnal és O<sub>2</sub>-el egészítettük ki, majd intratracheális intubációt végeztünk. A vérnyomás és az EKG folyamatosan ellenőrizve volt. 200 NE/kg heparin-nátrium beadása után a bal és a jobb koszorúér szelektív angiográfiáját végeztük, és katétert vezetünk be a bal elülső leszálló (LAD) és bal cirkumflex (LCx) koszorúerek disztális részébe. A ballonkatétereket a LAD-ba és az LCx-be helyeztük, majd ballontágítást végeztünk. A koszorúér angiográfia megerősítette a ballon teljes érfallal való érintkezését minden ballon felfújásakor. A felfúvási időt a protokollnak megfelelően választottuk meg, pl. a vizsgálat biztonságossági vagy hatékonysági szakaszában. A kísérleteket a Kaposvári Egyetem Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézetében végeztük. Az állatkísérletek megfelelnek az AHA által 1984. november 11-én elfogadott „Az Amerikai Szív Szövetség álláspontja a Kutatási Állatok Felhasználásáról” előírásainak, és a vonatkozó magyar jogszabályokat követték (Posa, Nyolczas et al. 2010).

IP sertésmodellnél az állatok előkészítése a fentiek szerint valósult meg. Az okklúzió kiváltásához Maverick ballonkatétert (átmérő: 3,0 mm, hossz: 15 mm; Boston Scientific, Natick, MA, USA) helyeztünk be a LAD-ba. Ezután a LAD-ot elzártuk a ballon lassú, 4–6 atm nyomáson 90 percig tartó felfújásával (MI csoport, n=14), az elzáródást angiográfiával ellenőriztük. Az elzárás után a ballont leeresztettük, és a reperfúziót 60 percig tartottuk.

Ezenkívül a 28 sertésből 14-et a 90 perces elzáródás előtt IP-nak vetettük alá (IP csoport). A koszorúér-ballont a LAD-ba helyeztük, és 4–6 atm nyomással 5 percig fűjtük fel. A reperfúziót a ballon leeresztése indította el. 5 perces reperfúzió után megismételtük az 5 perces elzárást, majd az 5 perces reperfúziót. A telített kálium-klorid adagolásával végrehajtott eutanáziát követően a szívet kimetszettük, az infarktuszos és nem infarktuszos területről szövetmintákat

vettünk, majd folyékony nitrogénben frissen lefagyasztottuk a szöveti NOS aktivitás és expresszió meghatározása céljából.

A kísérleteket a Kaposvári Egyetem Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézetében végeztük. „A laboratóriumi állatok gondozásának alapelvei” (NIH 86–23. sz., átdolgozott 1985. évi kiadvány) és a vonatkozó speciális magyar jogszabályokat követve (Posa, Pavo et al. 2010).

### **Lokális gyógyszer szállító eszköz**

A 2. generációs DIOR ballon egy emberi használatra szánt koszorúér-tágító ballon 3,0  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  ballonfelületi paclitaxel bevonattal. A ballon felfújása utáni szöveti paclitaxel-koncentráció méréséhez a DIOR ballont a LAD-ba és az LCx-be helyeztük. A szöveti paclitaxel-koncentráció növekedésének a ballon felfújódási idejének függvényében történő értékeléséhez a DIOR ballonok 15 másodpercig voltak fújva 10 koszorúér-szegmensben, 20 másodpercig hat koszorúér-szegmensben, 30 másodpercig hat koszorúér-szegmensben, 45 másodpercig hét koszorúér-szegmensben, hat koszorúér szegmensben pedig 2×30 másodpercig, 6-14 atm nyomáson (1,3:1 ballon/artéria arány). Vérmintát vettünk 5, 10 és 30 perccel a ballon felfújását követően. Az eutanáziát telített kálium-kloriddal végeztük 45 perccel vagy 12 órával a DIOR ballon felfújása után. A ballonokat ezután tároltuk a maradék felszíni paclitaxel mennyiségének mérésére. A LAD és LCx dilatált koszorúér szegmenseket további proximális és disztális referencia szegmensekkel (max. 10 mm proximálisan vagy disztálisan a kitágult szegmenstől) frissen lefagyasztottuk a szöveti paclitaxel koncentráció meghatározásához. Az artéria alatt 1, 2 és 3 mm-rel szövetmintákat (kötőszövet, zsír és szívizom) vettünk a paclitaxel szövetbe történő függőleges behatolási mélységének meghatározásához (Posa, Nyolczas et al. 2010).

### **A szövetek, ballonfelületek és a plazma paclitaxel koncentrációjának mérése**

A paclitaxel koncentrációját az artériák falában, az alatta lévő szövetben 1, 2 és 3 mm mély rétegekben, a ballon felületén és a plazmában nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával (HPLC) mértük (AnaKat Institut für Biotechnologie GmbH, Berlin, Németország).

Felolvasztás után a szöveteket szobahőmérsékleten lemértük, és a tömegtől függően különböző

térfogatú etanolt adtunk a mintákhoz. A mintákat ezután 40 percig ultrahanggal kezeltük, majd a 200 µL-es alikvotokat centrifugáltuk.

Egy kalibrációs vonalat állítottunk elő 50 és 5000 ng/mL közötti tartományban. A kalibrációs sor mintáit 1000 µg/mL koncentrációjú törzsoldat hígításával készítettük. Az összes minta alikvot részeit (a szövetből és a kalibrációs vonalból vett mintákat) automatikus mintavevő fiolákba helyeztük, és azonos térfogatú 0,1%-os hangyasavat adtunk hozzá. A HPLC rendszer áramlási sebessége 0,2 mL/perc volt egy ODS Hypersil (ThermoElectron Corporation) oszlopon keresztül, részecskeméret 5 µm, pórusméret 120 Å. Az izokratikus mozgófázis 70% metanolt és 30% 0,1%-os hangyasavat tartalmazott. A paclitaxelt tömegspektrometriával detektáltuk többszörös reakció monitorozási módban, a paclitaxel 854-ről 105 AMU-ra való átmenetével. A szöveti paclitaxel koncentrációt µM/L-ben fejeztük ki, ami független a minta tömegétől. A plazma paclitaxel mennyiségét ng/mL-ben adtuk meg (Posa, Nyolczas et al. 2010).

### **Hatékonysági tanulmány**

A neointimális proliferációt (1,3:1 ballon/artéria arány) hagyományos (n=6) vagy DIOR ballonokkal (n=6) hasonlítottuk össze a LAD és LCx vizsgálatban. Az eljárás előtt 24 órával telítő adag klopidozrelt (300 mg per os) és acetilszalicilsavat (250 mg per os) adtunk be. A gyógyszeres kezelést napi 75 mg klopidozrel és 100 mg acetilszalicilsav adagolásával folytattuk a kéthetes nyomonkövetés alatt. Mindegyik sertést mind a hagyományos, mind a DIOR ballonokkal kezeltük randomizált módon (DIOR LAD vagy LCx esetén). A ballonokat (2,75-3 mm átmérőjű, 15 mm hosszúságú) 10-18 atm nyomáson 30 másodpercig fújtuk fel, hogy elérjük az 1,3:1 ballon: artéria arányt. A kontroll angiográfiát kéthetes nyomonkövetésnél végeztük. A kórszöveti és hisztomorfometriai analízisekhez a koszorúereket 100 mL sóoldattal öblítettük, majd fixáltuk 2%-os pufferolt formaldehidben. Ezt az előkészítést követően az artériás metszeteket paraffinba ágyaztuk, 4-6 µm vastag szeletekre vágtuk és rutinszerűen hematoxilin-eozinnal és Verhoeff-van Gieson-elasztinnal megfestettük (Posa, Nyolczas et al. 2010).

## Az artériák hisztopatológiája és hisztomorfometriája

A következő kórszövettani paramétereket mértük: sérülési pontszám, fibrin és gyulladás pontszámok, valamint endotelizáció. A sérülés súlyosságától függően számértéket rendeltünk hozzá:

- 0. fokozat: (nincs sérülés): belső (IEL) és külső rugalmas lamina (EEL) és a media ép
- 0,05. fokozat: IEL minimális repedés, media és EEL sértetlen
- 1. fokozat: IEL szakadt, media és EEL sértetlen;
- 1,5. fokozat: IEL szakadt, media <fele vastagságban repedezett, EEL ép
- 2. fokozat: IEL szakadt, média > fele vastagságban repedezett, EEL sértetlen
- 2,5. fokozat: IEL és media (teljes vastagság) szakadt, IEL minimális repedés
- 3. fokozat: IEL, media (teljes vastagság) és EEL szakadt.

A gyulladás pontszám:

- 0: ha nincs gyulladás vagy ha a mediában, illetve az adventitiában lévő gyulladássalos sejtek mennyisége minimális
- 1: ha enyhe gyulladássalos infiltráció vagy gócosan mérsékelt <25%-ban az érterületnek a mediában, vagy adventitiában
- 2: ha mérsékelt gyulladássalos infiltráció vagy az érterület 25-50%-án gócosan megjelölt a mediában, vagy adventitiában
- 3: ha súlyos gyulladássalos infiltráció vagy gócosan az érterület >50%-ában a mediában, vagy az adventitiában
- 4: ha granulomatózus gyulladássalos reakció az artéria bármely rétegében.

A fibrin-pontszámot 0-tól 3-ig osztályoztuk: a fibrinlerakódás hiánya, enyhe, közepes vagy erős fibrinlerakódás, amelyek az ér kerületének <10%-át, 10-25%-át vagy >25%-át érintették.

Az endothelizációt a következőképpen értékeltük: hiányzó, részleges vagy teljes.

A kitágult szegmens, valamint a proximális és disztális referencia szegmensek következő kvantitatív hisztomorfometriai paramétereit mértük: (1) lumen terület, (2) IEL terület, (3) EEL terület és (4) maximális neointimális vastagság.

A kiszámított hisztomorfometriai paraméterek a következők voltak: (1) neointima terület (az IEL és a lumen területek különbsége), (2) media terület (az EEL és az IEL területek különbsége), (3) % area sztenózis ((neointima terület/IEL terület) \*100[UW1]), (4) remodelling index (a kitágult artériás szegmens EEL-területe/a proximális referenciaszegmens EEL-területe) (Posa, Nyolczas et al. 2010).

## **Az infarktus méretének mérése**

Miután a szívből mintát vettünk (kb. 1-2 mm<sup>3</sup>) a NOS méréshez, a szívet 1 cm vastag szeletekre vágtuk, és 1%-os TTC oldatba helyeztük, hogy megfessük az infarktusos területet. Az infarktus méretét számítógépes planimetriával (ImageJ Version 1.3) mértük (Posa, Pavo et al. 2010).

## **Laboratóriumi mérések**

Vénás vérmintát vettünk IP előtt az IP csoportban, 90 perces okklúzió előtt (az MI csoportban kiindulási állapotban és IP csoportban IP után), elzáródást követően és a végső reperfüziót követően a szív miooglobin szintjének meghatározása céljából az OPUS Immunoassay System (Behrings Diagnostic Inc., Bécs, Ausztria) (normál tartomány 12–76 ng/ml) használatával. Ezen túlmenően a vérgáz- és rutinparamétereket (vese- és májfunkciók és vérzéscsillapítási paraméterek) ellenőriztük az érzéstelenítés beindítása után és a kísérlet teljes időtartama alatt. A vérlemezkek számát és a trombocita aktiváció paramétereit (átlagos thrombocytá térfogat [MPV], trombocita nagy sejt arány [P\_LCR] és trombocita megoszlási szélesség [PDW]) minden vérvétel alkalmával Sysnex laboratóriumi elemző rendszer használatával (Sysnex Co Ltd, Daejeon, Korea), és abszolút sejtszám/l, fl, % és fl értékben fejeztük ki. A plazma MPO aktivitás mérésére a szérumot 280 µl foszfát pufferrel (50 mM, pH 6) kevertük, amely 0,167 mg/ml O-adenozin-dihidrokloridot tartalmazott, és a reakciót 10 µl 0,03%-os hidrogén-peroxiddal indítottuk, és spektrofotometriásan vizsgáltuk 490 nm-en. (Benchmark Microplate olvasó, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) 90 másodperces rázás után. Az MPO-tartalmat U/l-ben fejeztük ki (Posa, Pavo et al. 2010).

## **NOS aktivitás mérése**

A szöveteket homogenizáltuk (2x30 mp, Ultra-Turrax homogenizátor jéghideg pufferben (szövet 250 mg/ml, HEPES 10 mM, szacharóz 32 mM, ditiotritol 1 mM, EDTA 0.1 mM, tripszin inhibitor 10 mg/ml, leupeptin 10 µg/ml és aprotonin 2 µg/ml) pH-ját 7,4-re állítottuk be, majd centrifugáltuk 20 percig 10 000 g-vel 4 °C-on. A felülúszó 40 µg/ml-es mintáját 10 percig 37 °C-on inkubáltuk 110 µg/ml reakciópufferben, amely a következőket tartalmazza: kálium-dihidrogén-foszfát (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) 50 mM, magnézium-klorid (MgCl<sub>2</sub>) 1 mM, kalcium-klorid (CaCl<sub>2</sub>), valin 50 mM, ditiotritol 1 mM, L-arginin 15 mM, citrullin 1 mM, nikotinamid adenin-dinukleotid-foszfát (NADPH) 0,3 mM, flavin-adenin-dinukleotid (FAD) 3

$\mu\text{M}$ , flavin-mononukleotid (FMN)  $3 \mu\text{M}$  és  $-\text{[}^{14}\text{C]}$  arginin  $157 \text{ pM}$  ( $110,000 \text{ d.p.m. /ml}$ ). A reakciót az L-arginin szubsztrát eltávolításával állítottuk le Dowex (AG 50W-8) 1:1 arányú vizes szuszpenziójának ( $0,5 \text{ ml}$ ) hozzáadásával. Az elegyet diszpergáltuk és  $0,85 \text{ ml}$  desztillált vízzel hígítottuk (teljes térfogat  $1,5 \text{ ml}$ ). Miután hagytuk a gyantát leülepedni, a felülúszót eltávolítottuk, hogy szcintillációs számlálással ( $2 \text{ ml}$  Pico-Fluor) megbecsüljük a radioaktívan jelölt termékeket. A minta fehérjetartalmát spektrofotometriás vizsgálattal (Bio-Rad Protein Assay) becsültük meg, és a NOS aktivitást  $\text{pmol/perc/mg/protein}$  értékben fejeztük ki. A NOS aktivitást citrullin képződésként határoztuk meg, amelyet *in vitro*  $\text{N}^{\text{G}}$ -monometil-L-argininnal (L-NMMA) ( $700 \mu\text{M}$ ) végzett inkubáció megszüntetett, és az etilén-glikol-tetraecetsav (EGTA)-val ( $1 \text{ mM}$ ) végzett *in vitro* inkubáció hatásaival is jellemeztük. Így az alap L-NMMA-érzékeny aktivitást, amelyet az EGTA megszüntetett cNOS-nak, míg azt, amelyet az EGTA inkubáció nem gátolt, kalcium-független iNOS-aktivitásnak tekintettük (Posa, Pavo et al. 2010).

### Western blott analízis

A szívsvövetet lemértük, TRIS-mannit pufferrel ( $\text{pH } 7,4$ ,  $1:50$ ) hígítottuk, amely  $2\%$  nátrium-dodecil-szulfátot,  $50 \text{ mM}$  ditiotreitolt,  $10\%$  glicerint,  $0,1\%$  brómfenol kéket,  $62,5 \text{ mM}$  TRIS-t és  $50 \text{ mM}$  mannitot tartalmaz. A sejtörmeléket centrifugálással ülepítettük  $12\ 000$  fordulat/perc mellett  $20$  percig  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  -on.  $25 \mu\text{g}$  teljes sejtfehérje alikvotjait denaturáltuk  $20,0 \text{ mM}$  TRIS-sel,  $3,0 \text{ mM}$  EDTA-val,  $2\%$  SDS-sel,  $10\%$  merkaptóetanollal,  $20\%$  glicerinnel és nyomnyi mennyiségű brómfenol kékekkel való keveréssel és forralással. Egyenlő mennyiségű fehérjemintát elektroforetizáltunk ( $100 \text{ V}$ )  $7,5\%$ -os SDS-PAGE gélen. Elektroforézis után a fehérjéket elektroforetikusán átvittük a festetlen gélről nitrocellulóz membránra (Amersham, Pharmacia Biotech., Buckinghamshire, Egyesült Királyság). A blottokat ezután iNOS elleni primer antitestekkel és eNOS  $1:2000$  hígítással (H-174 és H-159, Biotechnology Inc., Santa Cruz, CA, USA) vizsgáltuk. A HRP-vel konjugált másodlagos antitestet (Biotechnology Inc.)  $1:2000$  hígításban alkalmaztuk. Az immunreaktív sávokat az ECL Advance Western Blotting Detection Kit (Amersham Biosciences, Fairfield, CT, USA) segítségével tettük láthatóvá, és X-omat AR Filmre (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) tettük ki. A filmeket az ImageQuant Software (Amersham Pharmacia Biotech Buckinghamshire, Egyesült Királyság) segítségével elemeztük a GelAnalst 3.01 Software-el (Iconix, Toronto, ON, Kanada) való szkennelés után. Az iNOS és az eNOS expresszióját a gliceraldehid-3-foszfát dehidrogenáz (GAPDH) (Santa Cruz) expresszióra normalizáltuk (Posa, Pavo et al. 2010).

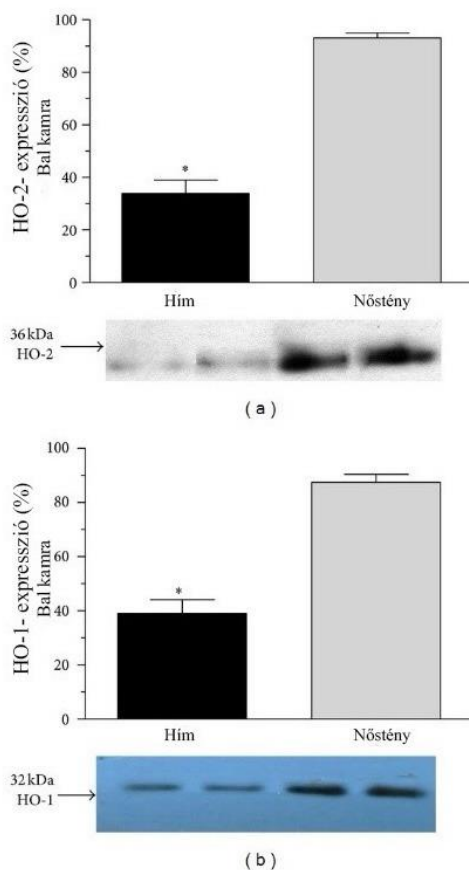


## Eredmények

### 1. célkitűzés eredményei

#### A HO-2 és a HO-1 fehérje expressziója a hím és nőstény állatok szív bal kamrájában és aortájában

Szignifikánsan alacsonyabb ( $P < 0,001$ ) kardiális HO enzimek expresszióját találtuk a hímek bal kamrájában (HO-2:  $33,857 \pm 5,161\%$ ; HO-1:  $39,0 \pm 5,113\%$ ) és aortájában (HO-2:  $44,143 \pm 3,112\%$ ; HO-1:  $40,286 \pm 3,790\%$ ), szemben a nőstény állatok bal kamrájával (HO-2:  $93,143 \pm 1,792\%$ ; HO-1:  $87,429 \pm 3,015\%$ ) és aortájával (HO-2:  $87,286 \pm 4,028\%$ ; HO-1:  $85,286 \pm 5,126\%$ ). Az adatokat az 5. és 6. ábra mutatja.

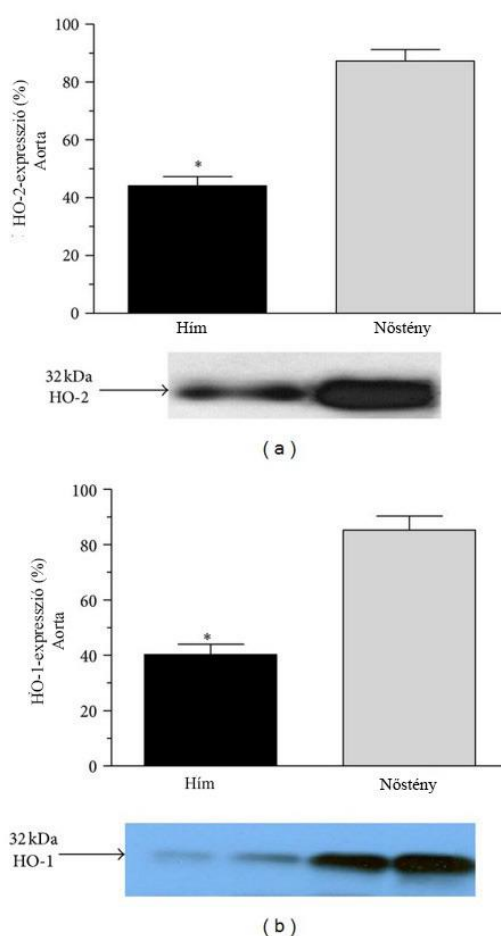


#### 5. ábra: HO expresszió (HO-2 és HO-1 %-ban kifejezve) a hím (fekete oszlop) és a nőstény (szürke oszlop) patkányok szív bal kamrájában.

Panel (a): HO-2 (%-ban kifejezve) a hím és nőstény patkányok bal kamrai szívszövetének denzitometrikus értékelése (átlagok  $\pm$  S.E.M. %-ban kifejezve, 100% a maximális expresszió).

Panel (b): HO-1 (%-ban kifejezve) a hím és nőstény patkányok bal kamrai szövetének denzitometrikus értékelése (%-ban kifejezett átlagok  $\pm$  S.E.M., 100% a maximális expresszió).

Az adatok csoportonként legalább 10 patkány eredményeinek átlaga  $\pm$  S.E.M. értékben vannak megadva. Statisztikai szignifikancia: \* $P < 0,001$  a nőstény csoporthoz képest.



**6. ábra: HO expresszió (HO-2 és HO-1 %-ban kifejezve) a hím (fekete oszlop) és a nőstény (szürke oszlop) patkányok aortájában.**

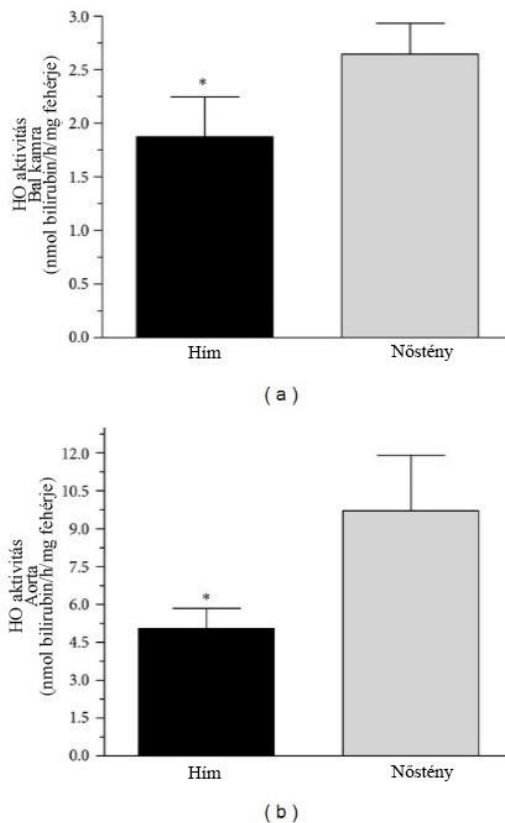
Panel (a): HO-2 (%-ban kifejezve) a hím és nőstény patkányok aorta szívszöveinek denzitometrikus értékelése (átlagok  $\pm$  S.E.M. %-ban kifejezve, 100% a maximális expresszió).

Panel (b): HO-1 (%-ban kifejezve) a hím és nőstény patkányok aorta szövetének denzitometrikus értékelése (%-ban kifejezett átlagok  $\pm$  S.E.M., 100% a maximális expresszió).

Az adatok csoportonként legalább 10 patkány eredményeinek átlaga  $\pm$  S.E.M. értékben vannak megadva. Statisztikai szignifikancia: \* $P < 0,001$  a nőstény csoporthoz képest.

**Nőstény és hím patkányok szív bal kamrájának és az aortájának HO-aktivitása**

A hím csoportban a HO-aktivitás szignifikánsan ( $P < 0,05$ ) alacsonyabb, mind a szív bal kamrában ( $1,877 \pm 0,369$  nmol bilirubin/h/mg fehérje), mind az aortában ( $5,045 \pm 0,798$  nmol bilirubin/h/mg fehérje) a nőstények szív bal kamrájához ( $2,647 \pm 0,288$  nmol bilirubin/h/mg fehérje) és aortájához ( $9,709 \pm 2,201$  nmol bilirubin/h/mg fehérje) képest. Az adatokat a 7. ábra mutatja.



**7. ábra: HO aktivitás (nmol bilirubin/h/mg fehérje) a hím (fekete oszlop) és a nőstény (szürke oszlop) szív bal kamrában (a) és az aorta szövetekben (b).**

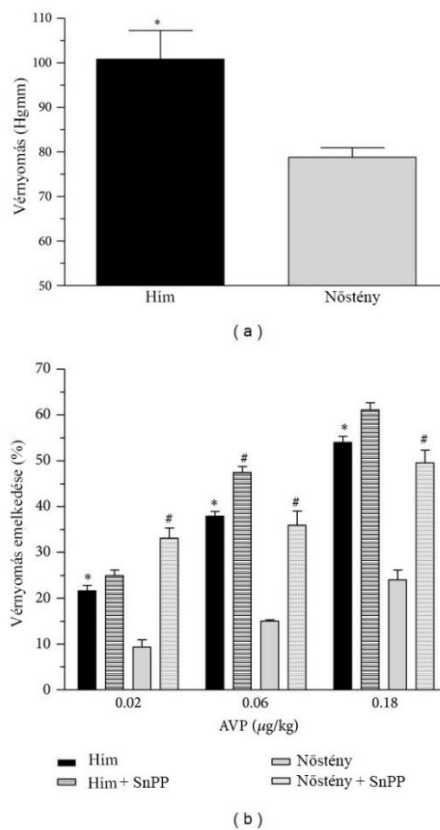
Az adatok csoportonként legalább 10 patkány eredményeinek átlaga  $\pm$  S.E.M. értékben vannak megadva. Statisztikai szignifikancia: \* $P < 0,05$ .

### **Bazális vérnyomás, valamint a HO-gátlás hatása az AVP-re adott vérnyomásválaszra hím és nőstény patkányokban**

Az alapvérnyomást a 8. a) ábra mutatja. A kontroll hím patkányoknál szignifikánsan ( $P < 0,05$ ) magasabb vérnyomást mértünk, mint a nőstényeknél ( $100,80 \pm 6,49$  vs  $78,80 \pm 2,19$  Hgmm).

Az AVP mind a nőstény, mind a hím patkányoknál dóziszfüggő artériás vérnyomás-emelkedést okozott. A nőstényeknél ( $9,30 \pm 1,62$ - $24,0 \pm 2,12\%$ ) az AVP szignifikánsan ( $P < 0,05$ ) alacsonyabb vérnyomás-emelkedést idézett elő, mint a hímeknél ( $21,60 \pm 1,19$ - $54,0 \pm 1,26\%$ ).

A HO enzimrendszer gátlása minden csoportban jelentős vérnyomás emelkedést okozott (nőstény:  $31,1 \pm 2,23$ - $49,5 \pm 2,76\%$ ; hím csoport:  $24,90 \pm 1,12$ - $61,10 \pm 1,53\%$ ). Az adatokat az 8. b) ábra mutatja.



**8. ábra: Az alapvérnyomás, valamint a HO-gátlás hatása az AVP-re adott vérnyomásválaszra.**

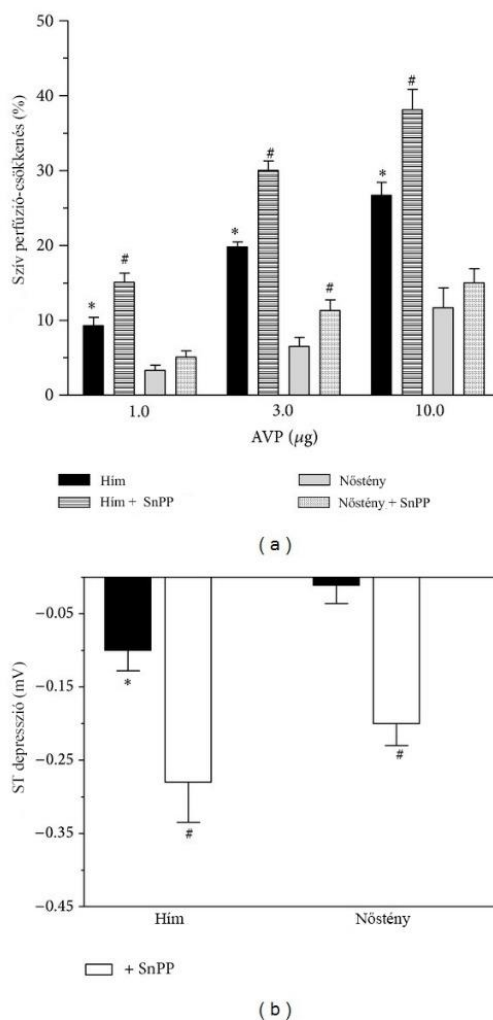
Az a) panel az alapvérnyomást (Hgmm) mutatja, a b) panel pedig a HO gátlás ön protoporfirin IX (SnPP: 30,0 mg/kg, előkezelés 24 órával és egy órával a mérés előtt) hatását mutatja az artériás vérnyomás emelkedésére az arginin vazopresszin (AVP; 0,02, 0,06, 0,18 µg/kg) beadása után hím (a fekete oszlop) és nőstény (a szürke oszlop) patkányokban. Az eredményeket az egyes csoportokban 10 állatra vonatkozó átlag ± S.E.M. értékben adtuk meg. Statisztikai szignifikancia: \*P < 0,05 a nőstény csoporthoz képest, és # P < 0,05 szignifikáns különbség a SnPP előkezelt és nem kezelt csoportok között.

**A HO gátlásának hatása az AVP által indukált izolált szív perfúziójára és az ST depresszióra**

Az AVP (1,0-10,0 µg) hatása a szív perfúziójára minden csoportban dóziszfüggőnek bizonyult. A hím állatokban ( $9,30 \pm 1,108$ - $26,70 \pm 1,711\%$ ) az AVP szignifikánsan ( $P < 0,05$ ) nagyobb szívperfúzió-csökkenést okozott, mint a nőstény csoportban ( $3,30 \pm 0,72$ - $11,70 \pm 2,61\%$ ). A HO enzimrendszer gátlása (SnPP, 30,0 mg/kg, előkezelés 24 órával és egy órával a mérés előtt) szignifikáns súlyosbodást okozott minden csoportban (nőstény:  $5,10 \pm 0,83$ - $15,0 \pm 1,90\%$ ; hím csoport:  $15,10 \pm 1,19$ - $38,10 \pm 2,72\%$ ). Az adatokat a 9. a) ábra mutatja.

Az ST szegmensváltozásokat epinefrin (A: 10,0 µg/kg) és 30 másodperccel később fentolamin (P: 15,0 mg/kg) intravénás beadását követően mértük. A fentolamin 30 s-mal az adrenalin

beadása után csak a hím csoportban okozott szignifikáns ( $P < 0,05$ ) ST depressziót ( $-0,10 \pm 0,0278$  mV). A nőstényeknél nem alakult ki. Az SnPP előkezelés (30,0 mg/kg, előkezelés 24 órával és egy órával a mérés előtt) ST depressziót okozott a nőstényeknél ( $-0,20 \pm 0,03$  mV) és fokozta mértékét a hím csoportban (ST szegmensváltozás:  $-0,28 \pm 0,055$  mV). Az adatokat a 9. b) ábra mutatja.



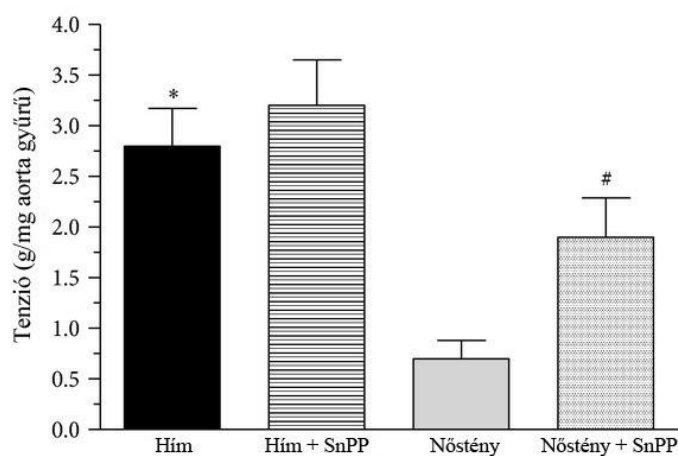
**9. ábra: A HO gátlásának hatása az AVP által indukált izolált szív perfúziójára és az ST depresszióra.**

Az (a) panel az ón-protoporfirinrel (SnPP) végzett HO-gátlás hatását mutatja a szívperfúzió csökkenésére, a változás százalékában kifejezve.

A (b) panel a HO-gátló ón-protoporfirin (SnPP) hatását mutatja az ST-szegmens-változásokra epinefrin (10,0 µg/kg) és 30 s múlva fentolamin (15,0 mg/kg) intravénás injekcióját követően. A minta nélküli oszlopok az SnPP-kezelés nélküli csoportokat mutatják. A mintás oszlopok az SnPP hatását ábrázolják (30,0 mg/kg előkezelés 24 órával és egy órával a mérés előtt). Az eredmények az egyes csoportok 10 állatára vonatkozó átlag  $\pm$  S.E.M. értékben vannak feltüntetve. Statisztikai szignifikancia: \* $P < 0,05$  a nőstény csoporthoz képest, és #  $P < 0,05$  szignifikáns különbség a SnPP előkezelt és nem kezelt csoportok között.

### Az AVP által kiváltott aorta kontrakció hím és nőstény patkányokban

A túlélő aorta gyűrű összehúzódását vizsgáló kísérletben megfigyelt eredményeket a 10. ábra szemlélteti. Az AVP által kiváltott kontrakció szignifikánsan ( $P < 0,05$ ) nagyobb volt a hímeknél, mint a nőstényeknél ( $2,80 \pm 0,37$  vs  $0,70 \pm 0,18$  g/mg aorta gyűrű). A HO enzimrendszer gátlása (SnPP, 30,0 mg/kg, előkezelés 24 órával és egy órával a mérés előtt) minden csoportban súlyosbodást okozott (hím:  $3,20 \pm 0,45$  g/mg aorta gyűrű női csoport:  $1,90 \pm 0,39$ ).



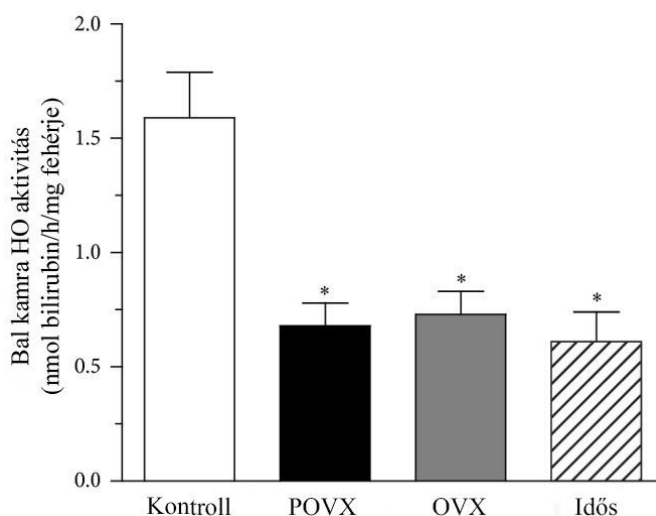
#### 10. ábra: Az ón-protoporfirinnel (SnPP) végzett HO-gátlás hatása az aorta összehúzódására.

A hím (fekete oszlop) és nőstény (szürke oszlop) patkányok aorta gyűrű kontrakcióját mutatják az inkubációs folyadékhoz adott AVP (2,0  $\mu\text{g/ml}$ ) hatására. A mintás oszlopok az SnPP (30,0 mg/kg) előkezelés (24 órával és egy órával a mérés előtt) hatását vázolják. Az eredmények az egyes csoportok 10 állatára vonatkozó átlag  $\pm$  S.E.M. értékben vannak feltüntetve. Statisztikai szignifikancia: \* $P < 0,05$  a nőstény csoporthoz képest és #  $P < 0,05$  szignifikáns különbség a SnPP előkezelt és nem kezelt csoportok között.

## 2. célkitűzés eredményei

### Szív bal kamrájának HO aktivitása ösztrogén hiányos modellben

Amint az 11. ábrán látható, a HO-aktivitás szignifikánsan (\* $P < 0,05$ ) csökkent az ösztrogén hiányos modellekben (POVX:  $0,68 \pm 0,1$  nmol bilirubin/h/mg fehérje,  $n=12$ ; OVX:  $0,73 \pm 0,1$  nmol bilirubin/h/mg protein  $n=11$ , idős:  $0,61 \pm 0,13$  nmol bilirubin/h/mg fehérje,  $n=11$ ) a kontroll csoporthoz képest ( $1,59 \pm 0,2$  nmol bilirubin/h/mg fehérje,  $n=11$ ).

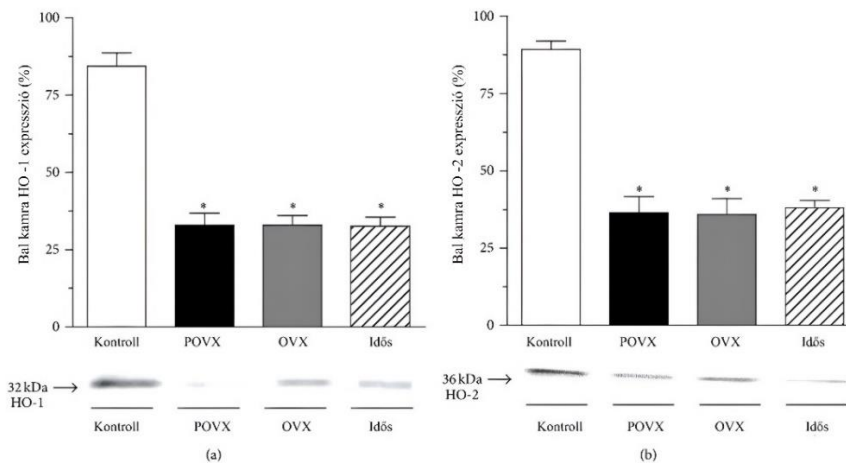


**11. ábra: Hemoxigenáz aktivitás a kontroll és ösztrogén hiányos patkányok szív bal kamrájában.**

Ösztrogén hiányos patkányok szív bal kamrájának HO aktivitásában szignifikáns csökkenést figyeltünk meg a kontrollhoz képest. Az adatokat átlag $\pm$ S.E.M.-ben fejeztük ki,  $n=11-12$ . Statisztikai szignifikancia: \* $P < 0,05$  a kontroll (áloperált) csoporthoz képest.

### Szív LV HO-1 és HO-2 expressziója ösztrogén hiányos modellben

Mind a POVX, mind az OVX patkányokban a HO-1 (POVX:  $32,87 \pm 3,92\%$ ,  $n=10$ ; OVX:  $32,92 \pm 3,1\%$ ,  $n=10$ ) és a HO-2 (POVX:  $36,4 \pm 5,3\%$ ,  $n=10$ ; OVX:  $35,8 \pm 5,22\%$ ,  $n=10$ ) expresszió szignifikánsan (\* $P < 0,05$ ) alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportban (HO-1:  $84,33 \pm 4,3\%$ ,  $n=10$ ; HO-2:  $89,29 \pm 2,6\%$ ,  $n=10$ ). Az öregedés a HO-1 ( $32,62 \pm 2,89\%$ ,  $n = 10$ ) és a HO-2 fehérje ( $37,95 \pm 2,42\%$ ,  $n = 10$ ) szignifikánsan (\* $P < 0,05$ ) csökkent szívexpressziójával is együtt járt a kontroll csoporthoz képest (12. ábra).



**12. ábra: A hemoxigenáz expressziójának kimutatása (HO-1 és HO-2; %-ban kifejezve kontroll és ösztrogén hiányos patkányok szív bal kamrájában.**

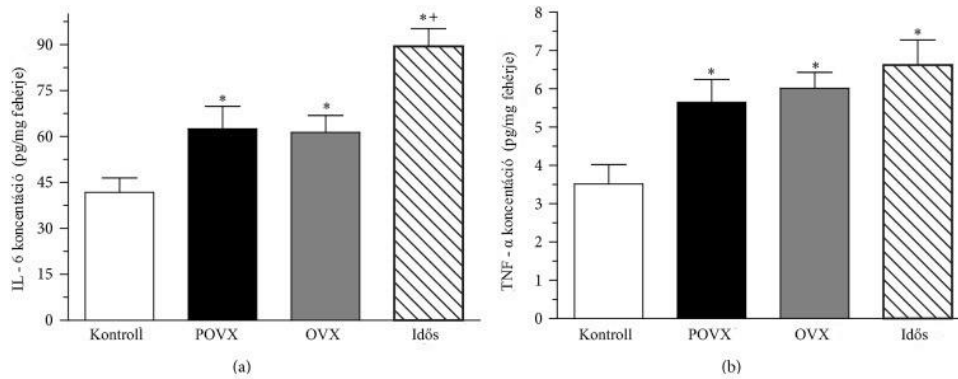
(a) Hemoxigenáz-1 enzim expressziója (HO-1; %-ban kifejezve, 100% a maximális expresszió) a kontroll, ösztrogén hiányos (farmakológiailag POVX és sebészileg OVX) és idős patkányok szív bal kamrájában denzitometriás értékeléssel. Az adatokat átlag±S.E.M.-ben fejeztük ki, n=10. Statisztikai szignifikancia: \*P<0,05 a kontroll (áloperált) csoporthoz képest.

(b) Hemoxigenáz-2 expresszió (HO-2; %-ban kifejezve, 100% a maximális expresszió) a kontroll, ösztrogén hiányos (farmakológiailag POVX és sebészileg OVX) és idős patkányok szív bal kamrájában denzitometriás értékeléssel. Az adatokat átlag±S.E.M.-ben fejeztük ki, n=10. Statisztikai szignifikancia: \*P<0,05 a kontroll (áloperált) csoporthoz képest.

**Szív bal kamra IL-6 és TNF- $\alpha$  koncentrációk ösztrogén hiányos modellben**

Az IL-6 és TNF- $\alpha$  szintje szignifikánsan (\*P<0,05) megemelkedett az öregedés során és a POVX, valamint az OVX csoportban a kontroll állatokhoz képest. Ezenkívül a szív LV IL-6 koncentrációjának növekedése markánsabb volt az idős csoportban (IL-6 koncentráció az idős csoportban: 89,434±5,817 pg/mg fehérje, n=8; a POVX csoportban: 62,503±7,339, n=9; az OVX csoportban: 61,403±5,512 pg/mg fehérje, n=8; és a kontrollokban: 41,797±4,673 pg/mg fehérje, n=9). A TNF- $\alpha$  koncentráció az idős életkorú csoportban: 6,622±0,657 pg/mg fehérje, n=8; a POVX csoportban: 5,648±0,598 pg/mg fehérje, n=8; az OVX csoportban: 6,015 ± 0,415 pg/mg fehérje, n=6; a kontrollban: 3,520±0,502 pg/mg fehérje, n=7 volt. Az eredményeket a 13. ábra mutatja be.





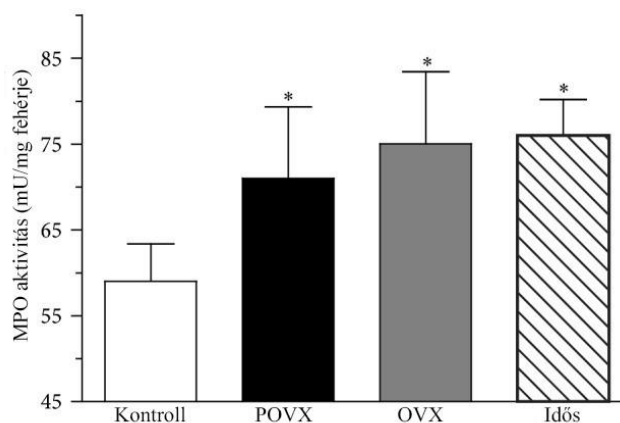
**13. ábra: Az interleukin- (IL-6) és a tumor nekrozis faktor-alfa (TNF- $\alpha$ ) szintjei kontroll, ovariektómizált (farmakológiailag POVX és sebészileg OVX) és idős patkányok bal kamrájában.**

(a) Szív LV IL-6 szint (pg/mg fehérjeként kifejezve) kontroll, ovariektómizált (POVX, OVX) és idős patkányokban. Az IL-6 szint szignifikánsan megemelkedett az ovariektómizált patkányokban a kontrollhoz képest. Az idős korcsoportban szignifikánsabb növekedés volt tapasztalható, mint az ovariektómizált csoportban. Az adatok átlag $\pm$ S.E.M., n=8–10. Statisztikai szignifikancia: \*P<0,05 a kontroll csoporthoz képest és +P<0,05 az ovariektómizált állatokhoz képest.

(b) Szív LV tumornekrozis faktor-alfa koncentrációja (TNF- $\alpha$ ; pg/mg proteinben kifejezve) kontroll, ovariektómizált (POVX, OVX) és idős patkányokban. A TNF- $\alpha$  koncentráció szignifikánsan magasabb volt az ovariektómizált és idős állatokban. Az adatokat átlag $\pm$ S.E.M.-ben fejezzük ki, n=6–8. Statisztikai szignifikancia: \*P<0,05 a kontroll (áloperált) csoporthoz képest.

**Szív bal kamra MPO aktivitása ösztrogén hiányos modellben**

A MPO aktivitása szignifikánsan (\*P<0,05) magasabb volt a POVX (71,0 $\pm$ 8,34 mU/mg fehérje, n=7), az OVX (75,0 $\pm$ 8,42 mU/mg fehérje, n=8) és idős (76,0 $\pm$ 4,192 mU/mg fehérje; n=8) csoportokban a kontroll csoportokhoz képest (59,00 $\pm$ 4,367 mU/mg fehérje, n=8). Az adatok a 14. ábrán láthatóak.

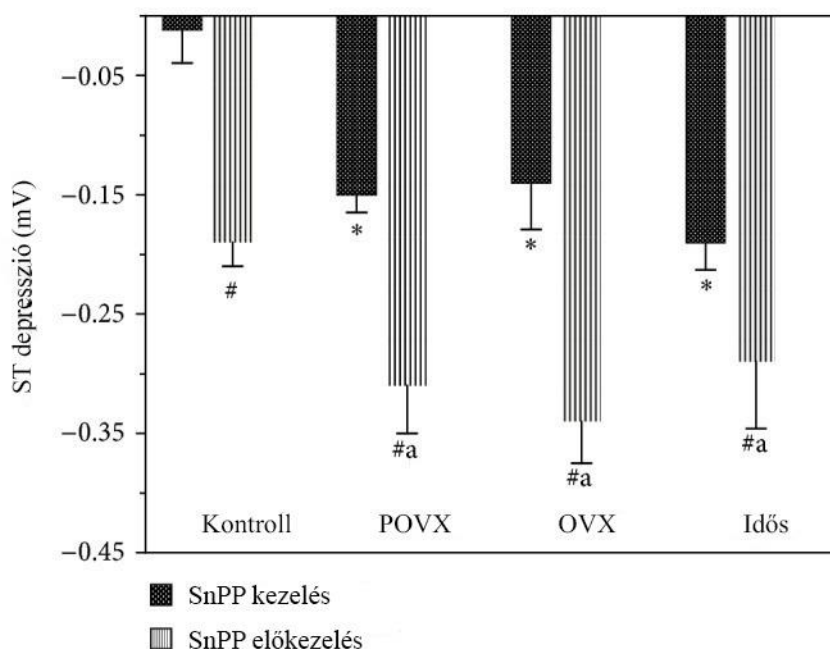


**14. ábra: Mieloperoxidáz aktivitás (MPO; mU/mg fehérjeként kifejezve) a kontroll, ovariektómizált (farmakológiailag POVX, sebészileg OVX) és idős patkányok szív bal kamrájában.**

A bal kamra MPO enzim aktivitása szignifikánsan megnövekedett az OVX, POVX és idős állatokban. Az eredményeket átlag $\pm$ S.E.M.-ben fejezzük ki, n=7-8. Statisztikai szignifikancia: \*P<0,05 a kontroll (áloperált) csoporthoz képest.

## A HO aktivitás gátlásának hatása a szív iszkémiára ösztrogén hiányos modellben

A fentolamin beadása szignifikáns (\* $P < 0,05$ ) ST-szegmens depressziót okozott 30 másodperccel az adrenalin beadását követően a POVX ( $-0,15 \pm 0,015$  mV,  $n=13$ ), OVX ( $-0,14 \pm 0,0389$  mV,  $n=13$ ), és idős ( $-0,19 \pm 0,023$  mV,  $n=13$ ) patkányokban. Az áloperált nőstényekben az ST szegmens depressziója  $-0,0116 \pm 0,028$  mV,  $n=4$  volt. A HO-gátló SnPP-t ( $30,0 \mu\text{mol/kg}$ , szubkután előkezelés) a mérés előtt 24 órával és 1 órával végeztük. Ennek hatására ST-depresszió alakult ki az áloperált állatokban ( $-0,19 \pm 0,02$  mV,  $n=11$ ), és szignifikánsan ( $\#P < 0,05$ ) növelte az ST depresszió mértékét a POVX ( $-0,31 \pm 0,04$  mV,  $n=3$ ), OVX ( $-0,34 \pm 0,035$  mV,  $n=11$ ) és idős ( $-0,29 \pm 0,056$  mV,  $n=11$ ) csoportokban. Az adatokat a 15. ábra mutatja.



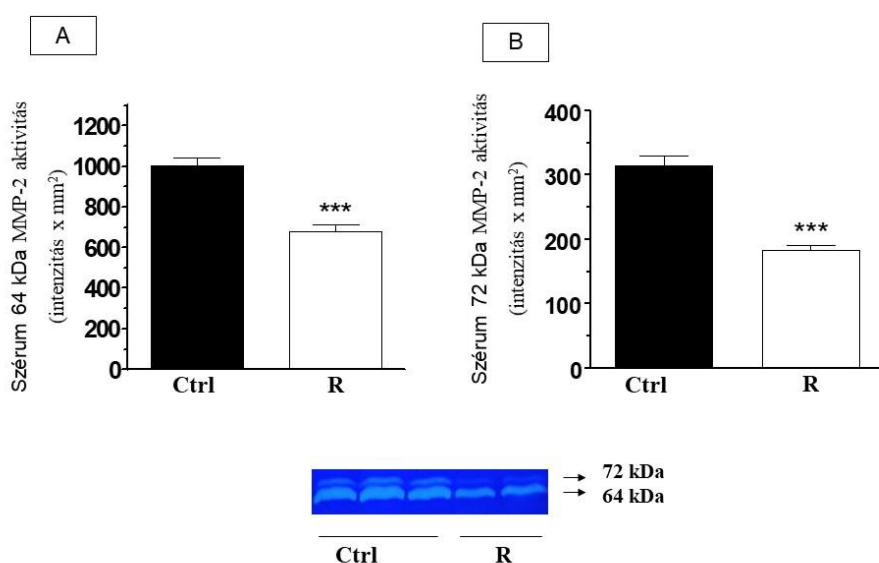
### 15. ábra: Az ón-protoporfirin-IX (SnPP) hatása az ST-szegmensre epinefrin (10,0 $\mu\text{g/kg}$ ) és 30 másodperccel később beadott fentolamin (15 mg/kg) intravénás injekcióját követően.

Az SnPP előkezelés ( $30,0 \mu\text{mol/kg}$ , s.c., pH 7,4, 24 h és 1 h előkezelés) jelentős ST depressziót okozott az áloperált kontroll állatokban. Ovariektómiát követően (POVX és OVX), illetve idős patkányokban az SnPP kezelés súlyosbította az iszkémiára való hajlamot a kontrollhoz képest. Az eredmények átlag $\pm$ S.E.M.-ben vannak megadva,  $n=11-13$ . Statisztikai szignifikancia: \* $P < 0,05$  az áloperált kontrollcsoporthoz képest; # $P < 0,05$  szignifikáns különbség az SnPP előkezeléssel rendelkező és nem kezelt csoportok között; a  $P < 0,05$  szignifikáns különbség az SnPP előkezelés utáni petefészek-eltávolított és idősebb csoportok és a kontrollok adatai között.

### 3. célkitűzés eredményei

#### A rekreatív testmozgás hatása a szérumban 64 kDa és 72 kDa MMP-2 aktivitására

A 6 hetes önkéntes testmozgás szignifikánsan ( $P < 0,001$ ) csökkentette a szérumban MMP-2 aktivitását (a 64 kDa MMP-2 aktivitása:  $1002,71 \pm 37,50$ -ról  $679,73 \pm 34,35$  intenzitás $\times$ mm<sup>2</sup>-re, a 72 kDa MMP-2 aktivitását pedig  $314,93 \pm 14,80$ -ról  $183,33 \pm 7,12$  intenzitás $\times$ mm<sup>2</sup>-re,  $n=12-13$ ). Az adatokat a 16. ábra mutatja.



**16. ábra: Szérumban mátrix metalloproteináz-2 aktivitás (64 kDa és 72 kDa MMP-2, intenzitás $\times$ mm<sup>2</sup>-ben kifejezve) kontroll (■) és futó patkányoknál (□).**

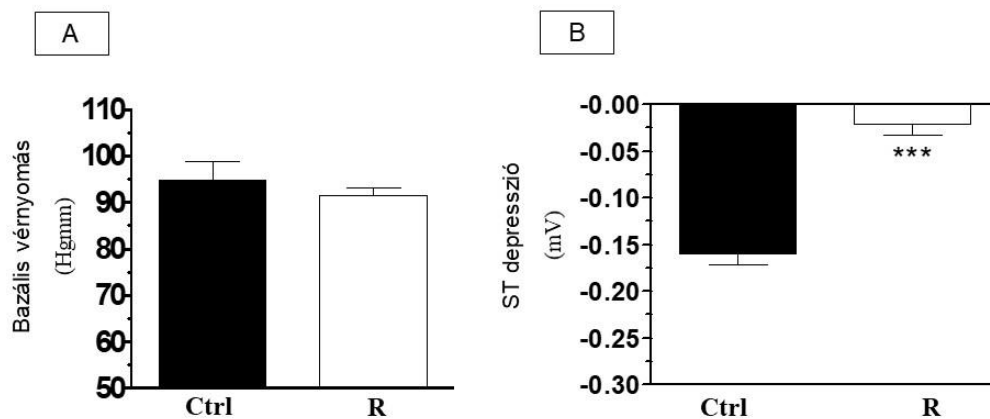
Az adatok átlag $\pm$ SEM értékben vannak kifejezve,  $n=12-13$ . Statisztikai szignifikancia: \*\*\* $P < 0,001$  a kontroll csoporttal összehasonlítva.

(a): Szérumban 64 kDa mátrix metalloproteináz-2 aktivitás (64 kDa MMP-2, intenzitás $\times$ mm<sup>2</sup>-ben kifejezve) kontroll (■) és futó (□) patkányokban.

(b): Szérumban 72 kDa mátrix metalloproteináz-2 aktivitás (72 kDa MMP-2, intenzitás mm<sup>2</sup>-ben kifejezve) kontroll (■) és edző (□) patkányokban. A reprezentatív felvétel zimográfiás képet mutat.

## A rekreatív testmozgás hatása a bazális vérnyomásra és a szívizom iszkémiára való hajlamra

A bazális vérnyomás értékek hasonlóak voltak a kontroll és a futó patkányoknál ( $94,71 \pm 4,13$  és  $91,48 \pm 1,69$  között,  $n=14-18$ ). Az adatokat a 17a ábra mutatja be. Az adrenalin követő fentolamin beadása erőteljes ( $P < 0,001$ ) ST szegmens depressziót okozott a kontroll hím patkányokban ( $-0,16 \pm 0,012$  mV,  $n=14-18$ ). A 6 hetes fizikai terhelés hatására az ST-szegmens változásainak javulását tapasztaltuk ( $-0,021 \pm 0,011$  mV,  $n=14-18$ ,  $P < 0,001$ ). Az adatokat a 17b ábra mutatja.



### 17. ábra: A rekreatív testmozgás hatása a bazális vérnyomásra és a szívizom iszkémiára való hajlamra.

(a): Az alapvérnyomás (Hgmm) kontroll (■) és futó állatokban (□).

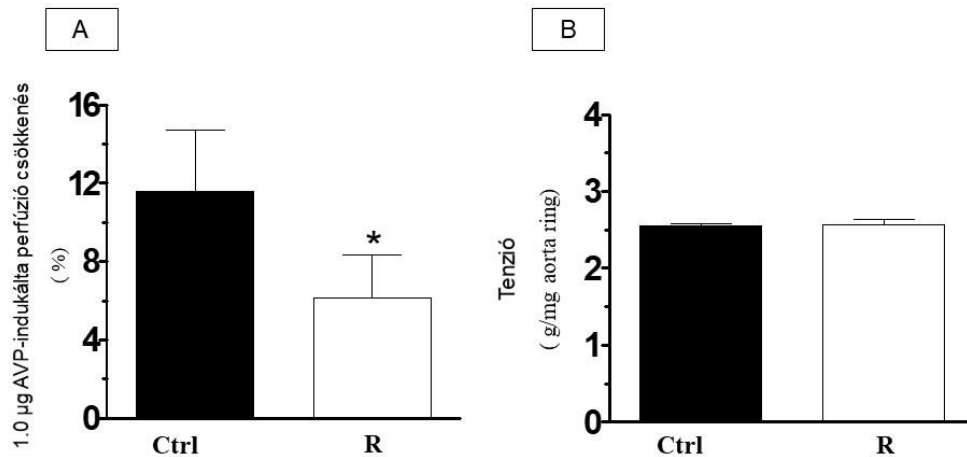
(b): A szabadidős testmozgás hatása az ST-szegmens-változásokra (II. elvezetéses standard felszíni EKG; mV-ban kifejezve) epinefrin ( $10,0 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) és 30 s múlva fentolamin ( $15,0 \text{mg}/\text{kg}$ ) intravénás injekcióját követően.

Az adatok mindkét esetben átlag $\pm$ S.E.M. értékben vannak kifejezve,  $n=14-18$ . Statisztikai szignifikancia: \*\*\*  $P < 0,001$  a kontroll csoporttal összehasonlítva.

## A rekreatív testmozgás hatása az AVP által kiváltott izolált szívperfúzióra és az aorta kontrakcióra

A Langendorff szerint mért perfúziót a 18a ábra szemlélteti. A kontroll és a futó állatok között nem volt különbség az alap perfúzióban, illetve a  $0,01$  vagy  $0,1 \mu\text{g}$  AVP-re adott válaszban. Az  $1,0 \mu\text{g}$  AVP azonban szignifikáns ( $P < 0,05$ ) perfúzió javulást mutatott a futó csoportban ( $11,6 \pm 3,14$ -ről  $6,17 \pm 2,16\%$ -ra,  $n=8-10$ ). A túlélő aorta gyűrű összehúzódását érintő kísérletben megfigyelt eredményeket a 18b ábra mutatja be. A  $2,0 \mu\text{g}/\text{ml}$  AVP dózissal adott

válaszreakcióban nem találtunk szignifikáns különbséget a kontroll és az edzett állatok között ( $2,55 \pm 0,03$  és  $2,57 \pm 0,07$  g/mg aorta gyűrű,  $n=9-10$ ).



**18. ábra: A rekreatív testmozgás hatása az AVP által kiváltott izolált szívperfúzióra és az aorta kontrakcióra.**

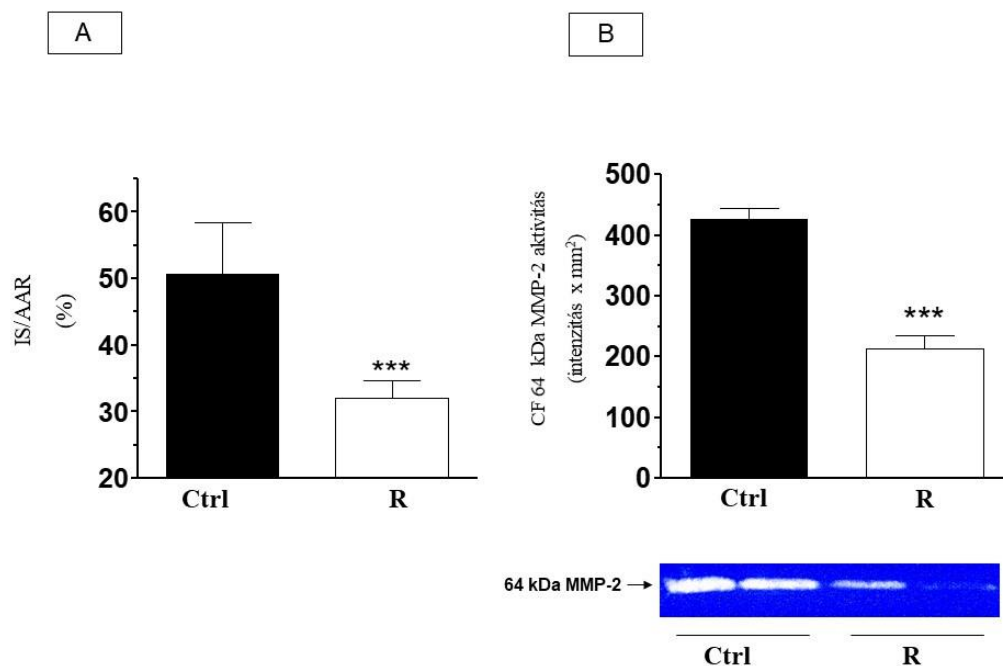
(a): A Langendorff-szívperfúzió csökkenése százalékban kifejezve 1,0 µg arginin-vaszopresszin (AVP) hatására kontroll (■) és futó patkányoknál (□). Átlagok ± S.E.M. értékben vannak kifejezve,  $n = 8-10$ . Statisztikai szignifikancia:  $*P < 0,05$  a kontrollcsoporttal összehasonlítva.

(b): A 2,0 µg AVP által kiváltott aorta gyűrű összehúzódás hatása (g/mg aorta gyűrű súlyában kifejezve) kontroll (■) és futó (□) állatokon. Az eredmények átlag ± S.E.M. értékben vannak feltüntetve,  $n = 9-10$ .

### A rekreatív testmozgás hatása az infarktusz terület méretére és a koronárián átáramlott folyadék (CF) MMP-2 aktivitására

A 19a ábra az infarktusz terület nagyságát mutatja 30 perces LAD-okklúzió és 120 perces reperfúzió után. A 6 hetes önkéntes edzés szignifikánsan ( $P < 0,001$ ) csökkentette az infarktusz méretét a futó állatokban a kontroll csoporthoz képest ( $50,6 \pm 7,86\%$ -ról  $32,12 \pm 2,66\%$ -ra,  $n=11-12$ ).

A koronárián kiáramló perfuzátum MMP-2 aktivitást a 30 perces LAD-okklúzió után, a reperfúzió első 5 perce alatt határoztuk meg. Az edzett csoportban a 64 kDa MMP-2 izoforma aktivitása szignifikánsan ( $P < 0,001$ )  $426,94 \pm 18,37$ -ről  $213,32 \pm 22,45$  intenzitás $\times$ mm<sup>2</sup>-re csökkent ( $n=10$ ). Az adatokat a 19b ábra mutatja be.



**19. ábra: A rekreatív testmozgás hatása az infarktusos terület méretére és a koronárián átáramlott folyadék (CF) MMP-2 aktivitására.**

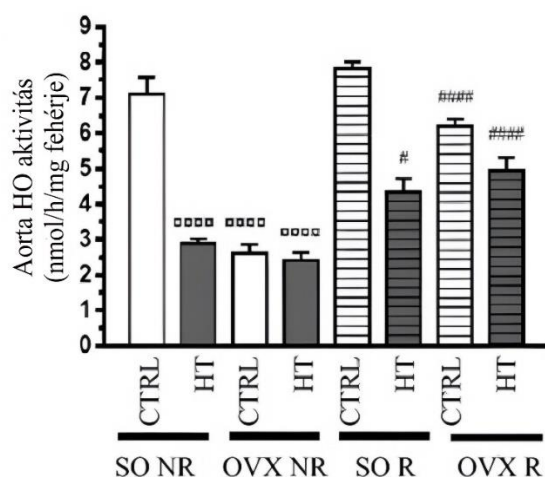
(a): Az infarktus mérete a kontroll (■) és a futó (□) csoportokban. Átlagok±S.E.M. értékben vannak kifejezve, n=11-12. Statisztikai szignifikancia: \*\*\*P<0,001 a kontroll állatokhoz képest.

(b) MMP-2 aktivitás a perfundált szívből gyűjtött CF-ben a reperfúzió első 5 perce alatt (64 kDa MMP-2, intenzitás×mm<sup>2</sup>-ben kifejezve) kontroll (■) és edző (□) patkányokban. Átlagok ± S.E.M.-ben vannak ábrázolva, n=10. Statisztikai szignifikancia: \*\*\*P<0,001 a kontroll csoporttal összehasonlítva.

#### 4. célkitűzés eredményei

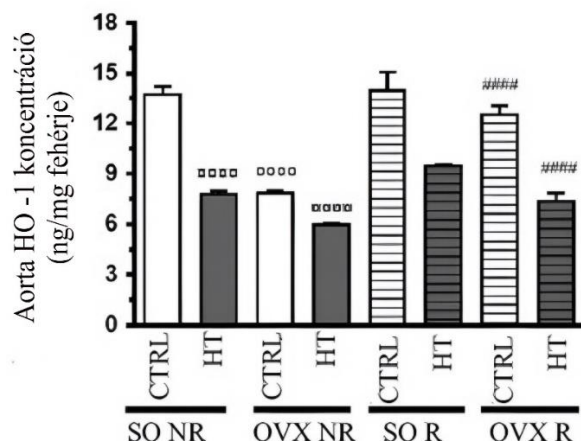
##### A rekreatív testmozgás hatása az aorta hem-oxigenáz aktivitása és HO-1 koncentrációjára

A kontrollként szolgáló SO CTRL NR (áloperált, kontroll, nem futó) csoporthoz képest mind a magas triglicerid tartalmú diéta, mind az ovariektómia (OVX) okozta ösztrogénhiány jelentősen csökkentette az aorta HO aktivitását és HO-1 expresszióját, míg a 12 hetes rekreatív testmozgás (futó: R), nem gyakorolt rá jelentős hatást. Ugyanakkor a fizikai testmozgás szignifikánsan javította az aorta HO aktivitását a HT és OVX csoportokban (20-21. ábra).



**20. ábra: A 12 hetes testmozgás és a magas triglicerid tartalmú diéta (HT) hatása a hemoxigenáz aktivitására aortában.**

A HO-1 aktivitás változásait (nmol/óra/mg fehérjében kifejezve) átlag±SEM (n = 8-9) értékben fejezzük ki. Statisztikai szignifikancia: ○○○○p<0,0001 az SO CTRL NR csoporthoz képest és #p<0,05, #####p<0,0001 szignifikáns különbség a nem futó (NR) és futó (R) állatok között. SO = áloperált, OVX = petefészek-eltávolított, CTRL = standard eledel, HT = magas triglicerid, NR = nem futó, R = futás.



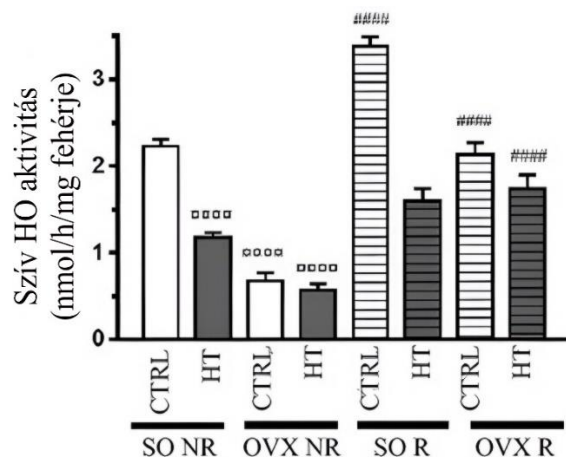
**21. ábra: A 12 hetes testmozgás és a magas triglicerid tartalmú diéta (HT) hatása a HO-1 koncentrációra az aortában.**

A HO-1-koncentráció változásait (ng/mg fehérjében) átlag±SEM-ben fejeztük ki (n = 6-9). Statisztikai szignifikancia: ○○○○p<0,0001 a SO CTRL NR csoporthoz képest és #####p<0,0001 szignifikáns különbség a nem futó (NR) és futó (R) állatok között. SO=áloperált, OVX=petefészkek-eltávolított, CTRL = standard eledel, HT = magas triglicerid, NR = nem futó, R = futó

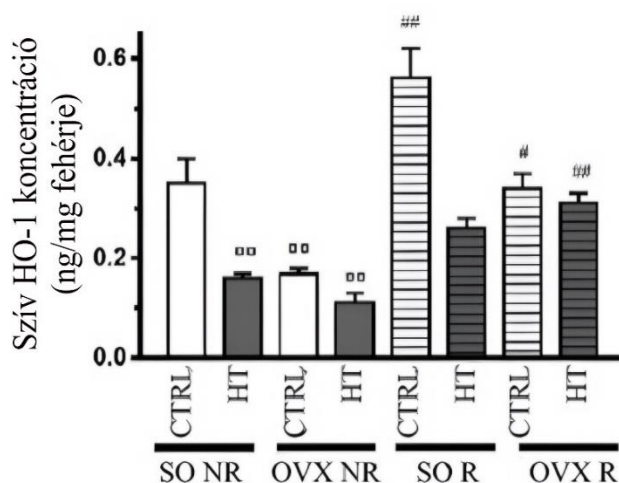
### **A rekreatív testmozgás hatása a szív HO aktivitására és a HO-1 koncentrációjára**

A magas zsírtartalmú diéta és az ovariectomia is szignifikánsan csökkentette a szív HO aktivitását és HO-1 expresszióját a SO CTRL NR csoporthoz képest, míg a testmozgás szignifikánsan javította ezen paramétereket. Ellentétben az aortával, a testmozgás jelentősen növelheti a szív HO aktivitását és a HO-1 expresszióját kontroll (SO CTRL) körülmények között is (22-23. ábra).





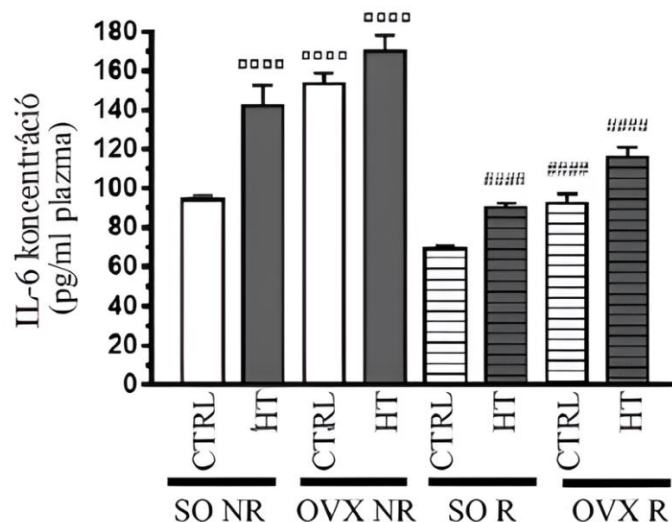
**22. ábra: A 12 hetes testmozgás és a magas triglicerid tartalmú diéta (HT) hatása a szív HO aktivitására.** A HO-aktivitást (nmol/h/mg fehérjében) átlag $\pm$ SEM-ben fejeztük ki (n=6-9). Statisztikai szignifikancia: □□□□ p < 0,0001 a SO CTRL NR csoporthoz képest és ##### p < 0,0001 szignifikáns különbség a nem futó (NR) és a futó (R) állatok között. SO = áloperált, OVX = petefészkek-eltávolított, CTRL = standard eledel, HT = magas triglicerid, NR = nem futó, R = futó.



**23. ábra: A 12 hetes testmozgás és a magas triglicerid diéta hatása a szív HO-1 koncentrációjára.** A HO-1-koncentráció változásait (ng/mg fehérjeként) átlag  $\pm$  SEM-ben fejeztük ki (n = 6-11). Statisztikai szignifikancia: □□ p < 0,01 a SO CTRL NR csoporthoz képest és ## p < 0,01, # p < 0,05 szignifikáns különbség a nem futó (NR) és a futó (R) állatok között. SO = áloperált, OVX = petefészkek-eltávolított, CTRL = standard eledel, HT = magas triglicerid, NR = nem futó, R = futó.

## A rekreatív testmozgás hatása a plazma IL-6 koncentrációjára

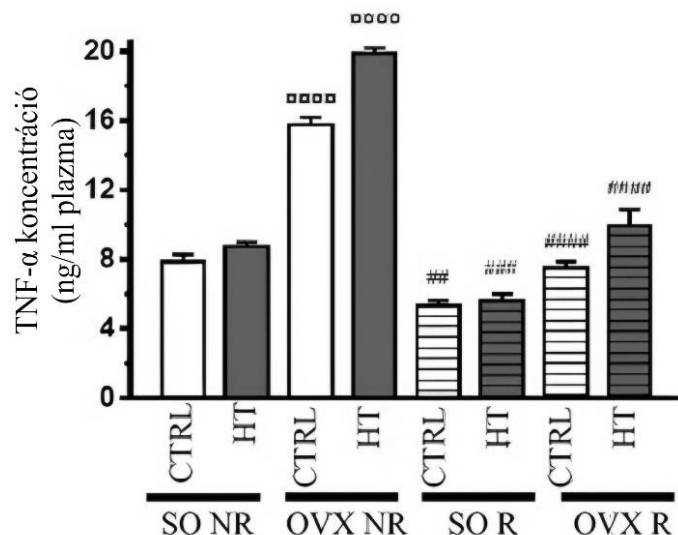
Mind a magas triglicerid tartalmú diéta, mind az ovariectomia által kiváltott ösztrogénhiány szignifikánsan növelte a plazma IL-6 szintjét, amit a 12 hetes testmozgás képes volt szignifikánsan csökkenteni azonban a kontroll (SO CTRL) IL-6 szintet nem befolyásolta jelentősen (24. ábra).



**24. ábra: A 12 hetes testmozgás és a magas triglicerid tartalmú diéta (HT) hatása a plazma IL-6 szintjére (pg/ml plazma).** Az adatok átlag ± SEM értékben vannak ábrázolva (n = 6-11). Statisztikai szignifikancia: □□□□ p < 0,0001 a SO CTRL NR csoporthoz képest és #### p < 0,0001 szignifikáns különbség a nem futó (NR) és a futó (R) állatok között. SO = áloperált, OVX = petefészek-eltávolított, CTRL = standard eledel, HT = magas triglicerid, NR = nem futó, R = futó.

### A rekreatív testmozgás hatása a plazma TNF- $\alpha$ koncentrációjára

Érdekes módon a magas triglicerid tartalmú diéta önmagában nem befolyásolta a plazma TNF- $\alpha$  koncentrációját. Ezzel szemben az ovariectomia jelentősen megemelte azt, de csak a nem futó (NR) állatok körében. Ezen túlmenően a testmozgás jelentősen csökkentette a TNF- $\alpha$  szintet, még kontroll (SO CTRL) körülmények között is. A legszembetűnőbb változás az volt, hogy a magas zsírtartalmú diéta petefészek-eltávolítással kombinálva különösen magas TNF- $\alpha$  szintet eredményezett (25. ábra).

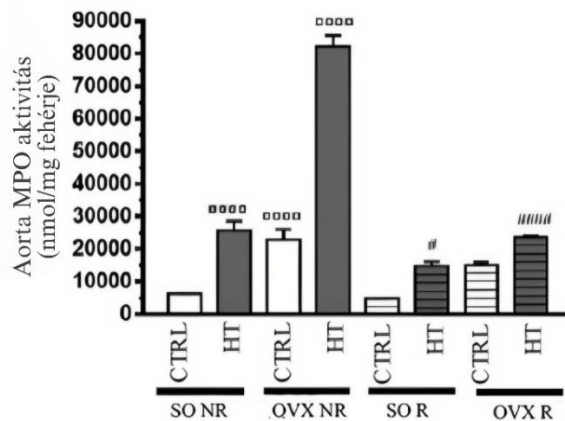


**25. ábra: A 12 hetes testmozgás és a magas triglicerid diéta hatása a plazma TNF- $\alpha$  szintjére (ng/ml plazma).**

Az adatok átlag $\pm$ SEM értékben vannak kifejezve (n=7-9). Statisztikai szignifikancia:  $\circ\circ\circ\circ$   $p < 0,0001$  a SO CTRL NR csoporthoz képest és  $\#\#\#\#$   $p < 0,0001$ ,  $\#\#\#$   $p < 0,001$ ,  $\#\#$   $p < 0,01$  szignifikáns különbség a nem futó (NR) és a futó (R) állatok között. SO = áloperált, OVX = petefészek-eltávolított, CTRL = standard eledel, HT = magas triglicerid, NR = nem futó, R = futó.

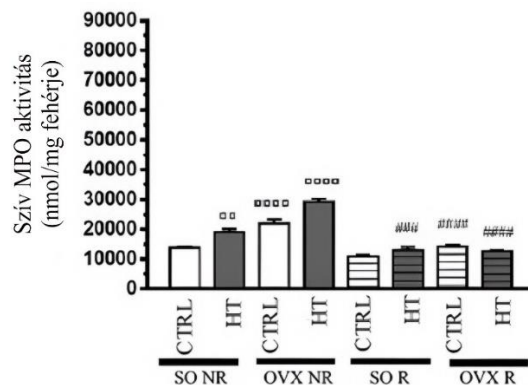
### A rekreatív testmozgás hatása az aorta és a szív MPO aktivitására

Az aorta és a szív MPO aktivitását a 26. és 27. ábra mutatja be. A SO CTRL NR csoporthoz képest mind a HT-diéta, mind az ovariektómia szignifikánsan növelte az aorta és a szív MPO aktivitását. A plazma IL-6-ra és TNF- $\alpha$ -ra vonatkozó eredményekhez hasonlóan a testmozgás csökkentette a HT diéta és/vagy petefészek-eltávolítás hatására megemelkedett aorta és szív MPO értékeket.



**26. ábra: A 12 hetes testmozgás és a magas triglicerid diéta hatása az aorta MPO aktivitására (nmol/mg fehérjeként kifejezve).**

Az értékek átlag  $\pm$  SEM-ben vannak feltüntetve ( $n=6-8$ ). Statisztikai szignifikancia:  $\circ\circ\circ\circ$   $p < 0,0001$  a SO CTRL NR csoporthoz képest és  $\#\#\#\#$   $p < 0,0001$ ,  $\#$   $p < 0,05$  szignifikáns különbség a nem futó (NR) és a futó (R) állatok között. SO = áloperált, OVX = petefészek-eltávolított, CTRL = standard eledel, HT = magas triglicerid, NR = nem futó, R = futó.



**27. ábra: A 12 hetes testmozgás és a magas triglicerid tartalmú étrend hatása a szív MPO aktivitására (nmol/mg fehérjeként kifejezve).**

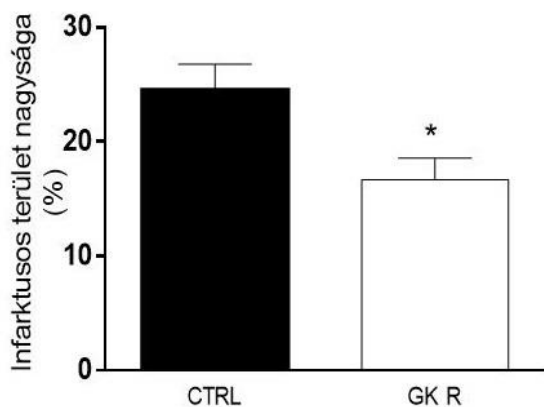
Az értékek átlag  $\pm$  S.E.M-ben vannak feltüntetve ( $n = 6-8$ ). Statisztikai szignifikancia:  $\circ\circ\circ\circ$   $p < 0,0001$ ,  $\circ\circ$   $p < 0,01$  a SO CTRL NR csoporthoz képest és  $\#\#\#\#$   $p < 0,0001$ ,  $\#\#\#$   $p < 0,001$  szignifikáns különbség a nem futó (NR) és a futó (R) állatok között. SO = áloperált, OVX = petefészek-eltávolított, CTRL = standard eledel, HT = magas triglicerid, NR = nem futó, R = futó.

## 5. célkitűzés eredményei

### A rekreatív testmozgás hatása az infarktusz terület nagyságára GK állatmodellben

A 45 perces regionális iszkémiának és 120 perces reperfüzióknak kitett GK szívek infarktusz mérete  $24,56 \pm 2,21$  % volt. A rekreációs testmozgás a szívinfarktusz előtt az infarktusz

méretének szignifikáns csökkenését eredményezte,  $16,66 \pm 1,87$  %-ra. Az adatokat a 28. ábra mutatja.

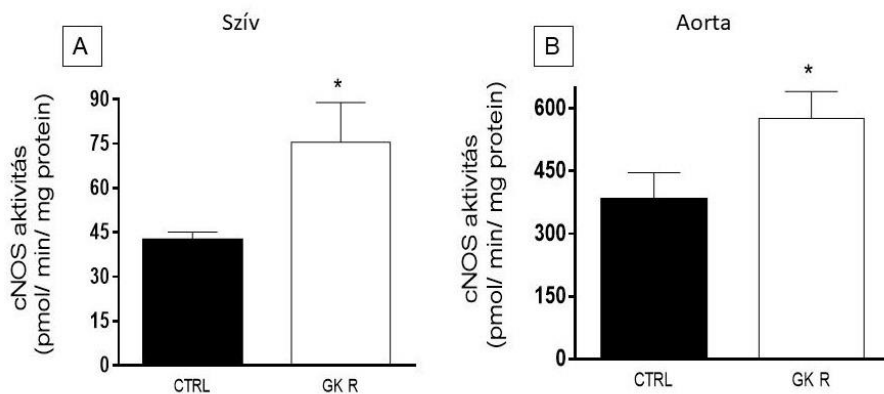


**28. ábra A rekreatív testmozgás hatása az infarktos terület nagyságára GK állatmodellben**

Az infarktus méretét TTC festéssel határoztuk meg (%-ban kifejezve). A diagramon látható, hogy a futó GK állatok infarktus mérete szignifikánsan csökkent a kontroll csoporthoz képest. Az adatok átlag  $\pm$  S.E.M. Statisztikai szignifikancia:  $*p < 0,05$  a kontroll csoporthoz képest. CTRL= kontroll Goto-Kakizaki patkányok, GK R = futó Goto-Kakizaki patkányok.

**A rekreatív testmozgás hatása a szív és aorta cNOS aktivitására GK állatmodellben**

A 6 hetes futás a cNOS-aktivitás szignifikáns növekedését okozta mind a szívben ( $42,5 \pm 2,72$  vs  $75,6 \pm 13,34$ ) (29a ábra), mind az aortában ( $382,5 \pm 63,92$  pmol/perc/ mg fehérje vs  $576,1 \pm 64,40$  pmol/perc/ mg fehérje) (29b ábra) a kontroll csoporthoz képest.

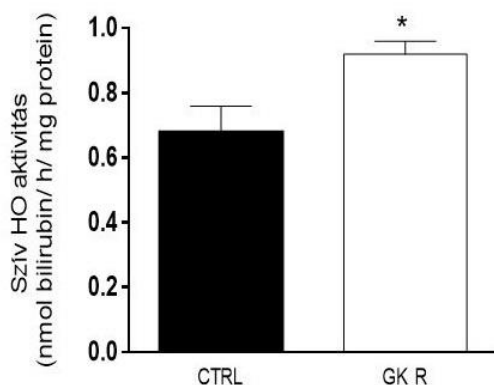


**29. ábra: A rekreatív testmozgás hatása a szív és aorta szövetek cNOS aktivitására GK állatmodellben**

A diagrammokon látható, hogy a futó GK állatok szív és aorta cNOS aktivitása (pmol/min/mg/fehérje) szignifikánsan nőtt a kontroll csoporthoz képest. Az adatok átlag  $\pm$  S.E.M. Statisztikai szignifikancia: \* $p < 0,05$  a kontroll csoporthoz képest. CTRL= kontroll Goto-Kakizaki patkányok, GK R = futó Goto-Kakizaki patkányok.

**A rekreatív testmozgás hatása a szív HO aktivitására GK állatmodellben**

A szabadidős testmozgás szignifikánsan növelte a HO-enzimaktivitást ( $0,68 \pm 0,08$  vs.  $0,92 \pm 0,04$  nmol bilirubin/ h/ mg fehérje) az ülő GK csoporthoz képest. Az adatokat a 30. ábra szemlélteti.



**30. ábra: A rekreatív testmozgás hatása a szív HO aktivitására GK állatmodellben**

A diagrammon látható, hogy a futó GK állatok szív HO aktivitása (nmol bilirubin/h/mg/fehérje) szignifikánsan nőtt a kontroll csoporthoz képest. Az adatok átlag  $\pm$  S.E.M. Statisztikai szignifikancia: \* $p < 0,05$  a kontroll csoporthoz képest. CTRL= kontroll Goto-Kakizaki patkányok, GK R = futó Goto-Kakizaki patkányok.

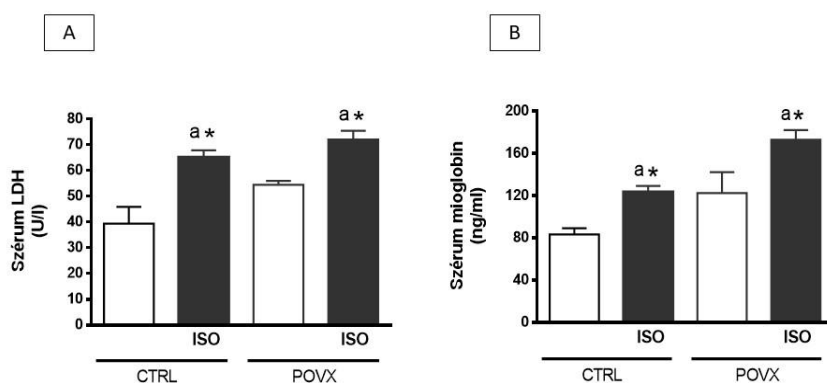
## 6. célkitűzés eredményei

### Változások a szérum ösztadiol szintjében farmakológiai ovariektómián átesett állatmodellben

A szérum ösztadiol szinteket két triptorelin injekciós kezelés után (56 nap) határoztuk meg. Szignifikánsan alacsonyabb ösztrogén értékeket észleltünk POVX patkányokban a fertilis CTRL patkányokhoz képest (CTRL:  $290,92 \pm 3,10$  ng/l vs. POVX:  $160,90 \pm 2,98$  ng/l).

### Az ISO kezelés hatásai a szívizom sérülés marker enzimjére farmakológiai ovariektómián átesett állatmodellben

A 31. ábra a szérum LDH aktivitását és a mioglobinn tartalmát mutatja 20 órával az ISO kezelés után. Az ISO beadása mind a CTRL, mind a POVX állatok LDH, valamint mioglobinn értékében jelentős növekedést eredményezett. Az ISO-val kezelt POVX állatokban volt mérhető a legmagasabb mioglobinn szint.



### 31. ábra: Az ISO kezelés hatásai a szívizom sérülés marker enzimjére farmakológiai ovariektómián átesett állatmodellben.

A: Szérum laktát-dehidrogenáz (LDH) koncentráció 20 órával az izoproterenol (ISO) kezelést követően. Az eredményeket átlag  $\pm$  SE; n = 7–14 értékben adtuk meg.

B: Szérum mioglobinn koncentráció 20 órával az izoproterenol (ISO) kezelést követően. Az eredményeket átlag  $\pm$  SE értékben fejeztük ki; n = 4–11. \*P<0,05, szignifikáns különbség ISO vs. non-ISO csoportok között; #P<0,05, szignifikáns különbség POVX és CTRL csoportok között.

### A GOT, GPT és ALP szérumszintjének változása 24 órával az ISO kezelés után farmakológiai ovariectomián átesett állatmodellben

Míg a 0,1 mg/kg ISO kezelés a GOT enzimek jelentős növekedését eredményezte CTRL és POVX patkányokban, sem a POVX, sem az ISO nem változtatta meg a szérumszint GPT aktivitását. A szérumszint ALP szignifikánsan megemelkedett POVX patkányokban CTRL társaikhoz képest. Ezenkívül az ISO további növekedést produkált az ALP aktivitásában POVX-ban, de nem CTRL-patkányokban (32.ábra).

	CTRL	CTRL+ISO	POVX	POVX+ISO
GOT, U/l	93,66±2,89	130,78±9,85*	97,40±3,01	137,69±9,97*
GPT, U/l	36,82±1,29	41,87±2,28	43,11±1,60	45,36±1,09
ALP, U/l	268,12±15,60	244,46±11,40	329,34±19,34	415,28±22,06*†

**32. ábra: A GOT, GPT és ALP szérumszintjének változása 24 órával az ISO kezelés után farmakológiai ovariectomián átesett állatmodellben.**

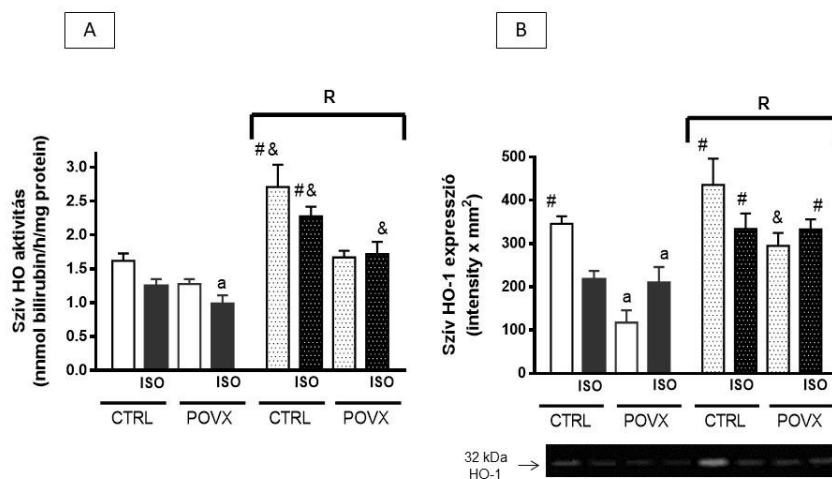
Az eredmények átlag±SE értéként vannak feltüntetve; n= 5–10. CTRL: kontroll; ISO: izoproterenollal kezelt; POVX: farmakológiailag kiváltott ösztrogénhiány; GOT: glutamin-oxálcetsav-transzamináz; GPT: glutamin-piruvát transzamináz; ALP: alkalikus foszfatáz. \*P<0,05: statisztikai szignifikancia az ISO és a megfelelő nem ISO csoportok között; †P<0,05: statisztikai szignifikancia a POVX vs. a megfelelő CTRL csoportok között.

### Szív HO enzim aktivitás és HO-1 tartalom értékelése farmakológiai ovariectomián átesett állatmodellben

A 6 hetes fizikai aktivitás antioxidáns homeosztázisra gyakorolt lehetséges terápiás hatásainak értékelésére a szívműködés HO aktivitását és HO tartalmát elemeztük. Az ISO -al kezelt CTRL (CTRL/ISO) állatokban tendenciális a POVX/ISO csoportban szignifikáns HO aktivitás csökkenést észleltünk. 6 hét fizikai tréninggel a legszembetűnőbb javulás a futó CTRL és CTRL/ISO csoportokban volt megfigyelhető. Mind a testmozgás, mind az ösztrogén státusz szignifikánsan befolyásolta a szív HO aktivitását anélkül, hogy szignifikáns interakciót észleltünk volna. A HO-1 fehérjetartalom szignifikánsan csökkent a POVX és POVX/ISO patkányokban a CTRL patkányokhoz képest, míg a tréning javította az antioxidáns státuszt azáltal, hogy növelte a HO-1 tartalmat a futó csoportokban. A POVX állatokhoz képest jelentős



növekedést tapasztaltunk a futó CTRL, CTRL/ISO és POVX/ISO csoportokban. A kölcsönhatások elemzésekor azt tapasztaltuk, hogy a testmozgás és az ösztrogén státusz önmagában befolyásolta a szív HO-1 tartalmát, bár az ISO kezelés nem mutatott szignifikáns hatást az enzimtartalomra. Az ISO-kezelés és az ösztrogén státusz közötti kölcsönhatás azonban elérte a statisztikai szignifikancia szintjét ( $P=0,0236$ ). Az eredményeket a 33. ábra mutatja.



### 33. ábra: Szív HO enzim aktivitás és HO-1 tartalom értékelése farmakológiai ovariektómián átesett állatmodellben.

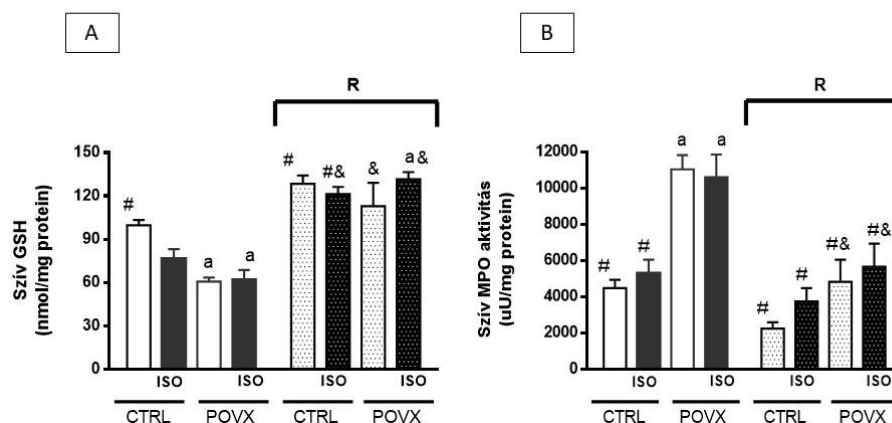
A: Az isoproterenol (ISO) és a 6-hetes testmozgás hatása a szív hemoxigenáz (HO) aktivitására CTRL és POVX csoportokban. Az eredmények átlag  $\pm$  SE-ben vannak kifejezve;  $n=5-12$ .

B: Az isoproterenol (ISO) és a 6-hetes testmozgás hatása a szív HO-1 tartalmára CTRL and POVX csoportokban. Az eredmények átlag  $\pm$  SE-ben vannak kifejezve;  $n=3-6$ . # $P<0.0$ , statisztikai szignifikancia POVX vs. CTRL csoportok között; & $P<0.05$ , szignifikancia a futó és nem-futó csoportok között.

### Szív GSH+GSSG tartalom és GSH koncentráció farmakológiai ovariektómián átesett állatmodellben

Amint az a 34. ábrán látható, a GSH+GSSG szintjei szignifikánsan csökkentek a POVX és POVX/ISO csoportokban a CTRL csoporthoz képest. Az önkéntes fizikai aktivitás eredményeként mind a CTRL, mind a POVX patkányokban jelentős javulást észleltünk, amit az ösztrogén kimerülése és az ISO kezelés csökkentett. Ennek ellenére szignifikáns kölcsönhatást ( $P=0,0176$ ) találtunk az edzés és az ösztrogén “telítettség” között. A szívizom

antioxidáns állapotának elemzése céljából meghatároztuk a szív GSH koncentrációját. Az ISO-kezelés egyetlen dózisa csökkentette a szív GSH szintjét minden csoportban, ami szignifikáns volt a CTRL/ISO és a futó POVX/ISO csoportokban. Az ISO-kezeléshez hasonlóan az ösztrogénhiányos állatokban a GSH-koncentráció szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető az abszolút CTRL-csoportba tartozó állatokhoz képest. Eredményeink egyértelműen azt mutatják, hogy 6 hét edzés képes volt javítani a csökkent GSH értékeket POVX és POVX/ISO patkányokban. Elemzésünk szignifikáns kölcsönhatást mutatott ki az edzés és az ösztrogén státusz között a GSH koncentrációban ( $P=0,0164$ ).



#### 34. ábra: Szív GSH+GSSG tartalom és GSH koncentráció farmakológiai ovariektómián átesett állatmodellben.

A: Az izoproterenol (ISO) és a 6 hetes fizikai aktivitás hatása a szív glutation (GSH)+glutation diszulfid (GSSG) tartalmára CTRL és POVX csoportokban. Az eredményeket átlag  $\pm$  SE értékben fejeztük ki;  $n=5-8$ .

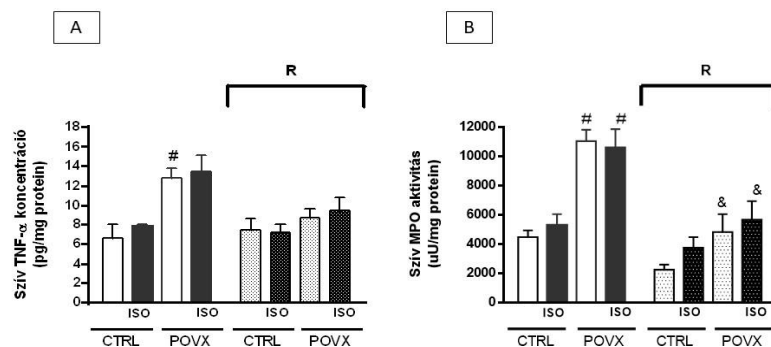
B: Az izoproterenol (ISO) és a 6 hetes fizikai aktivitás hatása a szív glutation (GSH)+glutation diszulfide (GSSG) koncentrációjára CTRL és POVX csoportokban. Az eredményeket átlag  $\pm$  SE értékben fejeztük ki,  $n=6-7$ . \* $P<0,05$ , szignifikáns különbség az ISO kezelt és kezeletlen csoportok között; # $P<0,05$ , szignifikáns különbség a POVX és CTRL csoportok között; & $P<0,05$ , szignifikáns különbség a futó és nem futó csoportok között.

#### Szív TNF- $\alpha$ koncentrációja farmakológiai ovariektómián átesett állatmodellben

A TNF- $\alpha$  szintek megemelkedtek az ösztrogénhiányos állatokban a megfelelő CTRL csoportokban lévő állatokhoz képest. Mindazonáltal ezeket a POVX indukált emelkedett

értékeket 6 hét fizikai aktivitás mérsékelte. Az edzés és az ösztrogén státusz közötti kölcsönhatás szignifikáns szintet ért el ( $P=0,011$ ).

A szív MPO enzimaktivitás tekintetében a POVX és POVX/ISO állatok mutatták a legmagasabb MPO aktivitást, ami szignifikánsan magasabb volt, mint a CTRL állatokban. A 6 hét edzés képes volt helyreállítani az MPO kóros értékeit POVX és POVX/ISO állatokban a nem futó társaikhoz képest. Az edzés hatékonyságát a gyulladásos folyamatok csökkentésében az MPO aktivitás mérséklésével igazoltuk. Mind a testmozgás, mind az ösztrogén státusz szignifikánsan befolyásolta a szív MPO aktivitását, szignifikáns kölcsönhatás mutatható ki közöttük ( $P=0,0077$ ). Az adatokat a 35. ábra mutatja be.



**35. ábra: Szív TNF- $\alpha$  koncentrációja farmakológiai ovariectómián átesett állatmodellben.**

A: ISO kezelés és a 6-hetes fizikai aktivitás hatása a szív TNF- $\alpha$  szintekre CTRL és POVX állatsoportokban. Az eredményeket átlag $\pm$  SE értékben fejeztük ki; n=4–6.

B: ISO kezelés és a 6-hetes fizikai aktivitás hatása a szív MPO aktivitására CTRL és POVX állatsoportokban. Az eredményeket átlag $\pm$  SE értékben fejeztük ki; n=4–7. # $P<0.05$ , szignifikáns különbség POVX és CTRL csoportok között; & $P<0.05$ , szignifikáns különbség a futó és nemfutó csoportok között.

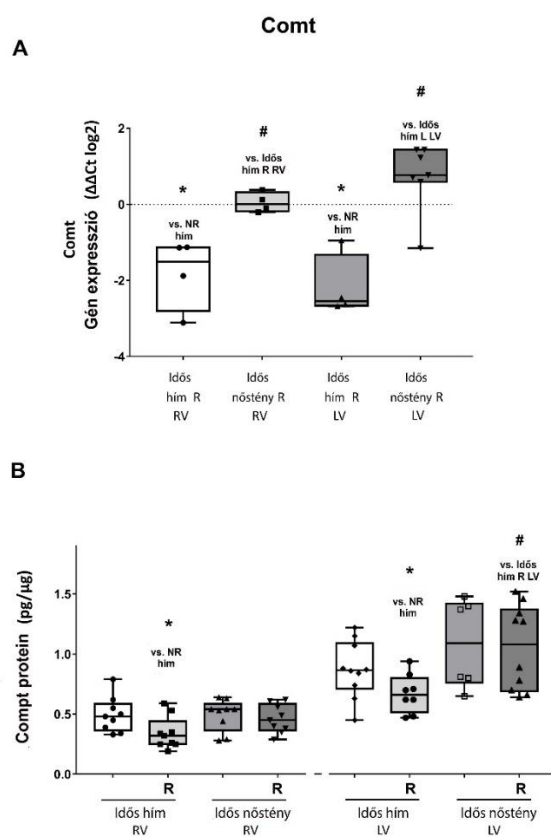
## 7. célkitűzés eredményei

### A 12 hetes rekreációs testmozgás hatása a Comt, Ogn, Pcp4, Esm1 génexpresszióra és a fehérje koncentrációkra idős patkánymodellben

A génexpressziós változásokat az öregedő kontroll csoportokhoz viszonyítva ábrázoltuk.

#### Comt

Amint a 36A ábrán látható, a Comt expressziós szintjében szignifikáns csökkenést találtunk hím állatok jobb kamrájában a fizikai aktivitás eredményeként. A futó nőstény csoport esetében azonban nem tapasztaltunk szignifikáns változást. A 36B ábra azt mutatja, hogy szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a szív Comt fehérje szintjében a hím patkányok jobb és bal kamrájában az edzés eredményeként. A génexpresszióhoz hasonlóan a nőstény állatok szívében sem tapasztaltunk szignifikáns változást. Nemtől függő változásokat figyeltünk meg a Comt kardiális génjében és fehérje expressziójában is.



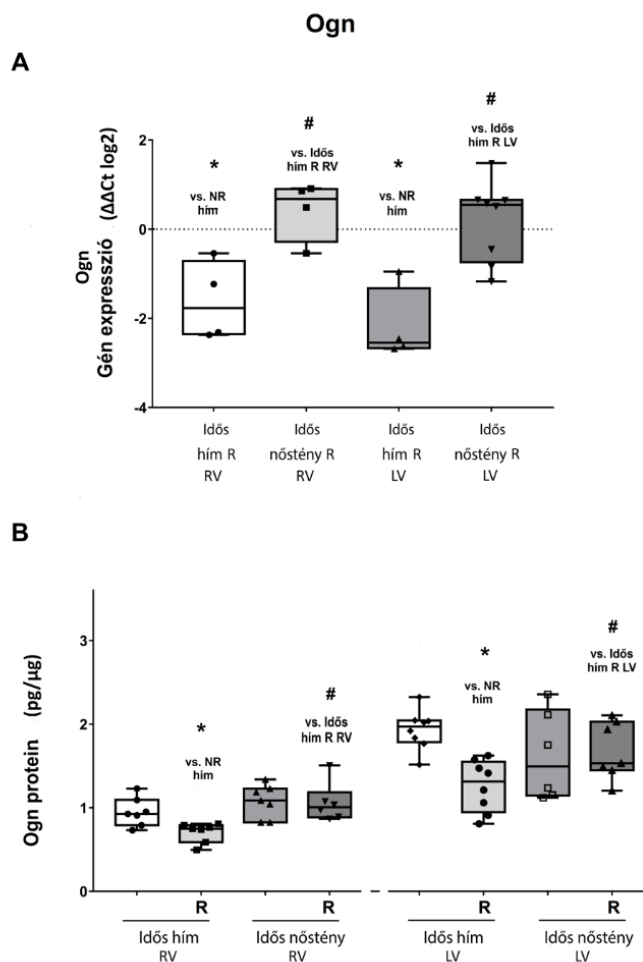
**36. ábra: A 12 hetes rekreációs testmozgás hatása a Comt génexpresszióra és a fehérje koncentrációra idős patkánymodellben**

A: 12 hetes önkéntes mozgás hatásai a Comt génexpresszióra a szív jobb és bal kamrájában, RT-PCR-rel értékelve (Comt; a relatív génexpressziós arányok változása  $\Delta\Delta CT$  értékeként látható ( $\log_2$ )). Az adatok minimumtól maximumig jelennek meg; n=4-7/csoport (az egyes adatpontok a grafikonon láthatók). Shapiro-Wilk módszerrel becsültük meg az adatok eloszlását, és kétirányú Student-féle t-tesztet végeztük a megfelelő futó és nem futó (\*), valamint az egyező hím és nőstény (#) csoportok közötti különbségek becslésére.

B: 12 hetes önkéntes mozgás hatása a Comt fehérje expressziójára a szív jobb és bal kamrájában ELISA módszerrel mérve. A Comt fehérje expresszióját minden csoportnál bemutatjuk. A Shapiro-Wilk teszt után kétirányú Student t-tesztet végeztünk a megfelelő futó és nem futó (\*), valamint a megfelelő hím és nőstény (#) csoportok közötti különbségek becslésére. (Comt; pg/ $\mu$ g fehérjeként fejezzük ki). Az eredmény minimumtól maximumig látható; n=6-9/csoport (csoportonként az egyedi adatpontok láthatók). \*P<0,05: statisztikai szignifikancia a futó és nem futó megfelelők között; #P < 0,05: statisztikai szignifikancia az illeszkedő nőstény és hím csoportok között. Comt, katekol-O-metil-transzferáz; RV, jobb kamra; LV, bal kamra; R, futó.

**Ogn**

A 37A ábra mutatja, hogy a kardiális Ogn expresszió szignifikánsan alacsonyabb a hím futócsoportban. Ezzel szemben a futó nőstény állatok szívében nem figyeltünk meg lényeges változást a génexpresszió szintjén. Ezzel összhangban az Ogn fehérje szintje is csökkent a futó hím patkányokban. A nőstények jobb szívkamrájában pedig további csökkenést találtunk a fizikai aktivitás eredményeként, amint az a 37B ábrán látható. Az Ogn gén és fehérje expresszióját illetően szexuális dimorfizmust is megfigyeltünk.



**37. ábra: A 12 hetes rekreációs testmozgás hatása az Ogn génexpresszióra és a fehérje koncentrációra idős patkánymodellben.**

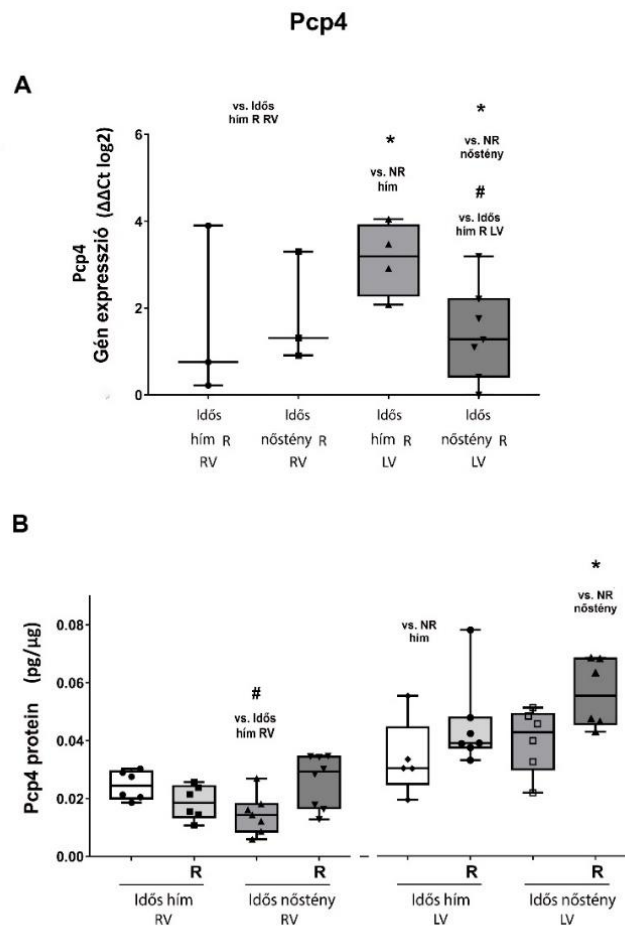
A: 12 hetes önkéntes mozgás hatásai az Ogn gén expressziójára a szív jobb és bal kamrájában, RT-PCR-rel értékelve (Ogn; a relatív génexpressziós arányok változása  $\Delta\Delta\text{CT}$  értékeként látható ( $\log_2$ )). Az adatok minimumtól maximumig jelennek meg;  $n=4-8$ /csoport (az egyes adatpontok a grafikonon láthatók). Shapiro-Wilk módszerrel becsültük meg az adatok eloszlását, és kétirányú Student-féle t-tesztet végeztünk a megfelelő futó és nem futó (\*), valamint a megfelelő hím és nőstény (#) csoportok közötti különbségek becslésére.

B: 12 hetes önkéntes mozgás hatásai az Ogn fehérje expressziójára a szív jobb és bal kamrájában, ELISA módszerrel mérve. Az Ogn-fehérje expresszióját minden csoportnál bemutatjuk. A Shapiro-Wilk teszt után kétirányú Student t-tesztet végeztünk a megfelelő futó és nem futó (\*), valamint a megfelelő hím és nőstény (#) csoportok közötti különbségek becslésére. (Ogn;  $\text{pg}/\mu\text{g}$  fehérjeként fejezzük ki). Az eredmény minimumtól maximumig látható;  $n = 6-8$ /csoport (csoportonként az egyedi adatpontok láthatók). \* $P < 0,05$ : statisztikai szignifikancia a futó és nem futó megfelelők között; # $P < 0,05$ : statisztikai szignifikancia az illeszkedő nőstény és hím csoportok között. Ogn, oszteoglicin; RV, jobb kamra; LV, bal kamra; R, futó.

## Pcp4

Az önkéntes edzés a Pcp4 gén túlzott expresszióját eredményezte futó hím és nőstény patkányok bal kamrájában. Ezenkívül a Pcp4 expressziója mindkét csoport jobb kamrájában

emelkedett, de ez a változás nem tekinthető szignifikánsnak. A fehérje expresszió esetében a két nem mindkét szívkamrájában növekedést figyeltünk meg, és a nőstény bal kamrák változásait szignifikánsnak tekintettük. A szív Pcp4 fehérje és génexpressziója tekintetében szintén nemi alapú különbséget észleltünk. Az adatokat az 38A és B ábra mutatja be.



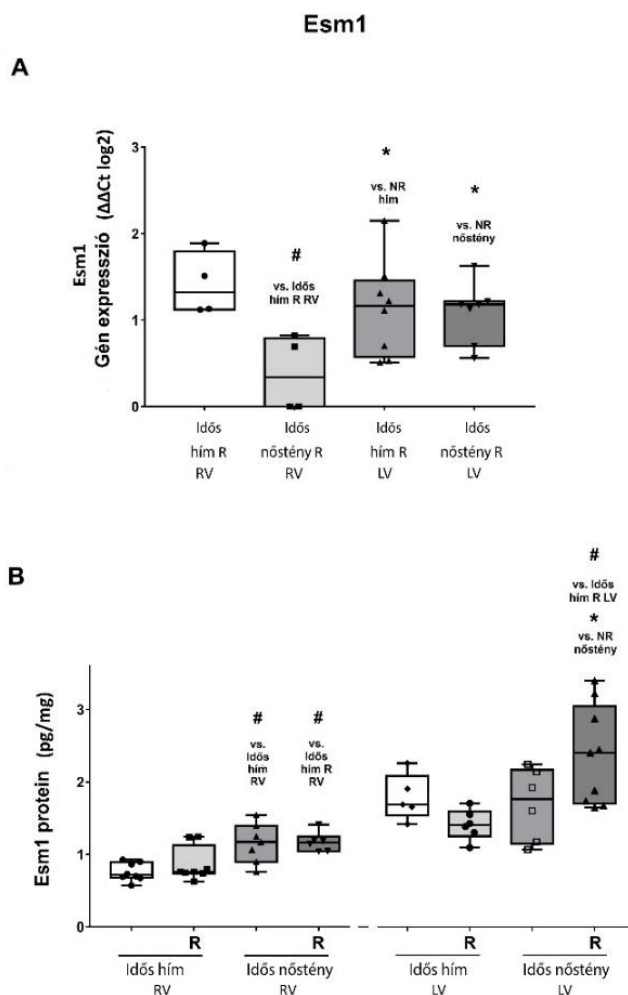
### 38. ábra: A 12 hetes rekreációs testmozgás hatása a Pcp4 génexpresszióra és a fehérje koncentrációkra idős patkánymodellben

A: 12 hetes önkéntes mozgás hatása a Pcp4 génexpresszióra a szív jobb és bal kamrájában, RT-PCR-rel értékelve (Pcp4; a relatív génexpressziós arányok változása  $\Delta\Delta\text{CT}$  értéként látható ( $\log_2$ )). Az adatok minimumtól maximumig jelennek meg;  $n = 3\text{-}7$ /csoport (az egyes adatpontok a grafikonon láthatók). Shapiro-Wilk módszerrel becstük meg az adatok eloszlását, és kétirányú Student-féle t-tesztet végeztünk a megfelelő futó és nem futó (\*), valamint az egyező hím és nőstény (#) csoportok közötti különbségek becslésére.

B: 12 hetes önkéntes mozgás hatása a Pcp4 fehérje expressziójára a szív jobb és bal kamrájában ELISA módszerrel mérve. A Pcp fehérje expresszióját minden csoportnál bemutatjuk. A Shapiro-Wilk teszt után kétirányú Student t-tesztet végeztünk a megfelelő futó és nem futó (\*), valamint a megfelelő hím és nőstény (#) csoportok közötti különbségek becslésére. (Pcp; pg/ $\mu\text{g}$  fehérjeként fejezzük ki). Az eredmény minimumtól maximumig látható;  $n = 5\text{-}9$ /csoport (csoportonként az egyedi adatpontok láthatók). \* $P < 0,05$ : statisztikai szignifikancia a futó és nem futó megfelelők között; # $P < 0,05$ : statisztikai szignifikancia az illeszkedő női és férfi csoportok között. Pcp4, Purkinje sejt protein-4; RV, jobb kamra; LV, bal kamra; R, futó.

## Esm1

Mind a nőtény, mind a hím patkányoknál a szív Esm1 gén stabil túlexpresszióját figyeltük meg a testmozgás eredményeként a nem futó patkányokhoz képest. Emellett mindkét nem bal kamrájában bekövetkezett változásokat szignifikánsnak ítéltük. Az önkéntes testmozgás az Esm1 fehérje koncentrációjának emelkedését okozta hím patkányok jobb kamrájában és a nőtény patkányok szívében, amely változást szintén szignifikánsnak találtuk. Ezenkívül jelentős, nemtől függő változásokat figyeltünk meg az Esm1 gén- és fehérjeexpressziójában is. Az adatok a 39A és B ábrán láthatóak.





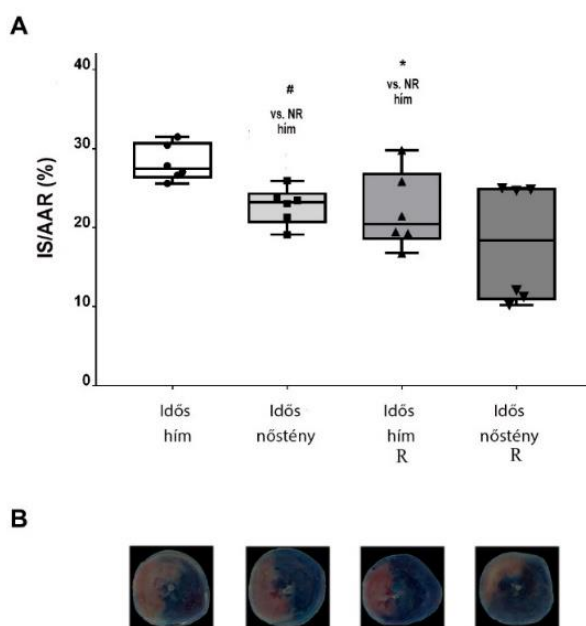
### 39. ábra: A 12 hetes rekreációs testmozgás hatása az Esm1 génexpresszióra és a fehérje koncentrációra idős patkánymodellben

A: 12 hetes önkéntes mozgás hatásai az Esm1 génexpresszióra a szív jobb és bal kamrájában, RT-PCR-rel értékelve (Esm1; a relatív génexpressziós arányok változása  $\Delta\Delta CT$  értékeként látható (log2)). Az adatok minimumtól maximumig jelennek meg; n = 4-8/csoport (az egyes adatpontok a grafikonon láthatók). Shapiro-Wilk módszerrel becsültük meg az adatok eloszlását, és kétirányú Student-féle t-tesztet végeztünk a megfelelő futó és nem futó (\*), valamint az egyező hím és nőstény (#) csoportok közötti különbségek becslésére.

B: 12 hetes önkéntes fizikai aktivitás hatásai az Esm1 fehérje expressziójára a szív jobb és bal kamrájában, ELISA módszerrel mérve. Az Esm1 fehérje expressziója minden csoportnál látható. A Shapiro-Wilk teszt után kétirányú Student t-tesztet végeztünk a megfelelő futó és nem futó (\*), valamint a megfelelő hím és nőstény (#) csoportok közötti különbségek becslésére. (Esm1; pg/mg fehérjeként fejezzük ki). Az eredmény minimumtól maximumig látható; n = 5-9/csoport (csoportonként az egyedi adatpontok láthatók). \*P < 0,05: statisztikai szignifikancia a futó és nem futó megfelelők között; #P < 0,05: statisztikai szignifikancia az illeszkedő nőstény és hím csoportok között. Esm1, endotelin 1; RV, jobb kamra; LV, bal kamra; R, futó.

### Az infarktusz terület nagysága idős patkánymodellben

A 40. ábra alapján az idősödő állatokra nagyobb méretű infarktusz terület volt jellemző a futó társaikhoz képest. A szexuális dimorfizmus tekintetében a hím állatok összességében rosszabb eredményeket produkáltak a hasonló korú nőstényekhez képest. Ugyanakkor a 12 hetes önkéntes fizikai aktivitás eredményeként a futó nőstények infarktusz területének kifejezett csökkenését figyeltük meg. Ezenkívül jelentős mérséklődést állapítottunk meg a szív nekrotikus kiterjedésében futó hímeknél.



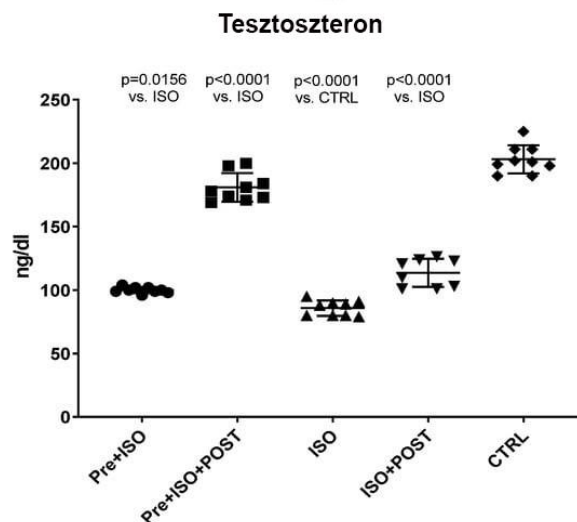
**40. ábra: Az infarktusos terület nagysága idős patkánymodellben.**

A: 12 hetes önkéntes mozgás hatása az infarktus méretének kiterjedésére, TTC festéssel értékelve I/R sérülés után. Az infarktus mérete kisebb volt az idős nőstényeknél, és az önkéntes testmozgás csökkentette az infarktusos területet az idős hím patkányoknál a nem futó patkányokhoz képest. Shapiro-Wilk módszerrel becsültük meg az adatok eloszlását, és kétirányú Student-féle t-tesztet végeztünk a megfelelő futó és nem futó (\*), valamint az egyező hím és nőstény (#) csoportok közötti különbségek becslésére. Az infarktus méretét a veszélyeztetett terület százalékában számítottuk ki. Az eredmények a minimumtól a maximumig és az átlagig terjednek; n = 6/csoport. \*P < 0,05: statisztikai szignifikancia a futó és nem futó megfelelők között; #P < 0,05: statisztikai szignifikancia az illeszkedő nőstény és hím csoportok között. R: futó.

B: TTC-vel festett patkány szívmetszetek reprezentatív képei felsorolt csoportokból, 24 órával az I/R sérülés után. A képek a megfelelő csoportok alatt találhatóak.

**8. célkitűzés eredményei****A 3 hetes úszó testedzés hatása a szérumszteszteronszintre**

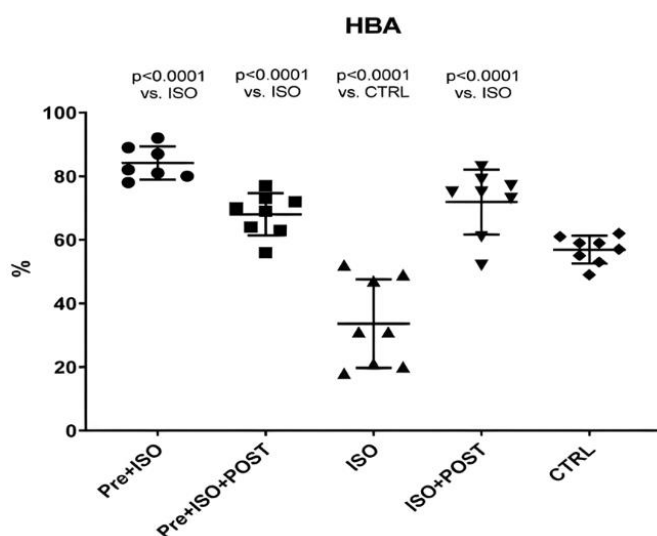
Amint az a 41. ábrán látható, a szérumszteszteron koncentrációja az ISO kezelés hatására szignifikánsan csökkent a CTRL csoporthoz képest. A kezelés előtti úzás (pre) vagy a kezelés utáni úzás (post) külön-külön szignifikáns növekedést idézett elő a szteszteron szintben a nem edzett ISO csoporthoz képest. Sőt, a pre/post úzás kombinációja kétszer magasabb androgénszintet eredményezett, mint akár a kezelés előtti, akár a kezelés utáni edzés.

**41. ábra. A szérumszteszteronszint (ng/dl) változása az izoproterenol-kezelés és az edzés hatására.**

Az eredmények átlag ± S.D. értékekben vannak ábrázolva, n = 8-9/csoport, egyirányú ANOVA, Tukey-féle poszt-teszt. A kezelési csoportok közötti szignifikáns különbségeket pontos p-értékekkel mutatjuk be. PRE = úzás előtti, ISO = izoproterenol injekció, POST = úzás utáni, CTRL = kontrollcsoport.

### A 3 hetes úszó testedzés hatása a hialuronsav kötésre

A HBA értékek szignifikánsan csökkentek az ISO-val kezelt állatokban a CTRL csoporthoz képest, míg a 3 hetes úszástréning, akár az ISO injekció előtt vagy után, akár kombináltan, szignifikánsan növelte a HBA értékeket (42. ábra).



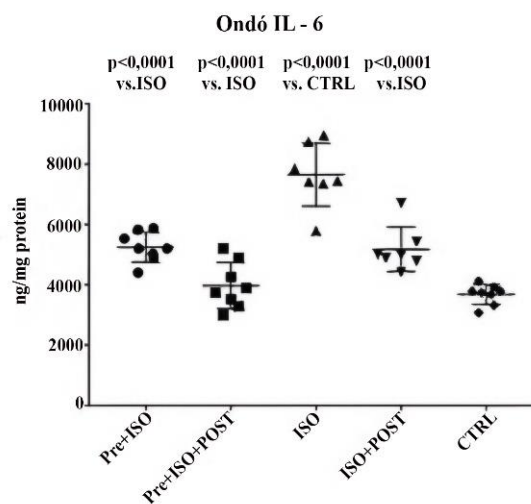
**42. ábra.** Az ondó minőségének és érettségének változása (%) az ISO-kezelés és az edzés hatására.

Az eredmények átlag  $\pm$  S.D. értékben vannak kifejezve,  $n = 7-8$ /csoport, egyirányú ANOVA, Tukey-féle poszt-teszt. A kezelési csoportok közötti szignifikáns különbségeket pontos p-értékekkel mutatjuk be. HBA = Hialuronsav Binding Assay, PRE = Pre-úszás, ISO = Isoproterenol injekció, POST = Post-úszás, CTRL = Kontroll csoport.

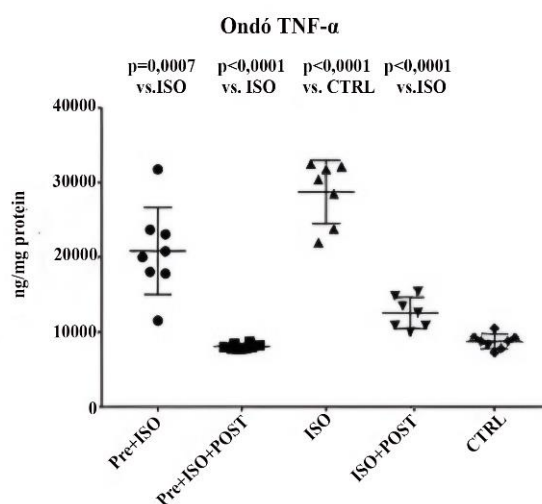
### A 3 hetes úszó testedzés hatása az ondó TNF- $\alpha$ és IL-6 koncentrációjára

A spermaminták TNF- $\alpha$  szintje szignifikánsan magasabb volt az ISO beadása után a CTRL csoporthoz képest, és hasonló eredményeket kaptunk az IL-6 koncentrációra vonatkozóan is. A 3 hetes rendszeres úszás azonban jelentősen enyhítette a pro-inflammatorikus citokinek ezen emelkedéseit mind a PRE+ISO, mind a POST+ISO csoportban. Az edzés előtti és utáni kombinált úszóedzés a TNF- $\alpha$  és IL-6 koncentrációkra a legjelentősebb kedvező hatást fejtette ki az edzés nélküli ISO-kezelési csoporthoz képest. Minden megfigyelt változás statisztikailag

szignifikánsnak bizonyult az ISO és a CTRL csoportokhoz képest ( $p < 0,0001$  mindkét összehasonlításnál). Az adatokat a 43. ábra mutatja be.



(a)



(b)

**43. ábra: A 3 hetes úszó testedzés hatása az ondó TNF- $\alpha$  és IL-6 koncentrációjára.**

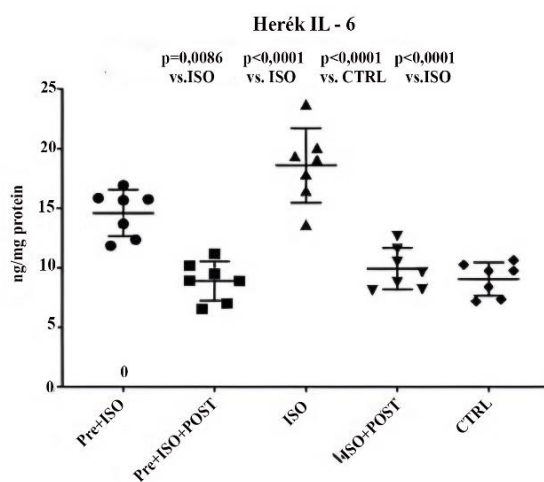
(a): Az ISO-kezelés és az úszó edzés hatása a sperma interleukin-6 (IL-6) koncentrációjára, ng/mg fehérjében kifejezve.

(b): Az ISO-kezelés és az úszó edzés hatása az ondó TNF- $\alpha$  koncentrációjára, ng/mg fehérjében kifejezve.

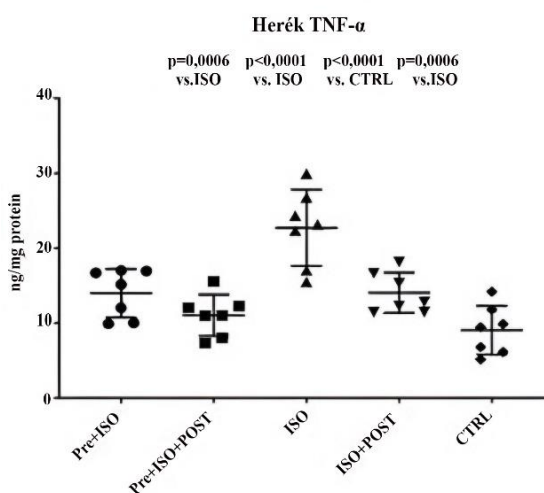
Az eredmények átlag  $\pm$  S.D. értékben vannak feltüntetve,  $n = 7-8$ /csoport, egyirányú ANOVA, Tukey-féle poszt-teszt. A kezelési csoportok közötti szignifikáns különbségeket pontos  $p$ -értékekkel mutatjuk be. PRE = úszás előtti, ISO = izoproterenol injekció, POST = úszás utáni, CTRL = kontroll csoport, TNF- $\alpha$  = tumor nekrosis faktor-alfa, IL-6 = interleukin-6.

### A 3 hetes úszó testedzés hatása a herék TNF- $\alpha$ és IL-6 koncentrációjára

Amint a 44a ábra mutatja, az ISO kezelt csoportban a herén belüli IL-6 koncentráció szignifikáns növekedését észleltük a CTRL állatokhoz képest. Az ISO beadása előtt vagy után végzett úszás mérsékelte az ISO káros hatását, ami a herék IL-6 koncentrációjának szignifikáns csökkenését eredményezte az ISO és a CTRL csoporthoz képest. A kezelés előtti és utáni úszásból álló kombinált edzés bizonyult a leghatékonyabbnak az ISO által kiváltott emelkedett IL-6 koncentráció csökkentése szempontjából ( $p < 0,0001$  vs. ISO). Az IL-6 koncentráció változásához hasonlóan az ISO-kezelés szignifikánsan megnövelte a TNF- $\alpha$  szintjét a herében a CTRL csoporthoz képest ( $p < 0,0001$ ). Ismét az úszóedzés hatásosnak bizonyult a TNF- $\alpha$  szintek csökkentése szempontjából a PRE + ISO és a POST + ISO, és különösen a PRE + ISO + POST csoportokban (44b ábra).



(a)



(b)

**44. ábra: A 3 hetes úszó testedzés hatása a herék TNF- $\alpha$  és IL-6 koncentrációjára.**

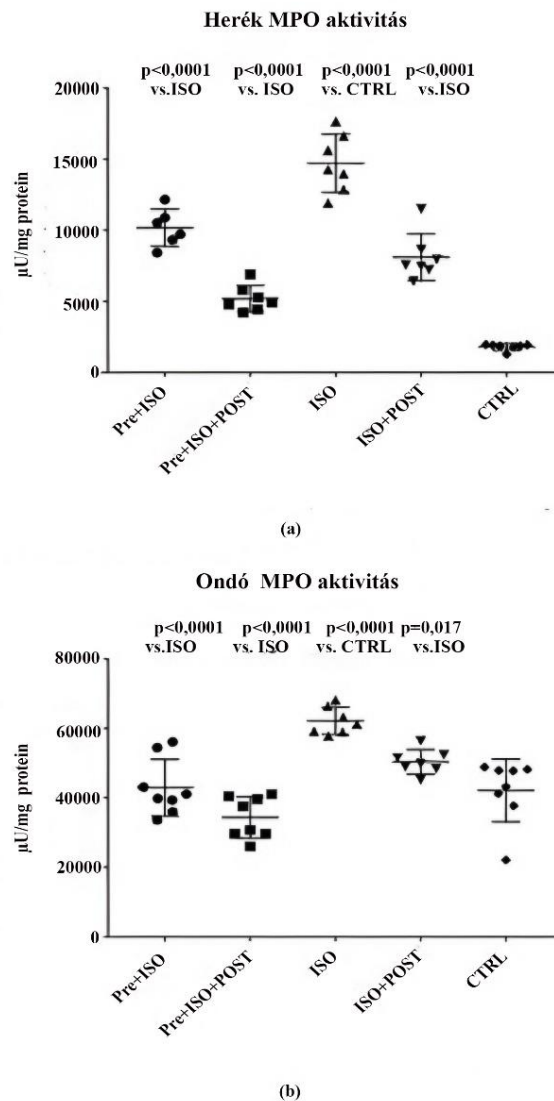
(a): Az ISO-kezelés és a testedzés hatása a herék IL-6 koncentrációjára, ng/mg fehérjében kifejezve.

(b): Az ISO-kezelés és a testedzés hatása a herék TNF- $\alpha$  koncentrációjára, ng/mg fehérjében kifejezve.

Az eredmények átlag  $\pm$  S.D. értékben vannak kifejezve,  $n = 7$ /csoport, egyirányú ANOVA, Tukey-féle poszt-teszt. A kezelési csoportok közötti szignifikáns különbségeket pontos p-értékekkel mutatjuk be. PRE = úszás előtti, ISO = izoproterenol injekció, POST = úszás utáni, CTRL = kontroll csoport, TNF- $\alpha$  = tumor nekrozis faktor-alfa, IL-6 = interleukin-6.

**A 3 hetes úszó testedzés hatása a herék és az ondó MPO aktivitására**

Az ondóban és a herében a gyulladáscsökkentő citokin szintekben észlelt változásokhoz hasonlóan az MPO aktivitás is szignifikánsan magasabb volt az ISO – val kezelt nem úszó állatokban, mint a CTRL patkányokban. Ismét kiderült, hogy a herékkel és az ejakulátummal kapcsolatos gyulladáscsökkentő folyamatokat a rendszeres fizikai aktivitás enyhíti: a PRE+ISO és POST+ISO csoportokban az MPO aktivitás szignifikáns csökkenése volt kimutatható az ISO és CTRL csoportokhoz képest ( $p < 0,0001$  mindkét összehasonlításnál). Továbbá a kezelés előtti és utáni úszás együttesen váltotta ki az MPO-aktivitás legnagyobb mértékű csökkenését az ISO csoporthoz képest ( $p < 0,0001$ ). Az eredményeket a 45. ábra szemlélteti.



**45. ábra: A 3 hetes úszó testedzés hatása a herék és az ondó MPO aktivitására.**

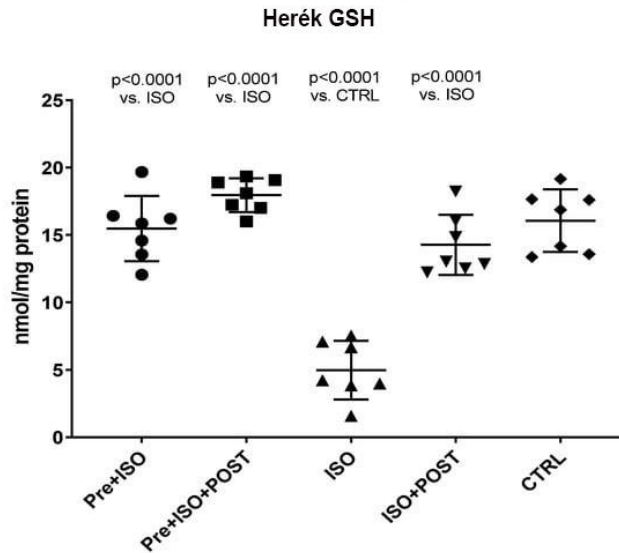
a): Az ISO-kezelés és az úszás hatása a herék MPO enzim aktivitására (kifejezve:  $\mu\text{U}/\text{mg}$  fehérje).

(b): Az ISO-kezelés és az úszó edzés hatása a MPO enzim aktivitására a spermában,  $\mu\text{U}/\text{mg}$  fehérje mennyiségben kifejezve. Az eredmények  $\text{átlag} \pm \text{S.D.}$  értékben vannak megadva,  $n = 6-8/\text{csoport}$ , egyirányú ANOVA, Tukey-féle poszt-teszt. A kezelési csoportok közötti szignifikáns különbségeket pontos p-értékekkel mutatjuk be. PRE = úszás előtti, ISO = izoproterenol injekció, POST = úszás utáni, CTRL = kontroll csoport, MPO = mieloperoxidáz enzim.

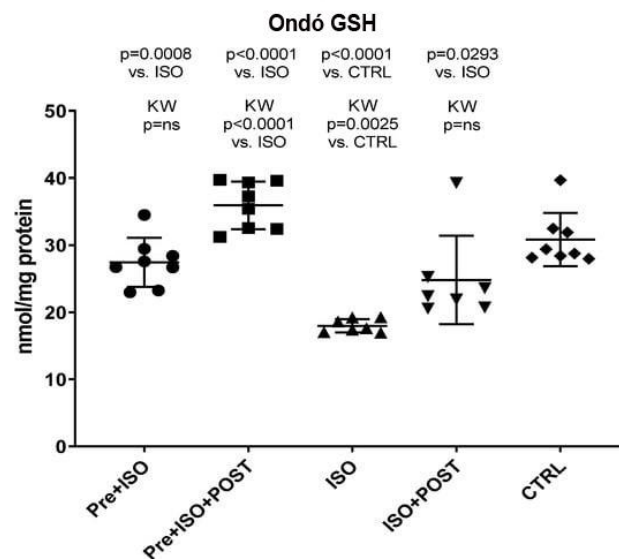
**A 3 hetes úszó testedzés hatása a herék és az ondó a GSH+GSSG tartalomra**

A CTRL állatokhoz képest a GSH szintje szignifikánsan csökkent mind az ondóban, mind a herében ( $p < 0,0001$ ); azonban az ISO-kezelés előtt vagy után végzett rendszeres úszás szignifikáns javulást idézett elő a herék és az ejakulátum antioxidáns státuszában. Ismét a

kezelés előtti és utáni kombinált edzés eredményezte a GSH-értékek legnagyobb javulását: a változások szignifikánsak voltak mind a CTRL-, mind az ISO-csoporthoz képest ( $p < 0,0001$  mindkét összehasonlításnál). Az adatokat a 46a ábra a herékre és a 46b. ábra az ejakulátumra vonatkozóan mutatja be.



(a)



(b)

**46. ábra: A 3 hetes úszó testedzés hatása a herék és az ondó a GSH+GSSG tartalomra**

a): Az izoproterenol-kezelés és a testedzés hatása a redukált/oxidált glutation tartalom herékbeli arányára, nmol/mg fehérjében kifejezve.

(b): Az ISO-kezelés és a testedzés hatása a redukált/oxidált glutation tartalom arányára, nmol/mg fehérjében kifejezve. Az eredmények átlag  $\pm$  S.D.-ben vannak kifejezve,  $n = 7-8$ /csoport, egyirányú ANOVA, Tukey-féle poszt-testt. A kezelési csoportok közötti szignifikáns különbségeket pontos p-értékekkel mutatjuk be. PRE = úzás előtti, ISO = izoproterenol injekció, POST = úzás utáni, CTRL = kontroll csoport, GSH = teljes glutation.



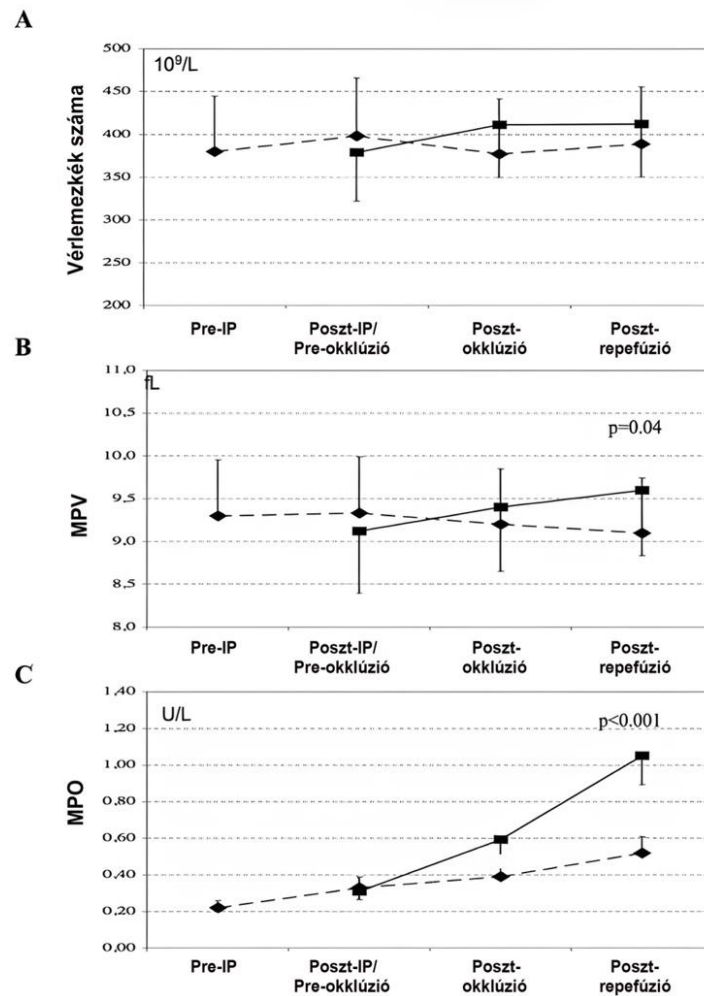
## 9. célkitűzés eredményei

### **Az iszkémiás prekondicionálás hatása az infarktusz terület nagyságára malac modellben**

Az infarktusz terület mérete szignifikánsan csökkent az IP-csoportban az MI-csoporthoz képest ( $31,8 \pm 4,6$  vs.  $40,9 \pm 6,1\%$   $p=0,001$ ); ennek megfelelően a globális EF magasabb értékeit figyeltük meg az IP-csoportban ( $35,8 \pm 6,2$  vs.  $29,1 \pm 4,1\%$ ,  $p=0,02$ ). Ezenkívül az IP alacsonyabb szintű mioglobin felszabadulást eredményezett ( $1218 \pm 622$  vs.  $2590 \pm 652$  ng/ml az IP vs. MI csoportban  $p=0,011$ ). A többi laboratóriumi paraméter hasonló volt a csoportokban.

### **Az iszkémiás prekondicionálás hatása a vérlemezke aktiválás paramétereire**

A vérlemezkeszám enyhe növekedését figyeltük meg az MI-csoportban. Az átlagos vérlemezke térfogat (MPV) ( $9,6 \pm 1,0$  vs.  $9,1 \pm 0,6$  fl,  $p=0,040$ ), a trombocita nagy sejtarány (P-LCR) ( $25,4 \pm 8,4\%$  vs.  $16,4 \pm 3,0\%$ ,  $p=0,02$ ) és a trombocita megoszlási szélesség (PDW) ( $11,6 \pm 2,1$  vs.  $1,4$  fl.  $p=0,039$ ) szignifikánsan emelkedett a csoport MI-ban a végső reperfüziót követően. Az MPO plazmaszintje szignifikánsan magasabb volt az MI-csoportban a reperfüzió után ( $0,52 \pm 0,19$  vs.  $1,05 \pm 0,24$  U/L,  $p < 0,001$ ) (47. ábra).



**47. ábra: Az iszkémiás prekondicionálás hatása a vérlemezke aktiválás paramétereire.**

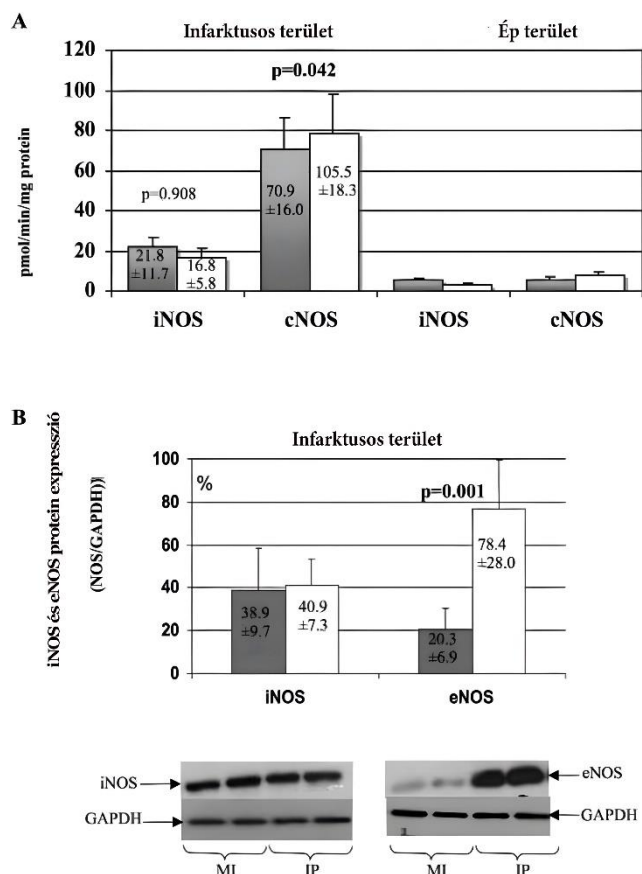
A: A vérlemezkék száma

B: Átlagos vérlemezke térfogat (MPV)

C: Mieloperoxidáz (MPO) iszkémia/reperfúziós sertésekben (MI-csoport, folytonos vonal) és iszkémiás prekondicionált állatokban (IP-csoport, szaggatott vonal).

### Az iszkémiás prekondicionálás hatása a NOS enzimek aktivitására és expressziójára

Az IP nem befolyásolta a szívizomszövet iNOS aktivitását és expresszióját. Ezzel szemben szignifikánsan magasabb cNOS aktivitást és eNOS-expressziót figyeltek meg az IP-csoportban, mint az MI-csoportban (48. ábra).



**48. ábra: Az iszkémiás prekondicionálás szövetek NOS aktivitására és expressziójára.**

A: Az iNOS és a eNOS szöveti aktivitása az infarktusz és normál területen

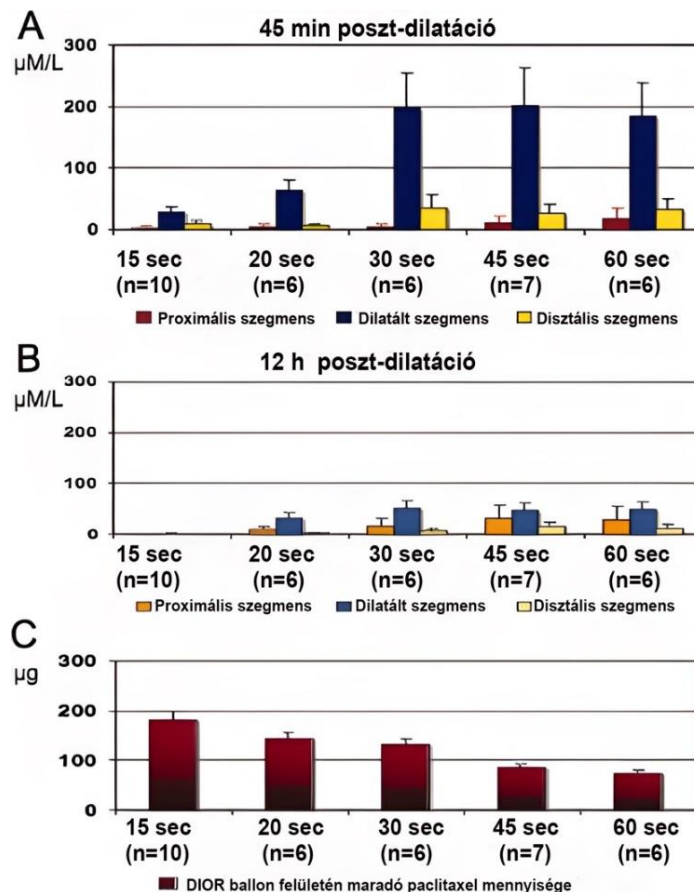
B: Szövet iNOS és eNOS expressziója az infarktusz területen sertésekben.

Az iNOS és az eNOS expresszióját gliceraldehyd-3-foszfát dehidrogenáz (GAPDH) expresszióra normalizáltuk iszkémia/reperfúziót követően (MI csoport, sötét oszlop), valamint iszkémiás prekondicionálásban szenvedő állatokban (IP csoport, világos oszlop).

## 10. célkitűzés eredményei

### A paclitaxel szöveti koncentrációja a DEB alkalmazást követően malac modellben

A paclitaxel koncentrációja az artériás szövetben 45 perccel és 12 órával a tágulás után a ballon felfúvódási idejének növekedésével (15, 20, 30 és 45 mp) arányosan nőtt, és 30 másodpercnél elérte a platót, 60 másodperc felfúvási idő után nem növekedett tovább (49. ábra).



#### 49. ábra: Felfújási időtől függő szöveti és ballonfelületi paclitaxel koncentrációk

A: A koszorúér szövet paclitaxel koncentrációi a dilatált szegmensekben, valamint a proximális és a disztális referencia szegmensekben 45 perccel 15, 20, 30, 45 és 60 másodperces ballonfelfújások után.

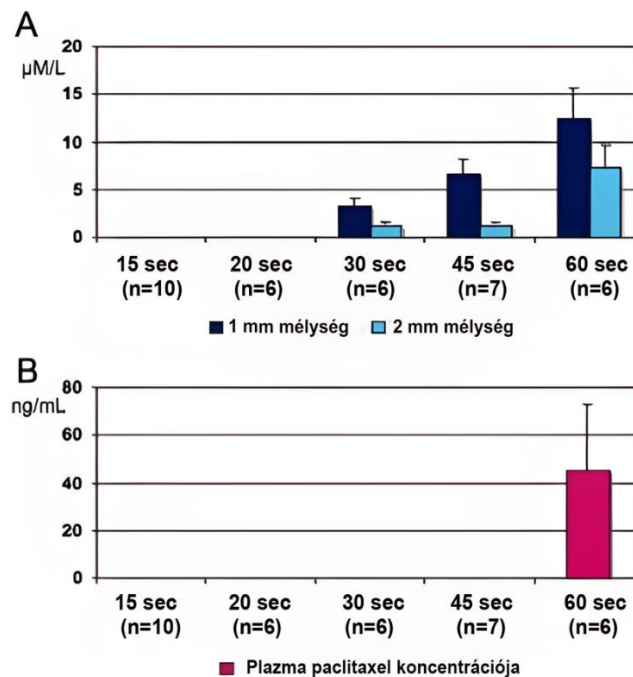
B: A koszorúér szövet paclitaxel koncentrációi a dilatált szegmensekben, valamint a proximális és disztális referencia szegmensekben 12 órával a ballon 15, 20, 30, 45 és 60 másodperces felfújása után.

C: A ballon felületén maradó paclitaxel mennyisége 15, 20, 30, 45 és 60 másodperces ballonfelfújások után.

A paramétereket átlag±standard deviációban fejeztük ki. A folytonos változókat a kétoldalú Student-féle t-próbával hasonlítottuk össze. A <0,05 P értékeket tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai elemzéseket az SPSS for Macintosh 17-es verziójával végeztük.

A mért artériás szöveti paclitaxel koncentrációk  $29 \pm 3$  µM/L,  $52 \pm 6$  µM/L,  $196 \pm 44$  µM/L,  $202 \pm 36$  µM/L és  $184 \pm 59$  µM/L voltak 15, 20, 30, 45 és 60 perccel az artéria gyógyszerrel való érintkezése után 60 másodperces felfújással. A paclitaxel koncentrációkat a proximális és disztális referencia szegmensekben is kimutattuk. A ballon felfújási idejével arányosan, fokozatosan csökken a maradék paclitaxel mennyisége a ballon felületén: 15 ( $182 \pm 12$  µg), 20 ( $144 \pm 10$  µg), 30 ( $131 \pm 12$  µg), 45 ( $85 \pm 4$  µg) és 60 ( $73 \pm 6$  µg) mp, 75±7 és 81±6%-os gyógyszer felszabadulás mellett a ballonfelületről 30, illetve 45 másodperces ballonfelfújás után. Az

artériás szövet paclitaxel koncentrációja  $1\pm 0,1$   $\mu\text{M/L}$ -re,  $31\pm 3$   $\mu\text{M/L}$ -re,  $50\pm 8$   $\mu\text{M/L}$ -re,  $47\pm 9$   $\mu\text{M/L}$ -re és  $48\pm 7$   $\mu\text{M/L}$ -re csökkent 12 órával a tágítás után a ballon felfújási idejének növelésével. Az artériák alatti szövetek a tágulás után 45 perccel 1 és 2 mm-es függőleges mélységben növekvő mennyiségben tartalmaztak paclitaxelt 60 másodpercig, a maximális paclitaxel koncentráció  $12,4\pm 3,2$  és  $7,3\pm 1,9$   $\mu\text{M}$  volt, 3 mm-es mélységben pedig paclitaxel nem volt kimutatható (50. ábra)



**50. ábra: Felfújási időtől függő szöveti és plazma paclitaxel koncentráció.**

A: A paclitaxel függőleges behatolása 1 és 2 mm mélységben a ballon felfújási idejétől függően.

B: Plazma paclitaxel koncentrációja 5 perccel a ballon felfújása után. Paclitaxel csak 60 mp ballonfelfújási idő esetében mérhető. A tágulás után 10 perccel paclitaxel nem mérhető.

A paclitaxel koncentrációja plazmában (85,8 ng/ml-ig; átlag  $45 \pm 28$  ng/ml) csak a ballon 60 másodperces felfújási ideje után volt kimutatható, 5 perccel az expozíció után. 10 perccel a DIOR használata után nem lehetett paclitaxelt kimutatni a plazmában, még 60 másodperces ballon felfújási idő után sem.

A paramétereket átlag $\pm$ standard deviációban fejeztük ki. A folytonos változókat a kétoldali Student-féle t-próbával hasonlítottuk össze. A  $<0,05$  P értékeket tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai elemzéseket az SPSS for Macintosh 17-es verziójával végeztük.

Két héttel a sérülés után a hisztopatológiai elemzések hasonló fibrin pontszámot és sérülési pontszámot mutattak ki a csoportokban. A gyulladás pontszám valamivel magasabb volt a hagyományos ballonos csoportban, anélkül, hogy szignifikáns különbség lett volna a csoportok között. Egyik csoportban sem találtunk óriássejteket vagy granulomatózus reakciót. Az endothelizáció mindkét csoportban teljes volt.

	<b>DIOR ballon (n = 6)</b>	<b>Hagyományos ballon (n = 6)</b>	<b>P érték</b>
<b>Hisztopatológiai paraméter</b>			
Sérülési pontszám	1.00 ± 0.89	0.83 ± 0.75	0.734
Fibrin pontszám	0.50 ± 0.55	0.33 ± 0.52	0.599
Gyulladás pontszám	0.17 ± 0.41	0.50 ± 0.84	0.401
Endotelizáció tökéletessége	6/6 (100%)	6/6 (100%)	1.0
<b>Hisztomorfometrikus paraméter</b>			
Lumen terület (mm <sup>2</sup> )	1.20 ± 0.27	0.59 ± 0.22	<0.001
Neointimális terület (mm <sup>2</sup> )	0.19 ± 0.04	0.70 ± 0.66	0.045
Belső rugalmas lamina terület (mm <sup>2</sup> )	1.39 ± 0.26	1.28 ± 0.72	0.366
Media terület (mm <sup>2</sup> )	1.14 ± 0.35	1.10 ± 0.59	0.443
Külső rugalmas lamina terület (mm <sup>2</sup> )	2.50 ± 0.55	2.38 ± 1.24	0.417
% Terület stenosis (%)	14.44 ± 3.80	44.81 ± 22.93	0.005
Maximális neointimális vastagság (mm)	0.13 ± 0.06	0.29 ± 0.19	0.039
Érátépülés index	0.86 ± 0.14	0.86 ± 0.16	0.977

A hisztomorfometria szignifikánsan kisebb neointimális hiperpláziát és neointimális vastagságot mutatott a DIOR DEB csoportban a hagyományos ballonos csoporthoz képest. Következésképpen, a koszorúerekben a lumen területe megnőtt, és nagyobb volt a DIOR DEB-ban a hagyományos ballonhoz képest. Egyik csoportban sem találtunk releváns érátépülést.

## Diszkusszió

### *A HO enzimrendszer és a nemi dimorfizmus a kardiovaszkuláris rendszerben*

A kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás nemekkel kapcsolatos különbségére számos hipotézist állítottak már fel, hangsúlyozva többek között a hormonális különbségeket, az eltérő lipidprofil, a szívizom és az érrendszer teljesítményének nemi különbségeit (Brown, Anthony et al. 2001, Roeters van Lennep, Westerveld et al. 2002, Rossouw 2002). Az ösztrogént általában a CVDs-el szembeni védőfaktorának tekintik, ami elsősorban azokon az epidemiológiai adatokon alapul, amelyek szerint a nők körében a koszorúér betegségek előfordulása alacsonyabb, mint a férfi populációban és ez a különbség a menopauzában csökken (Wittnich, Tan et al. 2013). Az ösztrogén vaszkuláris hatásainak egy részét az ösztrogén receptoron keresztül fejt ki, míg másokat ettől független utakon. A HO enzimrendszer fontos szerepet játszhat az ösztrogénnel összefüggő kardioprotekcióban. Az általa termelt szén-monoxid fiziológiás szerepet tölt be az érrendszeri tónus szabályozásában, amelyet a cGMP-szignálút vonal és a kalcium aktivált káliumcsatornák közvetítenek (Al-Owais, Scragg et al. 2012). Vizsgálták már a HO-1 és HO-2 expresszióját a vesében, a szívben és az érrendszerben normál körülmények között, valamint az oxidatív stresszre adott válaszreakció tekintetében. Stressz esetén a HO-1 mRNS expressziója látványosan nő. Oxidatív stressz során a szívben a HO-1 fehérje különösen magas szinten fejeződik ki az atrioventrikuláris csomóban (Chang, Garcia et al. 2003) és a szívizomsejtekben (Chapman, Otterbein et al. 2001), ahol nyugalmi körülmények között a HO-1 fehérje minimális mennyiségben van jelen. Immunfestési technikák alkalmazásával a HO-2 széleskörű expresszióját nemcsak az érfalban, (artériás és vénás endotélsejtek, érrendszeri simaizomsejtek) hanem a kötőszöveti elemekben (fibrociták/fibroblasztok és fibroblaszt-szerű sejtek) is kimutatták. Mivel a HO enzimek fokozott expressziója javítja a hemodinamikai paramétereket, így szerepe lehet az ateroszklerózis megelőzésében, valamint a vérnyomás szabályozásában (Ishizaka, Aizawa et al. 2000). A keringő ösztradiol szintje proösztrozus fázisú nőstény patkányokban, a HO enzimrendszer emelkedett expresszióját és aktivitását mutatja a hím patkányokhoz képest (Marcantoni, Di Francesco et al. 2012).

**Vizsgálatainkban a hím állatokhoz képest a HO enzimrendszer emelkedett expresszióját és aktivitását mutattuk ki nőstény patkányokban. Elsőként vizsgáltuk a HO aktivitását szívben és ennek következményeit számos vazoreaktív funkcionális tesztben a nemi dimorfizmus tekintetében. Eredményeink szerint a magasabb HO aktivitás nőstényekben**

**alacsonyabb vérnyomást, kisebb fokú indukált aorta-összehúzódást, csökkentebb ST-depressziót, valamint mérsékeltebb vazopresszin által kiváltott vérnyomás-emelkedést és szívperfúzió csökkenést okozott. Ezek a HO enzimrendszer működésében kimutatott nemi különbségek szerepet játszhatnak a női nemben megfigyelhető csökkentebb kardiovaszkuláris kockázatban (Posa, Kupai et al. 2013).**

Kísérleteinkben is feltételezhetően a HO fokozottabb expressziója és aktivitása a szívben és a hasi aortában nagyobb mennyiségű szén-monoxid keletkezését eredményezi. Bár a szén-monoxidot hagyományosan toxikus molekulának tekintik, a legújabb bizonyítékok azt mutatják, hogy ez a gáz pleiotróp homeosztatis hatást fejt ki. Elősegíti a vazorelaxációt és gátolja az érrendszeri simaizomsejtek proliferációját, az apoptózist, a gyulladást, a vérlemezkék aggregációját, a mikrovaskuláris trombózist, a citokin termelést és az oxidatív stresszt. Endogén sejtes hírvivő anyagként azonosítják és a vizsgálatok a szén-monoxid fontos szerepére utalnak hemodinamikai szabályozás tekintetében (Verma, Hirsch et al. 1993). Kimutatták, hogy az endogén módon termelt szén-monoxid egy jelzőmolekula (Kaczorowski and Zuckerbraun 2007) és a GC aktivátora, amely a cGMP előállításáért felelős az érszövetben (Abdel Aziz, Mostafa et al. 2009). Ariyoshi és munkatársai (Ariyoshi, Tsuboi et al. 1981) az életkor hatásait és a szexuális dimorfizmust vizsgálva a patkánymáj mikroszomális HO aktivitás tekintetében, megfigyelték, hogy az enzimaktivitás magasabb a nőstény állatokban. A HO gátolja az adhéziós molekulák expresszióját és megakadályozza a későbbi leukocita-endotélsejt interakciókat. Továbbá védi a mitokondriális funkciót és megakadályozza az oxidatív stresszt. **Kísérleteinkben elsőként alkalmaztunk HO enzim-inhibítort annak elemzésére, hogy az emelkedett HO aktivitás gátlása nőstényekben hogyan befolyásolja a HO-zal kiváltott kardioprotekcióra utaló megfigyeléseket szexuális dimorfizmus és ösztrogén moduláció tekintetében. Eredményeink arra utalnak, hogy a HO aktivitás specifikus gátlása megakadályozza a kardioprotekcióra utaló jelenségek kialakulását pre-menopauzában lévő nőstényekben, illetve súlyosbítja a hímekben tapasztalt vazopresszinre adott szívperfúziót, vérnyomásválaszt, aortakontrakciót és súlyosbítja az ST depresszió mértékét (Posa, Kupai et al. 2013).**

#### *Az endogén ösztrogén hiány és a HO enzimrendszer közvetítette gyulladási folyamatok*

A menopauzában lévő nők morbiditási és mortalitási rátáival foglalkozó kiterjedt epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy esetükben a kardiovaszkuláris mortalitás jelentősen megnőtt a fertilis nőkhöz képest. A menopauza után ugyanis a nők elveszítik azt a



relatív védelmet, amelyet korábban a férfiakkal szemben élveztek (Brown, Anthony et al. 2001, Posa, Kupai et al. 2013). Több tényező, így a lipoproteinek plazma koncentrációjának kedvező változása, valamint a simaizomsejtek migrációjának és proliferációjának gátlása is hozzájárulhat az ösztrogének kardioprotektív hatásához (Lee, Cheng et al. 2005). Az endogén és exogén ösztrogének mind *in vitro* (Dubey, Tyurina et al. 1999), mind *ex vivo* (Wassmann, Baumer et al. 2001) antioxidáns potenciállal rendelkeznek. Hiánya a szervezet homeosztatisz környezetének megváltozásához vezet, valamint egyensúlyzavart okoz a fokozott ROS termelés és a nem megfelelő antioxidáns védelmi mechanizmusok között. Az ösztrogén ezen keresztül a ROS közvetítette gyulladási mechanizmusok jól ismert szabályozója is. Ösztrogén hiányában kimutatták, hogy megemelkedik a TNF- $\alpha$  szint, ami káros hatással van az érrendszerre. A megnövekedett TNF- $\alpha$  szint ugyanis az érrendszert is érintő gyulladást kaszkádot indít el, amely visszafordítható exogén ösztrogén alkalmazásával, illetve TNF- $\alpha$  inhibitor vagy antioxidánsok segítségével (Arenas, Armstrong et al. 2005). Hamilton és munkatársai kísérleteikben kimutatták, hogy az ovariectomia a gyulladást válaszban részt vevő gének fokozott expresszióját okozza. Ezen kívül növeli az IL-6 receptor, a TNF- $\alpha$ , a komplement 8, valamint a SOCS2 és SOCS3 expresszióját (Hamilton, Lin et al. 2008). A gyulladás és az oxidatív stressz pedig összefüggésbe hozható az érrelmeszesedéssel és a CVDs-el (Celik, Koc et al. 2012). Ismert az is, hogy a HO enzimrendszer fokozott aktivitása csökkenti a gyulladást állapotot, és ily módon szerepet játszhat a kardiovaszkuláris prevencióban. HO-1 KO egerekben például a HO-1 hiánya a pro-inflammatorikus citokinek fokozott termeléséhez vezet (Marcantoni, Di Francesco et al. 2012), mindemellett a HO-1 up-reguláció sikeresen lassítja a magas vérnyomás és a szívinfarktusz okozta apoptotikus folyamatokat (Chen, Li et al. 2013).

**A HO aktivitás ösztrogénszinttel összefüggő változását, valamint ennek hatásait a gyulladást paraméterekre mi vizsgáltuk elsőként. Eredményeink azt mutatják, hogy az ösztrogén hiánya csökkenti HO aktivitást és expressziót, ezzel együtt növeli az IL-6, TNF- $\alpha$  szintjét, valamint az MPO aktivitást és csökkenti a szívizom perfúzióját. A HO enzimgátló adása mellett, mindezen negatív hatások felerősödtek. Kimutattuk, hogy a HO-1/HO-2 expressziójának és a HO-rendszer aktivitásának csökkenése hozzájárul a szív iszkémiával szembeni fokozott érzékenységéhez. Mindezek alapján valószínűsíthető, hogy az ösztrogénhiány kardiovaszkuláris kockázatot növelő hatásait részben a csökkent HO aktivitás közvetíti (Posa, Szabo et al. 2015). A keringő ösztrodiolszint csökkenése és az öregedéssel járó egyéb folyamatok következtében a pre-menopauzában megfigyelhető**

**kardiális védelem menopauzában csökken. A HO aktivitás életkorral összefüggő változását korábban nem vizsgálták. Eredményeink azt mutatják, hogy az idős patkányok HO aktivitása a fiatalabb, ösztrogénhiányos állatokhoz hasonló mértékben csökken. Növekszik az IL-6, TNF- $\alpha$  szint, az MPO aktivitás és csökken a szívizom perfúzió mértéke. Mindezen elváltozás tovább súlyosbodik, ha az idős patkányok HO enzimgátló kezelésben részesülnek. Nem kizárt, hogy az öregedéssel járó fokozott kardiovaszkuláris kockázatban a HO rendszer csökkenő aktivitása is szerepet játszik (Posa, Szabo et al. 2015).**

### *A testmozgás kardioprotektív szerepe és a MMP2*

A rendszeres testmozgás a metabolikus állapot javulását, valamint az endogén védekező rendszer módosulását eredményezheti. A szekunder prevenció szempontjából a kórosan megemelkedett szérumban MMP-2 aktivitás is befolyásolható, csökkenthető testedzéssel. Több tanulmány közölt adatokat MMP-2 aktivitásról, különböző edzésmodelleket alkalmazva vázizomzatban (Rullman, Norrbom et al. 2009) és szívszövetben egyaránt (Bellafiore, Battaglia et al. 2013). Humán vizsgálatok kimutatták, hogy a testmozgás befolyásolhatja a szérumban MMP-ek szintjét, valamint, hogy koronária elzáródás esetén, az MMP-2 és az MMP-9 emelkedése a fokozott gyulladással korrelál (Nascimento Dda, Durigan Rde et al. 2015). A MMP-ek csökkenése a metalloproteinázok szöveti inhibitorainak (TIMP) megemelkedett expressziójával, a proteázok fokozott lebontásával és a pro-inflammatorikus citokin TNF- $\alpha$  csökkenésével hozható összefüggésbe (Niessner, Richter et al. 2006). A gyulladással kapcsolatos biomarkerek illetve a ROS szintjének csökkenése közvetíti a testmozgás szérumban MMP-2 és MMP-9 szintekre gyakorolt gátló hatását (Kwak 2013). Lucotti és munkatársai az aerob testmozgás hatásait vizsgálva megállapították, hogy a mozgásprogram szérumban TNF- $\alpha$  és a MMP-2 szintjének mintegy 20%-os csökkenését okozta (Lucotti, Monti et al. 2011). Így a keringő MMP koncentrációk változásai jól tükrözhetik a testmozgás gyulladással kapcsolatos markerekre gyakorolt hatását. A szérumban MMP-2 szintjének csökkenése hozzájárulhat a testmozgás többszörös adaptációs mechanizmusaihoz. A MMP-2 kórjelző szerepe koronária betegségekben válik klinikai jelentőségűvé. Cheung és munkatársai számoltak be először arról, hogy a MMP-2 kimutatható a perfundált patkányszívok koronáriás kiáramlásába. A MMP-2 felszabadulása a reperfüzió első és ötödik percében tetőzik és az iszkémia időtartamának növekedésével fokozódik (Cheung, Sawicki et al. 2000). Hasonlóképpen, egy korábbi tanulmányban Lalu és munkatársai az I/R hatását vizsgálták a MMP-2 zselatinolitikus

aktivitására szívkamrákban és a perifériákban. A MMP-2 zselatinolitikus aktivitását az I/R előtt és után is kimutatták, és azt találták, hogy a MMP-2 felszabadulása a koronárián átáramló folyadékba nagyobb volt I/R után. Ismert, hogy a reperfüzió első perceiben a ROS növekedése következik be, amely meghatározza a reperfüziós sérülés súlyosságát (Lalu, Csonka et al. 2002). A MMP-2 fokozott aktivitása a perifériákba hozzájárul az endotélréteg felbomlásához, ami növeli az érpermeabilitást és koszorúér betegséghez, valamint kiterjedt szívinfarktushoz vezet (Gielen, Schuler et al. 2010). Az infarktus méretének csökkenése pedig a szív funkcionális javulásával jár (Juhász, Der et al. 2004, Juhász, Der et al. 2007, Juhász, Varga et al. 2011, Juhász, Kertész et al. 2013, Kertész, Bombicz et al. 2013) állatmodellekben. Az edzett szívekben a nekrotikus terület kiterjedése több mint 50% -kal csökken. A fizikai aktivitás módja is fontos lehet. Doustar és munkatársai például azt találták, hogy a 4 hetes rezisztencia edzés nem védi a szívet az I/R sérülésekkel szemben (Doustar, Soufi et al. 2012). Az eredmények közötti deviancia a módszertani különbségekből, az edzés típusából és időtartamából adódhatott. Más kutatócsoportok kimutatták, hogy 3-4 hetes futás fiziológiás hipertrófiát idéz elő, ami a szív- és érrendszer kedvező adaptív válaszát váltja ki (Konhilas, Maass et al. 2004, Wang, Wisloff et al. 2010). Az általunk alkalmazott 6 hetes edzésprotokoll elegendő időt biztosított ehhez az adaptációhoz. A nyugalmi bradikardia tekinthető a testmozgáshoz való kardiovaszkuláris alkalmazkodás jelének (Medeiros, Oliveira et al. 2004, Harthmann, De Angelis et al. 2007). A szérumban MMP-2 és a kísérletes infarktus mérete közötti kapcsolatot számos különböző bizonyíték támasztja alá (Giricz, Lalu et al. 2006, D'Annunzio, Donato et al. 2009, Donato, D'Annunzio et al. 2010). Edzés során a megnövekedett véráramlás és a nyírófeszültség fokozza az endotélfüggő értágulatot az eNOS up-regulációján keresztül (Gielen, Schuler et al. 2010). A nitrogén-monoxidot, különösen az eNOS-ból származót kapcsolatba hozták a testmozgás által nyújtott kardioprotekcióval (Thorp, Haist et al. 2007). Az általa kiváltott fokozott artériás tágulás javítja a szívizom oxigénellátását (Hambrecht, Fiehn et al. 1998) és további endotélfüggő, iszkémiás eseményeket megelőző funkciókra hathat. Az edzés által indukált nitrogén-monoxid a HO enzimrendszer potenciális induktora lehet. Számos kutatás bizonyította a HO enzimrendszer jótékony szerepét a kardiovaszkuláris rendszerben (Haines, Lekli et al. 2012, Posa, Kupai et al. 2013, Czompa, Gyongyosi et al. 2014). Sun és munkatársai megállapították, hogy az edzés által kiváltott érrendszeri HO emelkedés és vazodilatáció a HO rendszer közvetlen részvételét bizonyítja a kardiovaszkuláris adaptációban (Sun, Zhong et al. 2008). Egy diétával indukált elhízott egérmodellben Hafstad és munkatársai kimutatták, hogy a bal kamra funkcióját a mérsékelt intenzitású edzés normalizálta. Igazolták,

hogy ezek az eredmények a szívizom megváltozott szubsztrát hasznosításával és a mitokondriális kapacitás javulásával, valamint az oxidatív stressz, a fibrózis és az intracelluláris MMP-2 tartalom csökkenésével jártak együtt (Hafstad, Lund et al. 2013).

**Eredményeink szerint a 6 hetes önkéntes testmozgás kardioprotektív hatású és csökkenti a keringő MMP-2 aktivitását. Továbbá csökkentette a kísérletes angina modellben az ST-szegmens depresszió mértékét, így a szív iszkémiára való érzékenységet. A megfigyelés klinikai relevanciájára utal, hogy az ST-szegmens elemzése a terheléses tesztet követő normalizációs periódusban prognosztikai értékű lehet (Lanza, Mustilli et al. 2004). A Langendorff szív perfúziós modellünkben az AVP által provokált perfúziócsökkenés mértéke jelentősen kisebb mértékű volt az edzőcsoportban. Mindemellett a kísérletes infarktus kiterjedése is szignifikánsan redukálódott az edzést követően. Ezek a fokozott fizikai aktivitással összefüggő kardioprotekcióra utaló hatások együtt jártak az iszkémia-reperfúziót követően tapasztalt jelentősen csökkentebb szíveredetű MMP-2 aktivitással. Vizsgálatainkban elsőként mutattuk ki, hogy a hosszabb idejű mérsékelt intenzitású aerob jellegű testmozgás kardioprotektív szerepében az MMP-2 aktivitás csökkenése is szerepet játszhat. Az MMP-2 csökkenést nem csak a szisztémás keringésben, hanem a provokált szívizom hipoxiát követő akut fázisban a szívben is leírtuk (Posa, Szabo et al. 2015). További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy a MMP-2 aktivitás meghatározó kóroki szerepet játszik a szívizom sérülések súlyosbodásában vagy, hogy a ROS, gyulladásoz paraméterek és egyéb komplex anyagcsere-változások egyik fontos biológiai jelzője-e. Vizsgálatainkban megmértük az AVP által kiváltott aortagyűrű összehúzódást és a bazális vérnyomást is. A 2,0 µg/ml AVP dózis korábban a leghatékonyabbnak bizonyult a nemi különbségek kimutatására, ezért jelen vizsgálatban ezt a kezelést alkalmaztuk (Posa, Kupai et al. 2013). Az alapvérnyomásban, valamint az aorta kontrakciójában nem észleltünk különbséget kontroll és edző állatok között. Eredményeink összességében kedvező kardiovaszkuláris adaptációt mutattak az önkéntes edzést követően. A mi kísérleti elrendezésünkben olyan futó edzésmodellt használtunk, amelyben az állatok stresszmentes környezetben maguk választhatták meg a testmozgás idejét, időtartamát és intenzitását (Posa, Szabo et al. 2015).**

Egy másik vizsgálatban Roque és munkatársai normotenzív patkányoknál mérték a hemodinamikai paramétereket úszástréning után és szintén nem találtak vérnyomásváltozást a testmozgást követően (Roque, Soci et al. 2011). Más vizsgálatok egyértelműen kimutatták, hogy a hipertóniás patkányok és a metabolikus szindrómában szenvedő állatok vérnyomása

magasabb volt, mint a normotenzív rágszálóké, amelyeknél az aerob testmozgás nem okozott változást a vérnyomásban (Leguisamo, Lehnen et al. 2012, Caponi, Lehnen et al. 2013).

***A testmozgás hatása a HO enzimrendszerre magas triglicerid tartalmú diétán tartott ösztrogén-hiányos állatmodellben***

A menopauzában lévő nők egyes csoportjainak túlsúlya és elhízása is jelentős közegészségügyi probléma. A túlzott zsírfelhalmozódás előre jelzi az anyagcsere zavarokat, így a fokozódó inzulinrezisztenciát, diszlipidémiát és a nem alkoholos zsírmájbetegséget (Posa, Szabo et al. 2015). Számos tanulmány kimutatta, hogy a túltápláltság és az elhízás növeli a ROS szintjét (Kruger, Peterson et al. 2006, Nicolai, Li et al. 2009). Abraham és Kappas vizsgálták a HO enzimrendszer változásait elhízás és cukorbetegség során. Az elhízás összefüggésben áll az inzulinrezisztenciával és a magas vércukorszinttel, ami a HO aktivitás csökkenése következtében növelheti a sejt hem szintjét (Abraham and Kappas 2008). A hem metabolizmusának ez a zavara befolyásolja a HO metabolitok a szén-monoxid és bilirubin protektív hatásait. Ezzel szemben a HO-1 indukció csökkenti a zsírszövet térfogatát és javítja a kardiometabolikus kockázati tényezőket. Abraham és munkatársai azt találták, hogy a HO-1 fokozott up-regulációja az adiponektin szintjének növekedésével összefüggésben csökkentette a szív működési zavarok gyakoriságát zsírdúsán táplált spontán hipertóniás patkányokban (SHR) (Abraham, Rezzani et al. 2004, Vanella, Kim et al. 2010). Hasonlóképpen, Ren és munkatársai a közepes intenzitású úszás hatását vizsgálták a HO expressziójára és aktivitására spontán hipertenzív patkányokban. Megállapították, hogy 9 hét edzés jelentősen megnövelte a HO-1 aktivitását és expresszióját az aortában és a szív szövetben (Ren, Qi et al. 2016). Mindezek mellett, korábban nem végeztek kísérleteket, amelyekben az ösztrogénhiány, fizikai aktivitás, testsúlyváltozás együttes hatásait elemezték volna a HO enzimaktivásra, gyulladáshoz vezető mediátorokra.

**Elsőként vizsgáltuk az elhízás, az antioxidáns/oxidáns állapot és a gyulladáshoz vezető folyamatok hátterében meghúzódó patomechanizmusokat, magas triglicerid tartalmú diétán tartott ösztrogén hiányos patkányokon. Az ösztrogén hiánya önmagában és zsírdús diétával/elhízással társulva csökkenti a HO enzim aktivitását és expresszióját. A zsírdiéta legkifejezettebben a kontroll állatokban csökkentette a HO aktivitásokat, míg az egyébként is csökkent HO aktivitású, ösztrogénhiányos állatokban a diéta csak kisebb mértékben szupresszálta azt. A fizikai aktivitás pedig az ovariektómizált állatokban a diétától függetlenül szinte teljes mértékben visszaállította a nem ösztrogénhiányos**

**állatokban tapasztalt HO aktivitást. Mi is igazoltuk, hogy a HO enzim aktivitásának és expressziójának csökkenése szorosan összefügg a gyulladásos folyamatokkal, amelyet a zsírfelhalmozódás tovább súlyosbít (Varga, Veszélka et al. 2018).**

Epidemiológiai vizsgálatok szerint a zsigeri zsírfelhalmozódás szerepet játszik az elhízással összefüggő kardiometabolikus szövődmények patogenezisében és ezzel párhuzamosan összefüggésben áll a gyulladásos mediátorok aktiválásával (Karalis, Giannogonas et al. 2009, Scazzocchio, Vari et al. 2009, Mathieu, Lemieux et al. 2010, Ndisang 2010). Ndisang arra a következtetésre jutott, hogy a zsigeri zsírszövetben a makrofágok, olyan pro-inflammatorikus citokineket termelnek, mint például a TNF- $\alpha$  és az IL-6. Ezek a jelátviteli mechanizmusok szoros kapcsolatot igazolnak a HO rendszer, az elhízás és a gyulladás között (Ndisang 2010). A túltápláltság által kiváltott krónikus stressz felborítja az egyensúlyt az anyagcsere- és az immunfunkciók között és elősegítheti a 2-es típusú diabetes mellitus, a metabolikus szindróma és a CVDs kialakulását (Holvoet 2012). Kim és munkatársai kimutatták, hogy a TNF- $\alpha$  által aktivált NF $\kappa$ B a sejtmagba transzlokálódik, ahol aktiválja a downstream gyulladásos jelátviteli mechanizmusokat. Ez az elhízás által kiváltott érrendszeri diszfunkció lehetséges mechanizmusa (Kim, Ahn et al. 2007). Linden és munkatársai a mérsékelt testmozgás hatásait vizsgálták magas zsírtartalmú diétán táplált patkányok gyulladásos génexpressziójára. Azt találták, hogy az IL-1 $\beta$ , IL-6 és TNF- $\alpha$  szintek csökkentek 12 hét edzés után (Linden, Pincu et al. 2014). Emellett számos tanulmány igazolta, hogy az MPO enzim is a gyulladás és a kardiovaszkuláris kockázat korai biomarkere. Az MPO részt vesz a celluláris homeosztázisban és szerepet játszik a gyulladás és a CVDs kialakulásában és progressziójában (Loria, Dato et al. 2008, Olza, Aguilera et al. 2012). Korlátozott számú adatok azt mutatják, hogy a petefészek hormonok hiánya növeli az elhízásra való hajlamot és a TNF- $\alpha$ , valamint az IL-6 szintjének jelentős növekedéséhez vezet (Ludgero-Correia, Aguila et al. 2012).

**Először vizsgáltuk a MPO enzim aktivitás változását ösztrogénhiányos állapotban, illetve a HO aktivitás és a gyulladásos paraméterek egyidejű változását ösztrogénhiányban, elhízásban vagy egészségtelen diétában. Eredményeink azt mutatják, hogy az ösztrogén hiány szignifikánsan növeli mind az IL-6, mind a TNF- $\alpha$  szintjét a plazmában. Ezenkívül zsírdúsán táplált ösztrogén hiányos patkányok mutatják a legmagasabb szintű gyulladási marker koncentrációt. Vizsgálatainkban az ösztrogénhiány és a magas zsírtartalmú diéta jelentősen megnövelte a MPO enzim aktivitását is mind aortaiban, mind szívszövetben. Ezzel együtt a testmozgás normalizálta az aorta és a szív HO enzim aktivitását, amit az ösztrogén hiány és a zsírdús diéta csökkentett. Testmozgás hatására továbbá mind a TNF-**

$\alpha$ , IL-6 szintjében és MPO aktivitásban szignifikáns csökkenést figyeltünk meg. Eredményeink összességében arra utalnak, hogy a menopauza bizonyos előnytelen, a kardiovaszkuláris kockázatot emelő következményei rendszeres testmozgással jelentősen ellensúlyozhatók. Így a rekreatív testmozgást és a megfelelő diétát joggal tekintjük a felsorolt anyagcserebetegségek fontos megelőző és kiegészítő kezelésének (Posa, Szabo et al. 2015), amely minimalizálhatja az I/R sérüléseket (Szabo, Karacsonyi et al. 2018, Varga, Veszelka et al. 2018).

#### *A testmozgás hatása 2-es típusú cukorbetegség (GK) állatmodellben*

Megállapítottuk, hogy az *ex vivo* I/R sérülést megelőző 6 hetes rekreációs testedzés mérsékelte a miokardiális infarktus méretét diabéteszes Goto-Kakizaki patkánymodellben. A mozgás megnövekedett szív- és aorta cNOS aktivitást okozott, valamint növelte a szív HO aktivitását. Ezen túlmenően javultak a metabolikus paraméterek, mint például a plazma leptin és vércukor koncentrációja. Tudomásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, amelyben kardioprotekció volt kimutatható 6 hét fizikai aktivitást követően cukorbeteg állatmodellben (Kupai, Szabo et al. 2015).

A Goto-Kakizaki egy glükóz intoleráns beltenyésztett törzs, amelyeknél spontán 2-es típusú cukorbetegség alakul ki az életkor első néhány hetében (Bisbis, Bailbe et al. 1993). Hat független genetikai lókuszt felelős a glükóz- és inzulinanyagcsere hibáiért ezekben a patkányokban, így a spontán 2-es típusú diabetes mellitus egyik legjobban jellemzett állatmodellje (Portha, Serradas et al. 1991). Vizsgálatunkban a bazális vércukorszint  $9,17 \pm 0,21$  mmol/L volt, 60 perccel az orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) után pedig nagyon jelenősen magasabb,  $20,51 \pm 0,58$  mmol/L, ami a fokozott inzulin rezisztencia jele. A normál Wistar patkányok átlagos bazális vércukorszintje  $3,95 \pm 1,31$  mmol/l és OGTT után 60 perccel  $5,65 \pm 1,63$  mmol/l (Wang, Yang et al. 2010). Jelen vizsgálatban a vércukorszint szignifikánsan magasabb volt, mint egy egészséges állatnál. A cukorbetegség egy komplex endokrin/metabolikus betegség, számos köztük mikro- és makrovaszkuláris szövődémmel jár., problémákkal. Ezt többek között a hiperglikémia és az oxidatív stressz érrendszerre gyakorolt káros hatásainak tulajdonítják. A magas glükózkoncentráció következményeként endotélsejt diszfunkció alakul ki. Az endotélsejtek diszfunkcióját a következők jellemzik: a biológiailag elérhető NO hiánya, csökkent endotél által közvetített vazorelaxáció, hemodinamikai dereguláció, károsodott fibrinolitikus képesség, növekedési faktorok túltermelődése, adhéziós molekulák és gyulladáshoz vezető gének fokozott expressziója, a ROS túlzott

termelődése, fokozott oxidatív stressz és a sejtréteg fokozott permeabilitása (Cade 2008). A CVDs kockázati tényezői, mint a cukorbetegség, a magas vérnyomás, a diszlipidémia, az elhízás mind összefüggésbe hozhatók a NO termelés csökkenésével (Miller, Knaub et al. 2013). Vizsgálatunk azt mutatta, hogy 6 hetes futás a cNOS aktivitás up-regulációját indukálhatja és fokozott endotélfüggő vasorelaxációt okozhat GK modellben. A HO rendszernek a 2-es típusú cukorbetegséggel szembeni feltörekvő szerepe széles körben elismert. Mivel a hiperglikémia oxidatív stresszt indukál (Fiorentino, Prioletta et al. 2013), az éhgyomri/postprandialis hiperglikémia szuppressziója megelőzheti a kardiovaszkuláris szövődeményeket 2-es típusú cukorbetegségben. A HO rendszerről kimutatták, hogy modulálja az inzulin felszabadulást és a glükózanyagcserét. Egy vizsgálatban (Abraham and Kappas 2008) igazolták, hogy a HO induktor hemin fokozza a glükóz által stimulált inzulin felszabadulást a hasnyálmirigy  $\beta$  sejtjeiben. Jelenlegi vizsgálatunkban a rendszeres testmozgás képes volt aktiválni a cNOS rendszert és a HO aktivitást. Steensberg és munkatársai megállapították, hogy a NOS gátlása jelentősen csökkentette a HO-1 mRNS edzésindukált expresszióját humán vázizomzatban, és az NO-donor nitroglicerinnel infúziója fokozta a NOS blokkolóval csillapított HO-1 mRNS expresszióját (Steensberg, Keller et al. 2007). Ez azt sugallja, hogy a NO egy proximális jel, amely szabályozza az edzés által kiváltott HO-1 mRNS expressziót humán vázizomzatban. Így az edzés által indukált NO a HO potenciális induktora lehet. Feltételezzük, hogy a rendszeres testmozgás prekondicionáló stimulus lehet, amely modulálja a cNOS/HO rendszert. Ezek az eredmények rávilágítanak a cNOS/HO központi szerepére és szimbiózisára a diabetes mellitus modulációjában.

#### ***A testmozgás hatása miokardiális infarktust követően ösztrogén-hiányos állatmodellben***

Egy másik kísérleti modellünkben az ösztrogénhiányt triptorelin adásával, a miokardiális sérülést pedig ISO injekció alkalmazásával indukáltuk. A kísérletes miokardiális infarktust megfelelő dózisu ISO-al váltottuk ki (Lobo Filho, Ferreira et al. 2011). A mortalitási arány tekintetében a 0,1 mg/kg ISO dózist találtuk optimálisnak ösztrogénhiányos nőstény állatokban, hiszen így nem történt elhalálozás. Túlélő patkánymodellünkben az ISO szubkután beadása szignifikánsan növelte a szérum LDH, mioglobint, GOT és ALP szintjét, amely enzimek emelkedett koncentrációja a szívműködés károsodásának is diagnosztikus markerei (Ganesan, Buddhan et al. 2010, Lobo Filho, Ferreira et al. 2011, Liu, Jia et al. 2013). 0,1 mg/kg ISO egyszeri beadása infarktusméretet okozott a CTRL/ISO állatokban, míg a POVX/ISO állatok szívében nagyobb nekrotikus arány volt megfigyelhető.



Vajon mikor és milyen intenzitással végezzünk testmozgást miokardiális infarktust követően? Humán vizsgálatokban Garza és munkatársai (Garza, Wason et al. 2015) leírták, hogy infarktus után közvetlenül végzett testmozgás súlyosbíthatja a nekrotikus károsodást.

**Vizsgálatainkban a patkányok önkéntes futó edzést végeztek 3 héttel az ISO következményeként kialakult miokardiális károsodást követően. Igazoltuk, hogy ebben a kísérleti elrendezésben a kardioprotektív hatást a HO enzimrendszer fokozott aktivitása és expressziója is közvetíti mind kontroll, mind farmakológiai ovariektómiás állatmodellben (Szabo, Borzsei et al. 2019).**

A HO és termékei rövid- és hosszútávú védőhatást fejtenek ki a szív- és érrendszerre. A HO lebontja a hemet biológiailag aktív reakciótermékekre, például szén-monoxidra, szabad vasra és biliverdinre, amelyek a biliverdin-reduktáz hatására bilirubinná alakulnak (Lakkisto, Csonka et al. 2009). Ezek a citoprotektív termékek enyhítik az apoptózist és a gyulladást, szabályozzák a vazomotoros tónust, valamint antioxidáns és immunmoduláló hatást fejtenek ki (Abraham and Kappas 2008, Haines, Lekli et al. 2012, Andreadou, Iliodromitis et al. 2015). Míg az ösztrogén megvonása és/vagy az ISO beadás a HO enzimaktivitás és expresszió jelentős csökkenését eredményezi, 6 hét önkéntes testmozgás helyreállítja az antioxidáns/oxidáns egyensúlyt. Spontán hipertóniás patkányokban Ren és munkatársai (Ren, Qi et al. 2016) kimutatták, hogy a mérsékelt intenzitású aerob edzés jelentősen növeli a HO enzim aktivitását és expresszióját mind aorta, mind szívszövetben. Mindez növeli az endogén szén-monoxid termelést és javítja a cGMP szintet az érrendszeri tónus szabályozása érdekében. A HO enzim szívspecifikus aktiválása - akár farmakológiailag, különböző vegyületek alkalmazásával (Csepanyi, Czompa et al. 2015, Czompa, Szoke et al. 2018, Csepanyi, Czompa et al. 2018), akár edzéssel - javítja a posztisztkémiás szív működést és csökkenti a szív apoptózisát, a gyulladással sejtbeszűrődést és az oxidatív károsodást (Vulapalli, Chen et al. 2002, Posa, Szabo et al. 2015). Wang és munkatársai (Wang, Hamid et al. 2010) kimutatták, hogy a HO-1 növekedett expressziója javítja a miokardiális infarktus utáni túlélést, javítja a bal kamrai működést, csökkenti az apoptózist, a fibrózist és az oxidatív stresszt egér modellben.

Az oxidatív stresszt fokozza a megnövekedett ROS termelés és a károsodott antioxidáns rendszer közötti egyensúly hiánya. Lobo Filho és munkatársai (Lobo Filho, Ferreira et al. 2011) az antioxidáns enzimek, például a kataláz és a GSH koncentrációjának progresszív csökkenését észlelték az infarktus korai stádiumában. Miközben a szuperoxid gyökök modulálják az antioxidánsok aktivitását és a szívizom károsodásához vezetnek.

**A mi kutatásunkból kiderült, hogy az ISO beadása hosszú távú hatást gyakorolt a szív GSH tartalmára. Csökkent GSH szintet eredményezett a kontroll és különösen a triptorelin kezelt állatokban. Hasonlóan a HO enzimhez, a GSH értékeket is növelte a fizikai aktivitás (Szabo, Borzsei et al. 2019).**

A GSH megvédi a szívizmot az oxidatív stressztől a fehérjék redox állapotának szabályozásával (Stanely Mainzen Prince, Priscilla et al. 2009). Mind a GSH, mind a HO útvonalak fontos antioxidáns hatással rendelkeznek és kiegészítő jellegű fiziológiai citoprotekciót biztosítanak. A hem metabolizmus végterméke, a bilirubin nagymértékben megvédi a lipidperoxidációtól, míg a GSH elsősorban a vízdoldékony fehérjék oxidációját akadályozza meg (Sedlak, Saleh et al. 2009). A testedzés által megnövekedett antioxidáns kapacitás összefüggésbe hozható a GSH javuló ROS-megkötő képességével a szívizomban (Frasier, Sloan et al. 2011). Számos tanulmány támasztotta alá a HO-1 szerepét az oxidáns/antioxidáns homeosztázis fenntartásában. Yu és munkatársai (Yu, Shi et al. 2016) az Nrf2/HO-1 útvonal szerepéről számoltak be a kardiovaszkuláris patológiában. Kimutatták, hogy az Nrf2/HO-1 jelátviteli aktiválás csökkenti a miokardiális károsodást, a gyulladást és az oxidatív stresszt. Az antioxidáns hatáson túlmenően, a testmozgás által kiváltott HO aktivitás fokozása védelmet nyújt a gyulladásos folyamatok ellen. A szén-monoxid gátolja a pro-inflammatorikus mediátorok, például a TNF- $\alpha$  és az IL-1 $\beta$  lipopoliszacharidok által közvetített expresszióját, ugyanakkor növeli a gyulladásgátló IL-10 expresszióját.

**Vizsgálatunkban a triptorelin kezelés által kiváltott ösztrogénhiány okozta a legnagyobb gyulladásos választ, melyet igazolt a TNF- $\alpha$  és MPO-aktivitás növekedése (Szabo, Borzsei et al. 2019).**

A MPO neutrofilek és makrofágok azurofil granulumaiban raktározódik és katalizálja a lipoproteinek oxidatív módosulását, endotéliumból származó nitrogén-monoxidot fogyaszt, ezáltal rontja a szív- és érrendszer értágító tulajdonságait. A MPO a gyulladás korai biomarkere, szerepet játszik a CVDs kialakulásában és progressziójában (Loria, Dato et al. 2008, Olza, Aguilera et al. 2012). Munkánk során kimutattuk, hogy a 30,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  SnPP alkalmazásával (HO erős kompetitív inhibitora) a szív MPO enzimaktivitása szignifikánsan megnőtt (Posa, Szabo et al. 2017). Kaptureczak és munkatársai (Kaptureczak, Wasserfall et al. 2004) igazolták, hogy a HO-1 KO állatokban progresszív gyulladás alakult ki, amely a pro-inflammatorikus citokinek termelését fokozta.

**Vizsgálatainkban elsőként mutattuk ki a 6 hét rekreációs testmozgás gyulladáscsökkentő hatású volt, csökkentette az MPO aktivitását és a TNF- $\alpha$  koncentrációját, javította a szív**

antioxidáns és gyulladásozó állapotát ISO-kezelte állatmodellben. A testmozgás védőhatásában szerepet játszó lehetséges mechanizmusok a HO enzim aktivitásának és expressziójának, valamint a GSH szintjének növekedéséhez kapcsolódnak, ami hozzájárul a gyulladásozó válasz csökkenéséhez (Szabo, Borzsei et al. 2019).

#### *A testmozgás protektív hatása a kardiovaszkuláris rendszert érintő öregedési folyamatokban*

Az öregedéssel összefüggő gyulladásozó folyamatok progressziója, az antioxidáns védelmi mechanizmusok elégtelensége és az ösztrogénszint csökkenése olyan kockázati tényezők, amelyek növelik a CVDs kialakulásának, progressziójának a valószínűségét. A rendszeres testmozgás csökkenti az öregedés által kiváltott kardiomiocita apoptózist, a szívelégtelenség kockázatát és javítja a szív működését. Az utóbbi évszázadban az átlagos várható élettartam több mint kétszeresére emelkedett; ezért egyre fontosabb az öregedéssel összefüggő folyamatok megértése, lassítása és esetleges visszafordítása. A gén-célzott vizsgálatok hozzájárulhatnak a testmozgás és a testmozgással kapcsolatos terápiák által kedvezően befolyásolt élettani változások megértéséhez. Ezenkívül a szív öregedésének jobb megértése feltárhatja a szív patofiziológiájával kapcsolatos molekuláris utakat, és hozzájárulhat a CVDs megelőzéséhez vezető stratégiák kialakításához (Borzsei, Priksz et al. 2021). Ennek céljából egy másik kísérleti elrendezésünkben vizsgáltuk a rendszeres testmozgás kardiológiai hatásait a szívfunkciót befolyásoló fehérjék meghatározásával.

**Kimutattuk, hogy a 12 hetes testmozgás protektív szereppel bír az idős mind a nőstény és a hím patkányok korrall járó kardiovaszkuláris diszfunkcionalitásának javításában. Eredményeink azt mutatják, hogy a rendszeres fizikai aktivitás javítja a szív funkcionális paramétereit. Vizsgálatunkban a nyomonkövetés ideje alatt az idős hím állatok szívfunkciója jelentősebb mértékben romlott, mint a nőstényeké. Ezzel együtt a szisztolés és diasztolés szívfunkció javulása és az infarktusz terület csökkenése az iszkémiás sérülést követően szembetűnőbb volt az idős hím állatokban testedzés után. Az echokardiográfiás mérések eredményei szerint a nem futó társaikhoz képest a futó hím és futó nőstény állatokban mért bal kamrai EF és FS szignifikánsan megnőtt. Ezenkívül a futó csoportok MAPSE értékei is szignifikánsan megemelkedtek az idősebb kontrollokhoz képest. Ezek a paraméterek együttesen jelentős javulásra utalnak a bal kamra szisztolés funkciójában mind a hím, mind a nőstény patkányoknál, akik edzettek. A Doppler képalkotásból nyert adatok azt mutatják, hogy a bal kamra diasztolés funkciója szignifikánsan javult futó hím patkányokban, amit a megnövekedett E/A arány (csökkent**

pitvari hullámsebesség), a normalizált DecT és az IVRT igazol (Borzsei, Priksz et al. 2021). Mivel a hosszan tartó DecT és IVRT a szívizom relaxációjának károsodását jelzi, ezeknek a paramétereknek a viszonylag rövidebb időtartama a futó hímcsoportban az edzéshez kapcsolódó diasztolés funkció javulására utal (Watson, Sheth et al. 2004). Ezek a változások nem voltak megfigyelhetőek a futó nőstény csoportban az idősödő nőstény kontrollokhoz képest; Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy az idősödő nőstény patkányok diasztolés funkciója viszonylag megőrzött volt. Emelkedett MPI értékeket találtunk azonban az idősödő nőstény csoportban, amit a testmozgás szignifikánsan ellensúlyozott, jelezve az edzés jótékony hatását a globális szív működésre ebben az állatcsoportban is (Borzsei, Priksz et al. 2021).

Nemi különbségeket figyeltünk meg a gének és fehérjék (Comt, Ogn, Pcp4, Esm1) expressziójában is a szívizomszövetben öregedés és testmozgás hatására. Megállapítottuk, hogy a kedvező kardiális változásokat a Comt és Ogn gének szívizomban mért expressziójának csökkenése kísérte, míg a Pcp4 expressziója szignifikánsan megnövekedett (Borzsei, Priksz et al. 2021).

A Comt gén alacsony aktivitása a szívinfarktus kockázatának csökkenésével jár embereknél (Eriksson, Skrtic et al. 2004). Igazoltuk, hogy a 12 hetes testmozgás szignifikánsan csökkentette a Comt gén expresszióját hím patkányok szívében; azonban a fent említett változás nem volt megfigyelhető nőstény állatoknál. A génextpresszióhoz hasonlóan a szív Comt fehérjeszintje csökkent az önkéntes testmozgás eredményeként, ami mindkét nemnél megfigyelhető volt. Carneiro és munkatársai (Carneiro, Fonseca et al. 2016) először számoltak be a testmozgás és a csökkent Comt expresszió közötti valószínű kapcsolatról.

Az Ogn fibroblasztokban, vaszkuláris simaizomsejteknél és kardiomiocitákban expresszálódik. Ismert, hogy az Ogn expressziója megnövekedett az infarktusos szívizomban, ahol szerepet játszhat a kollagén képződésében (Deckx, Heymans et al. 2016). Ezenkívül az Ogn koncentrációja megnövekedett a szívkoszorúér betegségben szenvedő betegeknél, ahol korrelál a koszorúér léziók súlyosságával (Hu, Liu et al. 2015). Munkánkban az Ogn gén és fehérje csökkent expresszióját találtuk a futó hím csoport szívkamráiban. Eredményeinket tovább erősítik Feng és munkatársai megfigyelései (Feng, Li et al. 2015), akik hasonló csökkenésről számoltak be az aorta Ogn expressziójában, miután 6 hetes edző patkánymodellre alkalmazták. A rágcsáló modelleken kapott adatokkal ellentétben a humán harántcsíkolt izmokban a proteoglikán gének (biglikán, oszteoglicin, szerglicin) inkább megnövekednek edzés hatására, ami extracelluláris mátrix remodellációra utal (Hjorth, Norheim et al. 2015).

Mivel az Ogn expressziója csökkent a futó hím állatok szívmájában, arra a következtetésre jutottunk, hogy az edzés szempontjából az Ogn a miokardiális infarktusra való érzékenység markere idős patkányokban.

A Pcp4 fontos szerepet játszik az intracelluláris kalcium homeosztázisban (Mouton-Liger, Thomas et al. 2011). Ezt a rendszert nem régóta vizsgálják a szívhipertrófia és az apoptózis betegségmodellekben (Xie, Sun et al. 2014). Kim és munkatársai korábban megfigyeltek kamrai aritmiákat Pcp4-null modellben *in vivo*, és bebizonyították a Pcp4 szívingerlékenység modulátor tulajdonságait (Kim, Ahn et al. 2007). Ezenkívül kimutatták, hogy a Pcp4 a betegségmodellekben down-regulációt mutat jelentős echokardiográfiás változások mellett, amelyek károsodott szívműködésre és hipertrófiára utalnak. Xie és munkatársai (Xie, Sun et al. 2014) igazolták, hogy a Pcp4 antihipertrófiás hatással rendelkezik a kalcium-kalmodulin-függő protein kináz II (CaMKII) és a kalcineurin (CaN) aktiváció gátlásán keresztül a hipertrófia kialakulása során. A Pcp4 transzfekció gátolta az apoptózist és megvédte a HEK293T sejteket a  $Ca^{2+}$  túlterhelés okozta sejthaláltól. Emellett a Pcp4 csökkentette a  $Ca^{2+}$  felszabadulását a szívizomsejtek szarkoplazmatikus retikulumából és gátolta a kalciumionok angiotenzin-indukálta túlterhelését is. Mivel a  $Ca^{2+}$ -túlterhelés az aritmiák, a hipertrófia és az I/R sérülésekre való fokozott érzékenység egyik fő oka, feltételezhető, hogy a Pcp4 fontos szerepet játszik a szívizom védelemben azáltal, hogy a CaMKII rendszeren keresztül normalizálja a miociták kalcium homeosztázisát (Garcia-Dorado, Ruiz-Meana et al. 2012). Eredményeink szerint egy 12 hetes edzési időszak képes fokozni a Pcp4 gén expresszióját mind az idős hím, mind a nőstény patkányok szívében. A génexpresszióhoz igazodva a Pcp4 fehérje szintje mindkét nem jobb kamrájában is emelkedett. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az edzés által kiváltott Pcp4 emelkedés hozzájárulhat az idős szív védelmi mechanizmusaihoz. Az öregedéssel összefüggő kalcium homeosztázis felbomlása befolyásolhatja az echokardiográfiás diasztolés funkciót a SERCA/PLB útvonalon keresztül, amely a szív relaxációjának egyik fő szabályozója (Asp, Martindale et al. 2013, Rouhana, Farah et al. 2019). A génexpressziós adatokkal összhangban az IVRT és az E/e' paraméterek szignifikánsan javultak futó állatokban, ami tovább utalhat a szívizomsejtek edzés hatására normalizálódott  $Ca^{2+}$  homeosztázisára. A Pcp4 túlzott expressziója hozzájárulhat az intracelluláris kalcium egyensúlyhoz, a szívsejtek normalizálódott ingerlékenységéhez és ellensúlyozza a  $Ca^{2+}$  túlterhelést, amely jelentős mértékben hozzájárul az I/R sérülésre való fokozott érzékenységhez.

Az Esm1-et a közelmúltban összefüggésbe hozták a vaszkularizációs folyamatokkal. A VEGF jelátvitelhez kapcsolódva fontos szerepet játszik a neoangiogenezisben (Xu, Chen et al. 2019).

Köztudott, hogy az edzés képes fokozni a VEGF termelést, amely az Esm1 egyik fő indukálójára (Rocha, Schiller et al. 2014). Ebben a vizsgálatban a szív Esm1 erős túlexpresszióját figyeltük meg minden csoportban a 12 hetes rekreációs testmozgás eredményeként. A genetikai mérésekkel összhangban az Esm1 fehérje szintje nőstény patkányok szívében és hím állatok jobb kamrájában is megemelkedett. Eredményeink azt mutatják, hogy a hosszú távú testmozgás elősegítheti az angiogenezist az Esm1 indukcióján keresztül; azonban a jövőben még meg kell vizsgálni a mögöttes molekuláris mechanizmusokat. A tanulmány korlátozásaként nem mértünk VEGF szintet vagy más angiogenezis markereket, így az Esm1 szívöregedésben és az edzésre adott válaszban betöltött szerepének értékelése jelenleg spekulatív lenne.

Több munkánkban kimutattuk, hogy az önkéntes testmozgás csökkenti a szívinfarktus méretét, így védelmet nyújt az I/R sérüléssel szemben (Posa, Szabo et al. 2015). Hasonló eredményeket írtak le más tanulmányok is, hogy a testmozgás kedvezően befolyásolta a szívinfarktus utáni patológiás változásokat (Wan, Powers et al. 2007, Fontes-Carvalho, Azevedo et al. 2015). Hasonlóképpen, ebben a tanulmányban jelentős javulást figyeltünk meg az infarktus méretét tekintve, a 12 hetes fizikai aktivitás eredményeként. Az echokardiográfiás eredményekkel alátámasztva megállapítható, hogy az edzés akut sérülés esetén is védő hatású. Eredményeink rávilágítanak arra, hogy a testmozgás mélyrehatóan kedvező változásokat idézhet elő a kardiovaszkuláris teljesítményben a génexpresszió befolyásolásával (Borzsei, Priksz et al. 2021).

### ***Az úszás hatása a férfi reproduktív rendszerre***

Egy másik kísérleti elrendezésünk a mozgás andrológiai értelemben vett protektív hatására irányult.

**Elsőként mutattuk ki, hogy az ISO-indukált oxidatív stressz heregyulladását és a hormonális egyensúly felborulását okozza, amelyet alacsony tesztoszteron koncentráció és a herékben lévő antioxidáns kapacitás károsodása jellemez, ami végül az érett/éretlen spermiumok arányának csökkenését okozza. Ezek a káros változások összefüggésbe hozhatók a férfi meddőséggel (Osvath, Szucs et al. 2022).**

Az oxidatív stressznek a férfi reproduktív rendszerre gyakorolt negatív hatásaira vonatkozó eredményeink összhangban vannak számos olyan vizsgálattal, amelyek szerint az oxidatív stressz herediszfunkciót okoz. Ezek a tanulmányok arra is utalnak, hogy az oxidatív stressz DNS károsodással és csökkent spermatermeléssel jár együtt, ami a férfi terméketlenség

növekvő gyakoriságát magyarázza (Rajesh Kumar, Doreswamy et al. 2002, Turner and Lysiak 2008, Karna, Soni et al. 2020). Sőt, az oxidatív stresszfaktorok ok-okozati szerepet játszanak a spermiumok abnormalitásának és a herék rendellenes működésének kialakulásában (Cocuzza, Sikka et al. 2007, Agarwal, Makker et al. 2008). Egy korábbi tanulmányban Wagner és munkatársai összefoglalták, hogy a ROS termelődés a férfi meddőség potenciális tényezője. Az okozó ágensztől függetlenül az oxidatív stressz (pl. a kísérletünkben alkalmazott ISO-kezelés) felborítja az oxidáns/antioxidáns egyensúlyt, befolyásolja az érrendszeri tónust és a herék véráramlását. Nagyon valószínű, hogy a csökkent véráramlás, valamint a hereszövet közvetlen oxidatív károsodása hatással van a tesztoszteronszintre. A csökkent tesztoszteron termelésnek az oka, az ISO Leydig-sejtekre gyakorolt közvetlen negatív hatása vagy a Leydig-sejtek vérellátásának csökkenése. Az is valószínű, hogy az ISO által kiváltott oxidatív stressz és a herék csökkent vérellátása, a tesztoszteron szekréció csökkenésével együtt, csökkenti a spermiumok hialuronsav-kötődését, ahogyan azt a kísérletünkben kimutattuk.

**Emellett patkány modellünkben mind a herében, mind az ISO -al kezelt állatok ondójában szignifikánsan alacsonyabb GSH szintet találtunk, ami arra utal, hogy az ISO által kiváltott herekárosodás tönkretette a szövet antioxidáns védelmét. Ez a csökkent here GSH szint szerepet játszhat a tesztoszteron bioszintézisének károsodásában az ISO kezelést követően (Osvath, Szucs et al. 2022).**

A GSH szintjének csökkenése a ROS fokozott termelődéséhez vezet (Diaz de Barboza, Guizzardi et al. 2017). Egy másik kísérletben szintén arra a következtetésre jutottak, hogy a fokozott oxidatív stressz és az ebből következő antioxidáns deficit kiváltó tényezője lehet az ISO által kiváltott szöveti károsodásnak (Turner and Lysiak 2008). Vizsgálatainkban azt is kimutattuk, hogy az ISO által kiváltott oxidatív stressz gyulladást generál – ezt mutatja az emelkedett MPO, a TNF- $\alpha$  és az IL-6 szint - ami szintén hozzájárulhat a tesztoszteron koncentráció csökkenéséhez és az érett spermiumok csökkent arányához, ami meddőséghez vezet. Meg kell jegyezni, hogy a MPO a neutrofil granulocitákban és monocitákban kifejeződő enzim és a neutrofilek oxidáns termelésének kulcsfontosságú eleme. Az MPO emelkedett szérumszintje gyulladással, neutrofil infiltrációval és fokozott oxidatív stresszel jár együtt (Aratani 2018, Ndrepepa 2019). A ROS által aktivált neutrofilek, ahogyan az ISO kezelt csoportban is megfigyelhető volt, az oxigén metabolitok termelésén és a citotoxikus MPO enzim aktiválásán keresztül súlyosbítják a szöveti sérülést. Vizsgálatunkban megnövekedett MPO aktivitást észleltünk az ISO kezelést követően, ami arra utal, hogy az ISO által a hereszövetekben okozott oxidatív stressz neutrofil felhalmozódással jár. Patkány modellünkben

azonban az ISO negatív hatásait mérsékelni tudtuk testmozgással (úszás). Érdekes módon a testmozgás hereműködésre gyakorolt hatásáról szóló irodalmi adatok ellentmondásosak. Arról számolnak be, hogy a nagy intenzitású fizikai aktivitás hozzájárulhat az oxidatív stressz kialakulásához a hím reproduktív rendszerben, így zavarhatja a hím termékenységet (Manna, Jana et al. 2003). Továbbá az intenzív úszóedzés (3 óra/nap, heti 5 napon át 6 héten keresztül) szintén bizonyítottan oxidatív stresszt vált ki a férfi reproduktív rendszerben (Samanta, Manna et al. 2006). Ezzel szemben Yi és munkatársai igazolták, hogy a mérsékelt intenzitású testmozgás képes enyhíteni a herékben az oxidatív stresszt és a gyulladós válaszokat, míg a nagy intenzitású fizikai aktivitás ismét károsnak bizonyult ebből a szempontból. Hasonlóképpen azt is kimutatták, hogy a mérsékelt intenzitású testmozgás csökkenti az elhízás férfi reproduktív funkciókra kifejtett negatív hatásait azáltal, hogy csökkenti a herékben az oxidatív stresszt és gyulladást (Aratani 2018). Jelen vizsgálatban mérsékelt intenzitású pre-és/vagy post úszás, ISO által kiváltott fokozódó gyulladós válaszra kifejtett hatásaira kerestük a választ. Figyelemre méltó, hogy más típusú fizikai tevékenységekkel (pl. futás) összehasonlítva az úszás előnye, hogy minimalizálja a herehőmérséklet emelkedést, amelyről ismert, hogy káros hatással van a spermiumokra. Az ISO indukált oxidatív stressz kardiovaszkuláris következményeire összpontosító korábbi kutatásainkban kimutattuk, hogy a rekreatív futókerekes testmozgás enyhítheti az infarktusos terület méretét (Szabo, Karacsonyi et al. 2018) és javíthatja az antioxidáns státuszt ISO kezelést követően ösztrogén hiányos nőstény patkányokban (Szabo, Borzsei et al. 2019). Ezek az eredményeink azt mutatják, hogy akár a kezelés előtti, akár a kezelés utáni úszás önmagában is hatékony az ISO negatív hatásainak enyhítésében. A legjobb hatás azonban a kombinált pre+post úszás során mutatkozott, ami azt jelzi, hogy a mérsékelt fizikai aktivitás (úszás) erős potenciállal rendelkezik az ISO által kiváltott gyulladás és antioxidáns kapacitás eltolódás javítására. A mérsékelt intenzitású úszás javítja az antioxidáns státuszt az endogén antioxidáns enzim GSH aktivitásának fokozása révén. Továbbá a herékben és az ondóban megnövekedett MPO aktivitást sikeresen visszafordította. Hipotézisünk további alátámasztására a pro-inflammatorikus citokinek koncentrációját is megmértük. A hím patkányok hereszöveiteinek és ondójának elemzése kimutatta, hogy a mérsékelt intenzitású úszás az IL-6 és TNF- $\alpha$  szintjének csökkenésével járt együtt. Ezek a megfigyelések összhangban vannak a GSH aktivitás, a szérum tesztoszteronszint és a sperma HBA-analízisének eredményeinkkel. Yi és munkatársai (Yi, Tang et al. 2020) *in vitro* vizsgálatokban megállapították, hogy a TNF- $\alpha$  a Leydig-sejtek működésének hatékony gátlója: gátolja mind a P450 $\text{csc}$ , mind az IGF-1 mRNS



génexpresszióját (Lin, Wang et al. 1994). Egy férfiaknál végzett vizsgálat azt is kimutatta, hogy a testmozgás csökkentette a neutrofilek szérumszintjét és csökkentette az IL-6 és TNF- $\alpha$  szintézisét (Morgado, Rama et al. 2012). Számos tanulmány rámutat arra, hogy az IL-6 kulcsszerepet játszik ebben a folyamatban, mivel képes modulálni a gyulladásos folyamatban részt vevő egyéb pleiotróp citokinek (pl. TNF- $\alpha$ ) termelését, amelyek a gyulladásos válasz kezdetén szekretálódnak és lokálisan, a sérülés helyén hatnak. Vizsgálatunkban ISO injekciót alkalmaztunk, mivel az infarktuszos hím patkányok oxidatív stressz alatt és magas gyulladásos válasz állapotában vannak ezáltal. Ezt támasztja alá az MPO, az IL-6 és a TNF- $\alpha$  emelkedett szintje, valamint a GSH csökkent szintje. A hereszövet molekuláris és biokémiai változásai mellett az ondóban is mélyreható változások jelennek meg. A legújabb tanulmányok alátámasztják, hogy egyre több káros környezeti tényező, például a nehézfémek vagy a légszennyezés tovább befolyásolhatja az ondó nukleáris alapfehérjét, ezáltal súlyos DNS károsodást okozva végső soron rontva a sperma minőségét (Lettieri, D'Agostino et al. 2020, Lettieri, Marra et al. 2020). A környezeti állapot mellett az életmód is károsan befolyásolja a spermiumok érését, morfológiáját és mozgékonyosságát. Megállapítottuk, hogy az érett spermiumok aránya jelentősen javult a testmozgás hatására. Kimutattuk, hogy az antioxidáns védelmi rendszer megzavarása és a gyulladás káros hatással van a férfi reprodukív rendszerre, ami herekárosodást és kedvezőtlen változásokat manifesztálhat az ondóban. A mérsékelt úszás azonban jelentős védőhatást fejthet ki és javíthatja az érett/éretlen spermiumok arányát. Összefoglalva, 1 mg/kg ISO injekció lecsökkentette az antioxidáns GSH termelését és indukálta az MPO-IL6-TNF- $\alpha$  gyulladásos útvonalat a herékben és az ondóban, ami stressz által kiváltott herekárosodáshoz vezetett.

**Ez az első bizonyíték arra, hogy a mérsékelt intenzitású fizikai aktivitás (úszás) hatékonyan enyhítheti az ISO által kiváltott gyulladást és növelheti az antioxidáns védelmet a férfi reprodukív rendszerben, így preventív és/vagy terápiás stratégiaként használható a káros következmények, például az oxidatív szövetkárosodás, a gyulladásos folyamatok, a csökkent tesztoszteron bioszintézis és a kedvezőtlen érett/éretlen spermium arány ellensúlyozására. Eredményeink betekintést nyújtanak a mérsékelt úszás edzés kedvező hatásainak biokémiai hátterébe, amely hatékony megközelítésként szolgálhat a férfi termékenység javítására (Osvath, Szucs et al. 2022).**

*Az iszkémiás prekondicionálás kardiovaszkuláris protektív hatása malac modellben*

**Malacmodellünkben az iszkémiás prekondicionálás NOS közvetítette védő hatását vizsgáltuk. Igazoltuk, hogy szerepe van a koszorúér-perfúzió jobb fenntartásában a cNOS mediálásán keresztül. Továbbá eredményeink összhangban vannak azokkal a klinikai megfigyelésekkel is, amelyek szerint, a magasabb szérum MPO szintű betegeknél nagyobb a kardiovaszkuláris események, a reperfúzió utáni szívműködési zavarok és a kedvezőtlen kamrai remodelling kockázata (Penn 2008).** A reperfúziós sérülés következményeként polimorfonukleáris sejtek (PMN) halmozódnak fel a mikrovaszkulátúrában, ami mikrovaszkuláris eltömődéshez és csökkent vagy megszűnt koszorúér-perfúzióhoz vezethet (Engler, Schmid-Schonbein et al. 1983, Lefer, Campbell et al. 1998). Egy nitrogén-monoxid donor exogén beadása (Mullane, Kraemer et al. 1985, Takada, Nadeau et al. 1997) a PMN-ek által kiváltott szívműködési zavarok jelentős csökkenését eredményezi I/R-nak kitett perfundált patkányszívekben. Vérlemezke-aktiváló faktoral végzett kezelés szignifikánsan növelte az eNOS mRNS expresszióját, és csökkentette szívműködési zavarokat az I/R *in vitro* modelljében, (Leary, Rajasekaran et al. 2008). Kísérleteinkben a leukocita aktivációs MPO marker emelkedett szintje negatívan korrelált a cNOS szöveti szintjével és a mikrovaszkuláris átjárhatóság mutatóival. Az iszkémiás prekondicionálás gyengítette az MPO felszabadulását, ezáltal gátolja a trombocita aktivációt. Nishida és munkatársai (Nishida, Ohta et al. 1998) a csökkent cNOS aktivitás közvetlen hozzájárulásáról számoltak be a neutrofil infiltráció növekedéséhez, ami az aktivált leukociták, a vérlemezkék és a NOS aktivitás közötti kölcsönhatásra utal. Az anterográd véráramlás helyreállítása után a szívizom károsodása és az áramlás elégtelensége áll fenn. A magas MPV egyik előrejelzője a reperfúziós károsodás mértékének. Az MPV szignifikáns növekedését mértük az infarktusos nem prekondicionált csoportban a prekondicionált csoporthoz képest, miközben az MPV önmagában mérsékelten emelkedett feltehetőleg az ismétlődő iszkémia miatt.

A nitrogén-monoxid a szívprotekciónban részt vevő több mechanizmus közös közvetítője (Laszlo, Whittle et al. 1995, Ferdinandy, Szilvassy et al. 1996, Post, Schulz et al. 2000, Kloner and Rezkalla 2006). Mi hasonló szintű iNOS aktivitást mértünk az infarktusos szívizomban mindkét csoportban. Azt találtuk azonban, hogy az iszkémiás prekondicionálás fokozza a szöveti cNOS aktivitást és az eNOS expresszióját, ami az infarktusos zónában hozzájárulhatott a megtartottabb mikrovaszkuláris keringéshez. Az emelkedett NOS aktivitás lehet felelős azért is, hogy iszkémiás prekondicionálást követő okklúzió kevésbé csökkenti a reperfundált szívizom károsodás mértékét és így az izolált szívben a kontraktilis funkció jobban helyreáll a

(Yellon and Downey 2003). Bár a vérlemezke-aktiváló faktor, a P-szelektin vagy a  $\beta$ -thromboglobulin, fajspecifikus laboratóriumi vizsgálatok hiánya miatt nem tudtuk mérni, a trombocita aktiváció három faktora azonban mindegyike növekedett az infarktusos nem prekondicionált csoportban. A MPO szint és a mikrovaszkuláris átjárhatóság és a szöveti cNOS aktivitás molekuláris mutatói közötti szignifikáns korrelációk arra utalnak, hogy a cNOS prevenció mediátor szerepe van a leukocita-trombocita kölcsönhatás okozta mikrovaszkuláris obstrukcióban. Az iszkémiás prekondicionálás gyengítette a trombocita és leukocita aktivációt és a MPO felszabadulását, ezáltal valószínűleg hozzájárul az ér átjárhatóságának fenntartásához mikrovaszkuláris szinten (Posa, Pavo et al. 2010).

### ***A paclitaxel hatásossága DEB alkalmazásakor malac modellben***

Malacmodellben emellett vizsgáltuk a 2. generációs DIOR DEB alkalmazásával a koronária szövetben lokálisan alkalmazott paclitaxel azonnali biohasznosulásának biztonságosságát és hatékonyságát. Kimutattuk a paclitaxel eloszlását, valamint a gyógyszer függőleges behatolását a szövetbe 2 mm-es mélységig; ami alapján hatékony gyógyszer koncentráció érhető el egy vastag atheroszklerotikus plakk jelenlétében. A 2. generációs DIOR DEB az új bevonat technológiájával akár 20-szor magasabb szöveti koncentrációt eredményezett, mint az 1. generációs ballontípus (Posa, Hemetsberger et al. 2008), ami optimálisabb a szöveti koncentráció a simaizomsejtek proliferációjának gátlásához. Az időfüggőségi vizsgálat a szöveti paclitaxel maximális koncentrációját 30 másodperces ballon felfújási idő után mutatta, 45 másodperc után minimális további növekedést mutatott a szöveti gyógyszer koncentrációban és 1 perces felfújási idő után a gyógyszer bekerült a keringésbe. A ballon 30 másodperces felfújási ideje kevesebb artériás sérülést okoz és a betegek jobban tolerálhatják klinikai helyzetben. Vizsgálatunk azt is bizonyítja, hogy a paclitaxel érfalon történő rövid expozíciójának hatásossága a sérülésmodellben szignifikánsan kisebb neointimális hiperpláziával jár, mint a hagyományos ballon esetében. 2002-ben Scheller és munkatársai bevezették azt a koncepciót, hogy ballonkatétert használnak egy antiproliferatív gyógyszer, például a paclitaxel bejuttatására az artériás sérülés helyén (Scheller, Speck et al. 2002, Scheller, Speck et al. 2003, Scheller, Speck et al. 2003). Az alapkísérletek bebizonyították, hogy már az artéria antiproliferatív gyógyszerekkel való rövid expozíciós idő is elegendő az érfalba való behatoláshoz és a neointimális hiperplázia hatékony gátlásához (Herdeg, Oberhoff et al. 2000, Patterson, Mapera et al. 2006, Speck, Scheller et al. 2006). Ezért a DEB lehet egy ígéretes válasz sok esetben a DES mellékhatásainak, elsősorban az újra

elzáródás megelőzésére. Malacmodellen kimutatták, hogy a perkután transzluminális koronária angioplasztika (PTCA) sztentbeültetés paclitaxellel bevont ballontágítással kombinálva hatékonyan gátolja a neointima képződést, ami klinikailag resztenózishoz vezethet (Speck, Scheller et al. 2006). A későbbi klinikai vizsgálatok igazolták a paclitaxellel bevont DEB hatékonyságát a koszorúér in-sztent resztenózisának kezelésében is (Scheller, Hehrlein et al. 2006, Scheller, Hehrlein et al. 2008, Unverdorben, Vallbracht et al. 2009) kétéves nyomon követés után. A szabványos PTCA- és sztent-technológiákhoz képest a DEB-nak számos előnye van: (1) alacsonyabb a resztenózis aránya, mint a standard PTCA-kezelésnél; (2) kevesebb állandó implantátum, azaz sztent behelyezés szükséges; (3) önálló használat vagy egy tetszőleges hagyományos fém sztenttel való kombináció; (4) a szabványos PTCA ballonkatéter használatához képest az eszköz vagy eljárás bonyolultsága nem nő; (5) azonnali gyógyszerkibocsátás olyan polimer használata nélkül, amely gyulladásozó reakciókat válthat ki (ahogyan ez bizonyos DES-eknél látható); (6) potenciálisan rövidebb időtartamú, vérlemezkék ellen irányuló terápia; (7) az érfalba történő homogén gyógyszer szállítás lehetősége (ellentétben a DES-el); (8) sztentelésre alkalmatlan elváltozások, mint például kis erekre, bifurkációs léziókra és sztent-in-sztent resztenózisra való lehetséges alkalmazás. Ha sztent javallott, bármilyen típusú sztent alkalmazható (Unverdorben, Vallbracht et al. 2009). Ezen túlmenően amennyiben szükséges, a korábban sztentelt, DEB-al kezelt betegek továbbra is alkalmasak maradnak az újbóli beavatkozásra, a sikeres ismételt kezelés esélyének korlátozása nélkül. Amint az a publikációkból is nyilvánvaló, a DEB-ok használatát részesítik előnyben az in-sztent resztenózis megelőzésére (Scheller, Hehrlein et al. 2006, Scheller, Hehrlein et al. 2008, Unverdorben, Vallbracht et al. 2009), így egyre több vállalat fejleszt DEB-ot a PTCA és a sztentelés alternatívájaként. A ballon bevonási technológiáját megváltoztatva a 2. generációs DIOR DEB magasabb szöveti gyógyszer koncentrációt ér el az artériás falban, az 1. generációs DIOR DEB-hoz képest. Ezek az adatok hasonlóak a Scheller és munkatársai által közzétett adatokhoz (Scheller, Speck et al. 2002, Scheller, Speck et al. 2004). Egyes DEB-ok potenciális hátránya a kontrasztanyagot tartalmazó ballonfelülete, amely helyi allergiás reakciót válthat ki olyan betegeknél, akik ismertén allergiásak jódra és jódtartalmú anyagokra. Ezzel szemben a DIOR felületi bevonata sellakból áll, amely egy FDA által jóváhagyott kontrasztanyag. A DIOR másik előnye, hogy a ballon 30 másodperces felfújási ideje ugyanolyan hatékony, mint a 60 másodperces vagy  $2 \times 30$  másodperces felfújási idő, amelyet DEB-okhoz általában ajánlanak. A DIOR ballon felületén és a plazmában a maradék paclitaxel mennyiségének mérése lehetővé teszi a DEB használatának optimalizálását. Időfüggőségi vizsgálatunk rámutatott, hogy a

szöveti paclitaxel koncentrációja 30 másodperc után éri el a maximumát és a paclitaxel csak 60 másodperces infláció után volt kimutatható a vérben. Úgy tűnik, hogy 30 másodperc elteltével eléri a szöveti hosszanti/horizontális telítési határt, ezután a szöveti gyógyszer koncentráció további, kismértékű és kizárólag függőleges irányú növekedése a szisztémás keringésbe való nemkívánatos felszabadulás mellett érhető el. A DES-hez képest a DEB lehetővé teszi egy antiproliferatív vegyület homogén eloszlását, amely túlmutat a sztentbordák által közvetlenül lefedett területen (Hwang, Wu et al. 2001, Iofina, Langenberg et al. 2006). Ezen túlmenően a felszabadulás ilyen egyenletessége fokozhatja a gyógyszer hatásosságát az érfalra. Az érfalon belüli gyógyszer koncentráció a sérülés idején akkor a legmagasabb, amikor a gyulladásszerű és proliferatív folyamatok a legerősebbek. Egy azonos DIOR kialakítású ballon és egy polimer hordozó bevonattal ellátott sztent fluoreszcens paclitaxel-konjugátum bevonatával kimutattuk, hogy a DES használata után csak kis mennyiségű paclitaxel hatol be egyenetlenül az érfalba; ez ellentétben áll a nagy mennyiségű paclitaxel egyenletes eloszlásával a DEB használata során. Ezek az eredmények hasonlóak Hwang és munkatársai eredményeihez, akik diklór-metánban oldott fluoreszcein-nátrium/etilén-vinil-acetát kopolimer (Elvax 40P, Dupont Chemical Co) bevont Palmaz-Schatz Crown sztenteket ültettek be, és leképezték a fluoreszcein felszabadulását (Hwang, Wu et al. 2001).

Scheller és munkatársai elsőként bizonyították, hogy a paclitaxellel bevont ballonnal és hagyományos fém sztenttel végzett kombinált kezelés a sztent neointimális területének jelentős gyógyszerdózis-függő csökkenéséhez vezetett (Scheller, Speck et al. 2003). Ezen túlmenően a szerzők csak akkor figyeltek meg dóziszfüggő gátló hatást, amikor a paclitaxelt acetonban oldották, de nem mutattak ki semmilyen hatást, ha etil-acetátban oldották fel; ez arra utal, hogy fontos a megfelelő szolubilizálószerrel használni az optimális hatóanyag-leadás növelésének érdekében. Egy állatkísérletben Albrecht és munkatársai a perifériás artériák PTCA-ja során a paclitaxel helyi adagolását gyógyszerbevonatú ballonok és/vagy paclitaxel-kontrasztanyag keverékével hasonlították össze a csak ballonos angioplasztikával (Albrecht, Speck et al. 2007). Arra a következtetésre jutottak, hogy a paclitaxel bejuttatásának mindkét módja csökkentette a resztenózist a csak ballonos angioplasztikához képest; különösen a DEB használata vezetett az átmérő szűkülésének 68%-os és a késői lumenvesztés 56%-os csökkenéséhez (Albrecht, Speck et al. 2007). Nemrég Cremers és munkatársai értékelték a felfújási idő és a megnövekedett dózis hatását az átfedő ballonok miatt a BMS beültetés előtt házisertésekben (Cremers, Speck et al. 2009). Az eredmények azt mutatták, hogy a BMS-sel kombinált paclitaxel-DEB hatásossága az inflációs időtől független. A 10 másodpercig tartó DEB-kezelés

(5 µg paclitaxel/mm<sup>2</sup> ballonfelület) ugyanolyan mértékben csökkentette a neointimális területet (a kontrollhoz képest 57%-kal), mint a 120 másodpercig tartó érfallal való érintkezés (56%-kal). Ezenkívül a neointimális proliferációt és az in-szent resztenozisra jellemző összes többi paramétert nem lehetett tovább csökkenteni két DEB felfújásával ugyanabban az érszegmensben, egyenként 60 másodpercig. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a DEB a gyógyszer nagy részét gyorsan felszabadítja az felfújás első másodperceiben (Cremers, Speck et al. 2009). A koszorúerek sérülési modelljével azt is kimutattuk, hogy a DEB kevésbé okoz neointimális hiperpláziát, mint a hagyományos ballon használata, még komplementer sztent beültetése nélkül is. A sérülési pontszám viszonylag alacsony volt, mindkét csoportban teljes endotelizációval, az 1,3:1 ballon: artéria arány ellenére, ami gyors gyógyulási folyamatot jelez. Ezenkívül a fibrin és a gyulladás pontszámok is viszonylag alacsonyak voltak, és nem találtunk idegentest reakciót. Ezek az eredmények rávilágítanak a kizárólagos ballonhasználat (a DEB-t is beleértve) előnyeire, különösen a koszorúér-szent beültetések kórszövettani következményeihez képest (Kollum, Farb et al. 2005, Farhan, Hemetsberger et al. 2009).

**Vizsgálatunk állatmodellben elsőként igazolta az újonnan kifejlesztett DEB biztonságosságát és hatékonyságát. Meghatároztuk, hogy a 30 másodperces az optimális ballonfelfújási idő a DIOR új bevonattechnológiás továbbfejlesztett ballon alkalmazásával. Ez idő alatt sikerült hatékony szöveti paclitaxel koncentrációt elérni, és ezzel egyidejűleg a gyógyszer szisztémás keringésbe történő nemkívánatos felszabadulása minimális maradt. Rövidebb expozíciós idő elégtelen lokális hatást eredményezett, míg hosszabb idő jelenős szisztémás expozícióval járt. A ballon hosszabb felfújása a. A paclitaxel 30 másodpercig tartó érintkezése az artéria falával a gyógyszer behatolását eredményezi mind hosszanti, mind függőleges irányban (Posa, Nyolczas et al. 2010).**

### **Limitáció**

A disszertáció limitációja, hogy a rágcsálókön és sertés modelleken végzett preklinikai vizsgálatok kimenetelei nem feleltethetők meg humán klinikai vizsgálati eredményeknek. Azonban kísérleteim megállapításai segítik a kardiovaszkuláris prevenciós kutatásokat, illetve lehetőséget teremtenek az ösztrogén, a fizikai aktivitás és az életmód közvetítette kardiovaszkuláris protektív mechanizmusok megértésére.

**Következtetések**

1. A hím állatokhoz képest a nőstény patkányokban a HO enzimrendszer expressziója és aktivitása emelkedett. A magasabb HO aktivitás nőstényekben alacsonyabb vérnyomást, kisebb fokú indukált aorta-összehúzódást, csökkentebb ST-depressziót, valamint mérsékeltebb vazopresszin által kiváltott vérnyomás-emelkedést és szívperfúzió csökkenést okozott. A HO aktivitás specifikus gátlása megakadályozza a fokozott kardioprotekcióra utaló jelenségek kialakulását pre-menopauzában lévő nőstényekben, illetve súlyosbítja a hímeiben. Humán vizsgálatok szükségesek annak igazolására, hogy a HO enzimrendszer állatkísérletben általunk igazolt működésében kimutatott nemi különbségek szerepet játszhatnak-e a női nemben megfigyelhető csökkentebb kardiovaszkuláris kockázatban.
2. Az ösztrogén hiánya és az idős kor, nőstény patkányokban csökkenti HO expresszióját és aktivitását, ezzel együtt növekszik az IL-6, TNF- $\alpha$  szintje, valamint a MPO aktivitása, illetve fokozódik a szív iszkémiával szembeni érzékenysége. A HO aktivitás gátlása ösztrogén hiányos és idős nőstény patkányokban tovább növeli az iszkémiára való hajlamot. Vizsgálataink alapján lehetséges, hogy az ösztrogén hiánnyal, valamint az öregedéssel járó fokozott kardiovaszkuláris kockázatban a HO rendszer csökkenő aktivitása is szerepet játszik.
3. A hosszabb idejű mérsékelt intenzitású aerob jellegű testmozgás kardioprotektív szerepében (szívperfúzió, infarktus méret relatív megtartottsága) a szisztémás MMP-2 aktivitás csökkenése és az iszkémia-reperfúziót követően tapasztalt koronária perfuzátum MMP-2 aktivitás redukciója is szerepet játszhat hím patkányokban. Perspektivikusak lehetnek további vizsgálatok annak eldöntésére, hogy a MMP-2 aktivitás kóroki szerepet játszik a szívizom sérülések súlyosbodásában vagy, hogy a ROS, gyulladáshoz vezető paraméterek és egyéb komplex anyagcsere-változások egyik fontos biológiai jelzője-e.
4. Az ösztrogén hiánya önmagában és zsírdús diétával/elhízással társulva fokozott mértékben csökkenti a HO enzim aktivitását és expresszióját nőstény patkányban. A zsírdiéta legkifejezettebben a kontroll állatokban csökkentette a HO aktivitásokat. A

fizikai aktivitás pedig az ovariektómizált állatokban a diétától függetlenül szinte teljes mértékben visszaállította a nem ösztrogénhiányos állatokban tapasztalt HO aktivitást. Az ösztrogén hiány szignifikánsan növeli mind az IL-6, mind a TNF- $\alpha$  szintjét a plazmában. Ezenkívül zsírdúsán táplált ösztrogén hiányos patkányok mutatják a legmagasabb szintű gyulladásos marker koncentrációt. Vizsgálatainkban az ösztrogénhiány és a magas zsírtartalmú diéta jelentősen megnövelte a MPO enzim aktivitását is mind aortában, mind szívszövetben. Ezzel szemben a testmozgás normalizálta az aorta és a szív HO enzim aktivitását és csökkentette a plazma TNF- $\alpha$  és az IL-6 plazma koncentrációját, valamint MPO aktivitását. Ezek az eredmények a testmozgás kardiovaszkuláris kockázatot csökkentő, anti-inflammatorikus mechanizmusait igazolják.

5. Megállapítottuk, hogy az *ex vivo* I/R sérülést megelőző 6 hetes rekreációs testedzés mérsékelte a miokardiális infarktus méretét 2-es típusú diabéteszes Goto-Kakizaki patkánymodellben. A mozgás megnövekedett szív- és aorta cNOS aktivitást okozott, valamint növelte a szív HO aktivitását. Ezen túlmenően javultak a metabolikus paraméterek, mint például a plazma leptin és a vércukor koncentrációja.
6. Az ISO következményeként kialakult miokardiális károsodást követően a testmozgás kardioprotektív hatásait részben a HO enzimrendszer fokozott aktivitása és expressziója is közvetíti mind kontroll, mind farmakológiai ovariektómián átesett, ösztrogén hiányos nőstény patkánymodellben. Hasonlóan a HO enzimhez, a GSH értékeket is növelte a fizikai aktivitás. A 6 hét rekreációs testmozgás gyulladáscsökkentő hatású, csökkentette az MPO aktivitását és a TNF- $\alpha$  koncentrációját, javította a szív antioxidáns és gyulladásos állapotát is. A testmozgás védőhatásában szerepet játszó lehetséges mechanizmusok magukban foglalják a HO enzim aktivitásának és expressziójának, valamint a GSH szintjének növekedését, amely hozzájárul a gyulladásos válasz csökkenéséhez.
7. Rendszeres fizikai aktivitás hiányában a hím patkányok szívfunkciója jelentősebb mértékben romlott a nőstényekhez viszonyítva. A szisztolés és diasztolés szívfunkció javulása szembetűnőbb volt az idős hím állatokban edzés után az infarktusos terület méretének vonatkozásában az iszkémiás sérülésnek kitett szívekben. Ezeket a kedvező



változásokat a Comt és Ogn gének expressziójának csökkenése és Pcp4 expressziója növekedése kísérte a szívizomban.

8. Az ISO injekció csökkentette az antioxidáns GSH termelését és indukálta az MPO-IL6-TNF- $\alpha$  gyulladási útvonalat a herékben és az ondóban, ami stressz által kiváltott herekárosodáshoz vezetett. Ez az első bizonyíték arra, hogy a mérsékelt intenzitású fizikai aktivitás (úszás) hatékonyan enyhítheti az ISO által kiváltott gyulladást és növelheti az antioxidáns védelmet a férfi reproduktív rendszerben, így preventív és/vagy terápiás stratégiaként használható a káros következmények, például az oxidatív szövetkárosodás, a gyulladási folyamatok, a csökkent tesztoszteron bioszintézis és a kedvezőtlen érett/éretlen sperma arány ellensúlyozására.
9. Az iszkémiás prekondicionálást követő kardioprotekciót a cNOS aktivitás növekedése is közvetíti, ami javuló koszorúér perfúzióval jár. Eredményeink összhangban vannak azokkal a klinikai eredményekkel is, amelyek szerint a magasabb szérumszintű MPO-szintű betegeknek nagyobb a kardiovaszkuláris események, a reperfúzió utáni szívműködési zavarok és a kedvezőtlen kamrai remodelling kockázata.
10. A 30 másodperces ballonfelfújási/expozíciós idő bizonyult optimálisnak a DIOR bevonattechnológiás paclitaxel-tartalmazó koronária tágító ballon alkalmazásánál. Ez idő alatt sikerült hatékony szöveti paclitaxel koncentrációt elérni, és ezzel egyidejűleg a gyógyszer szisztémás keringésbe történő bejutása minimális maradt. Rövidebb expozíciós idő elégtelen lokális hatást eredményezett, míg hosszabb idő jelentős szisztémás expozícióval járt. Vizsgálatunk állatmodellben elsőként igazolta az újonnan kifejlesztett DEB biztonságosságát és hatékonyságát.

## **Köszönetnyilvánítás**

Ezúttal mély hálámat és köszönetemet szeretném kifejezni azoknak a kiváló szakembereknek és barátoknak, akik pályám során mellettem álltak és segítettek. Kiemelten szeretnék köszönetet mondani Prof. Dr. Pávó Imrének, Pávóné Prof. Dr. Gyöngyösi Mariann-nak, és Dr. Varga Csabának, akik bármilyen kérdéssel vagy dilemmával hozzájuk fordulhattam, legyen az szakmai útmutatás vagy baráti tanács. Kutatási eredményeimben jelentős szerepük van, amit témavezetőként vállaltak.

Hálámat szeretném továbbá kifejezni Prof. Dr. Juhász Bélának, Prof. Dr. Gesztelyi Rudolfnak, Dr. Priksz Dánielnek, Dr. Varga Balázsnak, Dr. Bombicz Mariann-nak és Dr. Szűcs Miklósnak. Köszönöm nekik a közös munkát, a szakmai támogatást és barátságukat.

Prof. Dr. Radák Zsoltnak és munkacsoportjának köszönöm a kollaborációt, valamint szakmai tanácsaikat.

Dr. Kupai Krisztinának hálás vagyok feltétel nélküli barátságáért, különösen a válságos pillanatokban nyújtott támogatásáért.

Prof. Dr. Baráth Zoltánnak és Prof. Dr. Madléna Melindának köszönöm, hogy lehetővé tették jelenlegi kutatásaimat, és hálás vagyok a bátorításukért.

Dr. Varga-Matusovits Danicának barátságáért és segítségéért, valamint a közös munkáért szeretnék köszönetet mondani.

Dr. Gombár Angélnak köszönöm a közös munkát és barátságát.

Törökné Bielik Mártának szeretnék kifejezni köszönetemet, aki megtanított arra, hogy a legnehezebb helyzetekben sem adjuk fel.

Dr. Dobos Nikolettának, Hossó Adrienn-nek, Mezőné Dr. Gyenes Andreának, Dr. Bereczki Zsoltnak, Dr. Pardi Norbertnek, Dr. Hatvani Lórántnak, Szalma Évának és Dr. Daróczy Györgynek köszönöm az egyetemi és PhD hallgatói éveim fergeteges hangulatát.

Tóth-Molnár Erikának köszönöm a közös munkát és barátságát.

Dr. Deim Zoltánnak hálás vagyok a barátságáért és szakmai tanácsaiért.

Homolya Ernőnek köszönöm az informatikai támogatást és feltétel nélküli barátságát.

Stafira Árpádnak köszönöm a lektorálást, barátságát és támogatását.

Dr. Petneházy Örsnek, Dr. Hevesi Ákosnak, Dr. Petrási Zsoltnak és Dr. Garamvölgyi Ritának köszönöm a közös munkát, a sok nevetést és az éjszakai kísérletek vidám pillanatait.

PhD hallgatóimnak, Dr. Veszélka Médeának, Dr. Ménesi Rudolfnak, Dr. Szalai Zitának, Dr. Matvon Denisnek, Dr. Szabó Renátának, Dr. Osváth Péternek és Dr. Karácsonyi Zoltánnak köszönöm a közös munkát.

A SZTE FOK összes munkatársának, a SZTE TTIK Élettani Szervezettani és Idegtudományi tanszék dolgozóinak, valamint a Debreceni Egyetem és a Kaposvári Egyetem munkatársainak szeretném megköszönni a húsz éven át tartó kiváló együttműködést és jó hangulatot.

Végül, de nem utolsósorban, szeretném kifejezni mély hálámat a családomnak, akik mindenben támogattak és segítettek, hogy eljussak ennek a munkának a befejezéséig. Ők azok, akik a legtöbbet tettek értem.

## Irodalomjegyzék

1. Abdel Aziz, M. T., T. Mostafa, H. Atta, M. A. Wassef, H. H. Fouad, L. A. Rashed and D. Sabry (2009). "Putative role of carbon monoxide signaling pathway in penile erectile function." J Sex Med **6**(1): 49-60.
2. Abildgaard, J., A. T. Pedersen, C. J. Green, N. M. Harder-Lauridsen, T. P. Solomon, C. Thomsen, A. Juul, M. Pedersen, J. T. Pedersen, O. H. Mortensen, H. Pilegaard, B. K. Pedersen and B. Lindegaard (2013). "Menopause is associated with decreased whole body fat oxidation during exercise." Am J Physiol Endocrinol Metab **304**(11): E1227-1236.
3. Abraham, N. G., J. M. Junge and G. S. Drummond (2016). "Translational Significance of Heme Oxygenase in Obesity and Metabolic Syndrome." Trends Pharmacol Sci **37**(1): 17-36.
4. Abraham, N. G. and A. Kappas (2008). "Pharmacological and clinical aspects of heme oxygenase." Pharmacol Rev **60**(1): 79-127.
5. Abraham, N. G., R. Rezzani, L. Rodella, A. Kruger, D. Taller, G. Li Volti, A. I. Goodman and A. Kappas (2004). "Overexpression of human heme oxygenase-1 attenuates endothelial cell sloughing in experimental diabetes." Am J Physiol Heart Circ Physiol **287**(6): H2468-2477.
6. Adameova, A., Y. Abdellatif and N. S. Dhalla (2009). "Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease." Can J Physiol Pharmacol **87**(7): 493-514.
7. Agarwal, A., K. Makker and R. Sharma (2008). "Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update." Am J Reprod Immunol **59**(1): 2-11.
8. Agarwal, A., A. Mulgund, A. Hamada and M. R. Chyatte (2015). "A unique view on male infertility around the globe." Reprod Biol Endocrinol **13**: 37.
9. Ahmad, Z., M. Salim and M. D. Maines (2002). "Human biliverdin reductase is a leucine zipper-like DNA-binding protein and functions in transcriptional activation of heme oxygenase-1 by oxidative stress." J Biol Chem **277**(11): 9226-9232.
10. Al-Owais, M. M., J. L. Scragg, M. L. Dallas, H. E. Boycott, P. Warburton, A. Chakrabarty, J. P. Boyle and C. Peers (2012). "Carbon monoxide mediates the anti-apoptotic effects of heme oxygenase-1 in medulloblastoma DAOY cells via K<sup>+</sup> channel inhibition." J Biol Chem **287**(29): 24754-24764.
11. Albrecht, T., U. Speck, C. Baier, K. J. Wolf, M. Bohm and B. Scheller (2007). "Reduction of stenosis due to intimal hyperplasia after stent supported angioplasty of peripheral arteries by local administration of paclitaxel in swine." Invest Radiol **42**(8): 579-585.
12. Alfonso, F., F. Rivero and J. F. Granada (2020). "Safety of Paclitaxel-Coated Balloons in the Coronary Arteries." J Am Coll Cardiol **75**(9): 1029-1032.
13. Almas, A., Y. Forsell, V. Millischer, J. Moller and C. Lavebratt (2018). "Association of Catechol-O-methyltransferase (COMT Val(158)Met) with future risk of cardiovascular disease in depressed individuals - a Swedish population-based cohort study." BMC Med Genet **19**(1): 126.
14. Alonso-Pineiro, J. A., A. Gonzalez-Rovira, I. Sanchez-Gomar, J. A. Moreno and M. C. Duran-Ruiz (2021). "Nrf2 and Heme Oxygenase-1 Involvement in Atherosclerosis Related Oxidative Stress." Antioxidants (Basel) **10**(9).

15. Andreadou, I., E. K. Iliodromitis, T. Rassaf, R. Schulz, A. Papapetropoulos and P. Ferdinandy (2015). "The role of gasotransmitters NO, H<sub>2</sub>S and CO in myocardial ischaemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning and remote conditioning." Br J Pharmacol **172**(6): 1587-1606.
16. Arany, Z., S. Y. Foo, Y. Ma, J. L. Ruas, A. Bommi-Reddy, G. Girnun, M. Cooper, D. Laznik, J. Chinsomboon, S. M. Rangwala, K. H. Baek, A. Rosenzweig and B. M. Spiegelman (2008). "HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1 $\alpha$ ." Nature **451**(7181): 1008-1012.
17. Aratani, Y. (2018). "Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function." Arch Biochem Biophys **640**: 47-52.
18. Araujo, J. A., M. Zhang and F. Yin (2012). "Heme oxygenase-1, oxidation, inflammation, and atherosclerosis." Front Pharmacol **3**: 119.
19. Arenas, I. A., S. J. Armstrong, Y. Xu and S. T. Davidge (2005). "Chronic tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition enhances NO modulation of vascular function in estrogen-deficient rats." Hypertension **46**(1): 76-81.
20. Ariyoshi, T., K. Tsuboi and K. Hamasaki (1981). "Effects of age and sex on microsomal heme oxygenase and cytochrome P-450 content in liver of rats." J Pharmacobiodyn **4**(9): 664-669.
21. Artinian, N. T., G. F. Fletcher, D. Mozaffarian, P. Kris-Etherton, L. Van Horn, A. H. Lichtenstein, S. Kumanyika, W. E. Kraus, J. L. Fleg, N. S. Redeker, J. C. Meininger, J. Banks, E. M. Stuart-Shor, B. J. Fletcher, T. D. Miller, S. Hughes, L. T. Braun, L. A. Kopin, K. Berra, L. L. Hayman, L. J. Ewing, P. A. Ades, J. L. Durstine, N. Houston-Miller, L. E. Burke and N. American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular (2010). "Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association." Circulation **122**(4): 406-441.
22. Asp, M. L., J. J. Martindale, F. I. Heinis, W. Wang and J. M. Metzger (2013). "Calcium mishandling in diastolic dysfunction: mechanisms and potential therapies." Biochim Biophys Acta **1833**(4): 895-900.
23. Ayer, A., A. Zarjou, A. Agarwal and R. Stocker (2016). "Heme Oxygenases in Cardiovascular Health and Disease." Physiol Rev **96**(4): 1449-1508.
24. Balla, J., G. M. Vercellotti, V. Jeney, A. Yachie, Z. Varga, J. W. Eaton and G. Balla (2005). "Heme, heme oxygenase and ferritin in vascular endothelial cell injury." Mol Nutr Food Res **49**(11): 1030-1043.
25. Balligand, J. L., O. Feron and C. Dessy (2009). "eNOS activation by physical forces: from short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues." Physiol Rev **89**(2): 481-534.
26. Baumgartner, I. and M. Schindewolf (2020). "The paclitaxel story in cardiovascular medicine." Eur Heart J **41**(38): 3740-3742.
27. Baxter, G. F. and D. M. Yellon (1994). "Ischaemic preconditioning of myocardium: a new paradigm for clinical cardioprotection?" Br J Clin Pharmacol **38**(5): 381-387.
28. Beckman, J. A. and C. J. White (2019). "Paclitaxel-Coated Balloons and Eluting Stents: Is There a Mortality Risk in Patients With Peripheral Artery Disease?" Circulation **140**(16): 1342-1351.
29. Belcher, J. D., J. D. Beckman, G. Balla, J. Balla and G. Vercellotti (2010). "Heme degradation and vascular injury." Antioxid Redox Signal **12**(2): 233-248.

30. Bellafiore, M., G. Battaglia, A. Bianco, F. Farina, A. Palma and A. Paoli (2013). "The involvement of MMP-2 and MMP-9 in heart exercise-related angiogenesis." J Transl Med **11**: 283.
31. Bellner, L., N. B. Lebovics, R. Rubinstein, Y. D. Buchen, E. Sinatra, G. Sinatra, N. G. Abraham, J. A. McClung and E. A. Thompson (2020). "Heme Oxygenase-1 Upregulation: A Novel Approach in the Treatment of Cardiovascular Disease." Antioxid Redox Signal **32**(14): 1045-1060.
32. Berezcki, D., Jr., J. Balla and D. Berezcki (2018). "Heme Oxygenase-1: Clinical Relevance in Ischemic Stroke." Curr Pharm Des **24**(20): 2229-2235.
33. Bernardo, B. C., J. Y. Y. Ooi, K. L. Weeks, N. L. Patterson and J. R. McMullen (2018). "Understanding Key Mechanisms of Exercise-Induced Cardiac Protection to Mitigate Disease: Current Knowledge and Emerging Concepts." Physiol Rev **98**(1): 419-475.
34. Bernelot Moens, S. J., G. R. Schnitzler, M. Nickerson, H. Guo, K. Ueda, Q. Lu, M. J. Aronovitz, H. Nickerson, W. E. Baur, U. Hansen, L. K. Iyer and R. H. Karas (2012). "Rapid estrogen receptor signaling is essential for the protective effects of estrogen against vascular injury." Circulation **126**(16): 1993-2004.
35. Biragyn, A. and L. Ferrucci (2018). "Gut dysbiosis: a potential link between increased cancer risk in ageing and inflammaging." Lancet Oncol **19**(6): e295-e304.
36. Bisbis, S., D. Bailbe, M. A. Tormo, F. Picarel-Blanchot, M. Derouet, J. Simon and B. Portha (1993). "Insulin resistance in the GK rat: decreased receptor number but normal kinase activity in liver." Am J Physiol **265**(5 Pt 1): E807-813.
37. Bohm, C., V. Benz, M. Clemenz, C. Sprang, B. Hoft, U. Kintscher and A. Foryst-Ludwig (2013). "Sexual dimorphism in obesity-mediated left ventricular hypertrophy." Am J Physiol Heart Circ Physiol **305**(2): H211-218.
38. Borzsei, D., D. Priksz, R. Szabo, M. Bombicz, Z. Karacsonyi, L. G. Puskas, L. Z. Feher, Z. Radak, K. Kupai, A. M. Berko, C. Varga, B. Juhasz and A. Posa (2021). "Exercise-mitigated sex-based differences in aging: from genetic alterations to heart performance." Am J Physiol Heart Circ Physiol **320**(2): H854-H866.
39. Boulghobra, D., M. Dubois, B. Alpha-Bazin, F. Coste, M. Olmos, S. Gayrard, I. Bornard, G. Meyer, J. C. Gaillard, J. Armengaud and C. Reboul (2021). "Increased protein S-nitrosylation in mitochondria: a key mechanism of exercise-induced cardioprotection." Basic Res Cardiol **116**(1): 66.
40. Bowers, S. L. and T. A. Baudino (2012). "Cardiac myocyte-fibroblast interactions and the coronary vasculature." J Cardiovasc Transl Res **5**(6): 783-793.
41. Braud, L., M. Pini, L. Muchova, S. Manin, H. Kitagishi, D. Sawaki, G. Czibik, J. Ternacle, G. Derumeaux, R. Foresti and R. Motterlini (2018). "Carbon monoxide-induced metabolic switch in adipocytes improves insulin resistance in obese mice." JCI Insight **3**(22).
42. Brown, R. A., M. J. Anthony, P. Petrovski and J. Ren (2001). "The influence of gender, diabetes, and acetaldehyde on the intrinsic contractile properties of isolated rat myocardium." Cardiovasc Toxicol **1**(1): 35-42.
43. Buelle, Y., R. B. Wambolt, M. Grist, H. L. Parsons, J. C. Chow, C. Antler, A. Bonen, A. Keller, G. A. Dunaway, K. M. Popov, P. W. Hochachka and M. F. Allard (2004). "Regular exercise is associated with a protective metabolic phenotype in the rat heart." Am J Physiol Heart Circ Physiol **287**(3): H1055-1063.
44. Cabral-Pacheco, G. A., I. Garza-Veloz, C. Castruita-De la Rosa, J. M. Ramirez-Acuna, B. A. Perez-Romero, J. F. Guerrero-Rodriguez, N. Martinez-Avila and M. L. Martinez-Fierro

- (2020). "The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases." Int J Mol Sci **21**(24).
45. Cade, W. T. (2008). "Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting." Phys Ther **88**(11): 1322-1335.
  46. Calvert, J. W., M. E. Condit, J. P. Aragon, C. K. Nicholson, B. F. Moody, R. L. Hood, A. L. Sindler, S. Gundewar, D. R. Seals, L. A. Barouch and D. J. Lefer (2011). "Exercise protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via stimulation of beta(3)-adrenergic receptors and increased nitric oxide signaling: role of nitrite and nitrosothiols." Circ Res **108**(12): 1448-1458.
  47. Cao, H., Y. Wang, Q. Wang, R. Wang, S. Guo, X. Zhao, Y. Zhang, D. Tong and Z. Yang (2016). "Taxol prevents myocardial ischemia-reperfusion injury by inducing JNK-mediated HO-1 expression." Pharm Biol **54**(3): 555-560.
  48. Cao, H. M., Q. Wang, H. Y. You, J. Li and Z. Y. Yang (2011). "Stabilizing microtubules decreases myocardial ischaemia-reperfusion injury." J Int Med Res **39**(5): 1713-1719.
  49. Caponi, P. W., A. M. Lehnen, G. H. Pinto, J. Borges, M. Markoski, U. F. Machado and B. D. Schaan (2013). "Aerobic exercise training induces metabolic benefits in rats with metabolic syndrome independent of dietary changes." Clinics (Sao Paulo) **68**(7): 1010-1017.
  50. Carneiro, L. S., A. M. Fonseca, P. Serrao, M. P. Mota, J. Vasconcelos-Raposo and M. A. Vieira-Coelho (2016). "Impact of physical exercise on catechol-O-methyltransferase activity in depressive patients: A preliminary communication." J Affect Disord **193**: 117-122.
  51. Caussy, C., A. Aubin and R. Loomba (2021). "The Relationship Between Type 2 Diabetes, NAFLD, and Cardiovascular Risk." Curr Diab Rep **21**(5): 15.
  52. Ceccarelli, V., I. Barchetta, F. A. Cimini, L. Bertocchini, C. Chiappetta, D. Capoccia, R. Carletti, C. Di Cristofano, G. Silecchia, M. Fontana, F. Leonetti, A. Lenzi, M. G. Baroni, E. Barone and M. G. Cavallo (2020). "Reduced Biliverdin Reductase-A Expression in Visceral Adipose Tissue is Associated with Adipocyte Dysfunction and NAFLD in Human Obesity." Int J Mol Sci **21**(23).
  53. Celik, A., F. Koc, H. Kadi, K. Ceyhan and U. Erkorkmaz (2012). "Inflammation is related to unbalanced cardiac autonomic functions in hypertension: an observational study." Anadolu Kardiyol Derg **12**(3): 233-240.
  54. Chakrabarti, S., O. Lekontseva and S. T. Davidge (2008). "Estrogen is a modulator of vascular inflammation." IUBMB Life **60**(6): 376-382.
  55. Chang, S. H., J. Garcia, J. A. Melendez, M. S. Kilberg and A. Agarwal (2003). "Haem oxygenase 1 gene induction by glucose deprivation is mediated by reactive oxygen species via the mitochondrial electron-transport chain." Biochem J **371**(Pt 3): 877-885.
  56. Chapman, J. T., L. E. Otterbein, J. A. Elias and A. M. Choi (2001). "Carbon monoxide attenuates aeroallergen-induced inflammation in mice." Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol **281**(1): L209-216.
  57. Chaput, J. P., J. Willumsen, F. Bull, R. Chou, U. Ekelund, J. Firth, R. Jago, F. B. Ortega and P. T. Katzmarzyk (2020). "2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5-17 years: summary of the evidence." Int J Behav Nutr Phys Act **17**(1): 141.
  58. Chen, H., C. Chen, M. Spanos, G. Li, R. Lu, Y. Bei and J. Xiao (2022). "Exercise training maintains cardiovascular health: signaling pathways involved and potential therapeutics." Signal Transduct Target Ther **7**(1): 306.

59. Chen, T. M., J. Li, L. Liu, L. Fan, X. Y. Li, Y. T. Wang, N. G. Abraham and J. Cao (2013). "Effects of heme oxygenase-1 upregulation on blood pressure and cardiac function in an animal model of hypertensive myocardial infarction." Int J Mol Sci **14**(2): 2684-2706.
60. Cheng, Y. S., D. Z. Dai and Y. Dai (2010). "Testis dysfunction by isoproterenol is mediated by upregulating endothelin receptor A, leptin and protein kinase C $\epsilon$  and is attenuated by an endothelin receptor antagonist CPU0213." Reprod Toxicol **29**(4): 421-426.
61. Cheung, P. Y., G. Sawicki, M. Wozniak, W. Wang, M. W. Radomski and R. Schulz (2000). "Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart." Circulation **101**(15): 1833-1839.
62. Chigurupati, S., T. G. Son, D. H. Hyun, J. D. Lathia, M. R. Mughal, J. Savell, S. C. Li, G. P. Nagaraju, S. L. Chan, T. V. Arumugam and M. P. Mattson (2008). "Lifelong running reduces oxidative stress and degenerative changes in the testes of mice." J Endocrinol **199**(2): 333-341.
63. Chiriac, S., C. Stanciu, I. Girleanu, C. Cojocariu, C. Sfarti, A. M. Singeap, T. Cuciureanu, L. Huiban, C. M. Muzica, S. Zenovia, R. Nastasa and A. Trifan (2021). "Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases: The Heart of the Matter." Can J Gastroenterol Hepatol **2021**: 6696857.
64. Clark, J. E., R. Foresti, P. Sarathchandra, H. Kaur, C. J. Green and R. Motterlini (2000). "Heme oxygenase-1-derived bilirubin ameliorates postischemic myocardial dysfunction." Am J Physiol Heart Circ Physiol **278**(2): H643-651.
65. Clegg, D. J., L. M. Brown, S. C. Woods and S. C. Benoit (2006). "Gonadal hormones determine sensitivity to central leptin and insulin." Diabetes **55**(4): 978-987.
66. Clegg, D. J., L. M. Brown, J. M. Zigman, C. J. Kemp, A. D. Strader, S. C. Benoit, S. C. Woods, M. Mangiaracina and N. Geary (2007). "Estradiol-dependent decrease in the orexigenic potency of ghrelin in female rats." Diabetes **56**(4): 1051-1058.
67. Cocuzza, M., S. C. Sikka, K. S. Athayde and A. Agarwal (2007). "Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence based analysis." Int Braz J Urol **33**(5): 603-621.
68. Cohen, M. V., C. P. Baines and J. M. Downey (2000). "Ischemic preconditioning: from adenosine receptor to KATP channel." Annu Rev Physiol **62**: 79-109.
69. Cohen, M. V., G. S. Liu and J. M. Downey (1991). "Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits." Circulation **84**(1): 341-349.
70. Consoli, V., V. Sorrenti, S. Grosso and L. Vanella (2021). "Heme Oxygenase-1 Signaling and Redox Homeostasis in Physiopathological Conditions." Biomolecules **11**(4).
71. Cremers, B., U. Speck, N. Kaufels, D. Mahnkopf, M. Kuhler, M. Bohm and B. Scheller (2009). "Drug-eluting balloon: very short-term exposure and overlapping." Thromb Haemost **101**(1): 201-206.
72. Cureau, F. V., U. Ekelund, K. V. Bloch and B. D. Schaan (2017). "Does body mass index modify the association between physical activity and screen time with cardiometabolic risk factors in adolescents? Findings from a country-wide survey." Int J Obes (Lond) **41**(4): 551-559.
73. Czompa, A., A. Gyongyosi, A. Czegledi, E. Csepányi, I. Bak, D. D. Haines, A. Tosaki and I. Lekli (2014). "Cardioprotection afforded by sour cherry seed kernel: the role of heme oxygenase-1." J Cardiovasc Pharmacol **64**(5): 412-419.



74. Czompa, A., K. Szoke, J. Prokisch, A. Gyongyosi, I. Bak, G. Balla, A. Tosaki and I. Lekli (2018). "Aged (Black) versus Raw Garlic against Ischemia/Reperfusion-Induced Cardiac Complications." Int J Mol Sci **19**(4).
75. Csepanyi, E., A. Czompa, D. Haines, I. Lekli, E. Bakondi, G. Balla, A. Tosaki and I. Bak (2015). "Cardiovascular effects of low versus high-dose beta-carotene in a rat model." Pharmacol Res **100**: 148-156.
76. Csepanyi, E., A. Czompa, P. Szabados-Furjesi, I. Lekli, J. Balla, G. Balla, A. Tosaki and I. Bak (2018). "The Effects of Long-Term, Low- and High-Dose Beta-Carotene Treatment in Zucker Diabetic Fatty Rats: The Role of HO-1." Int J Mol Sci **19**(4).
77. D'Annunzio, V., M. Donato, L. Erni, V. Miksztowicz, B. Buchholz, C. L. Carrion, L. Schreier, R. Wikinski, R. J. Gelpi, G. Berg and N. Basso (2009). "Rosuvastatin given during reperfusion decreases infarct size and inhibits matrix metalloproteinase-2 activity in normocholesterolemic and hypercholesterolemic rabbits." J Cardiovasc Pharmacol **53**(2): 137-144.
78. Davis, K. E., D. N. M, K. Sun, M. S. W, D. B. J, A. Z. J, D. Zeve, D. H. L, W. C. D, M. G. L, Y. Xu, V. W. Z, A. K. S and D. J. Clegg (2013). "The sexually dimorphic role of adipose and adipocyte estrogen receptors in modulating adipose tissue expansion, inflammation, and fibrosis." Mol Metab **2**(3): 227-242.
79. Deckx, S., S. Heymans and A. P. Papageorgiou (2016). "The diverse functions of osteoglycin: a deceitful dwarf, or a master regulator of disease?" FASEB J **30**(8): 2651-2661.
80. Di Noia, M. A., S. Van Driesche, F. Palmieri, L. M. Yang, S. Quan, A. I. Goodman and N. G. Abraham (2006). "Heme oxygenase-1 enhances renal mitochondrial transport carriers and cytochrome C oxidase activity in experimental diabetes." J Biol Chem **281**(23): 15687-15693.
81. Diaz de Barboza, G., S. Guizzardi, L. Moine and N. Tolosa de Talamoni (2017). "Oxidative stress, antioxidants and intestinal calcium absorption." World J Gastroenterol **23**(16): 2841-2853.
82. Dimmeler, S., I. Fleming, B. Fisslthaler, C. Hermann, R. Busse and A. M. Zeiher (1999). "Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation." Nature **399**(6736): 601-605.
83. Dixit, M., A. E. Loot, A. Mohamed, B. Fisslthaler, C. M. Boulanger, B. Ceacareanu, A. Hassid, R. Busse and I. Fleming (2005). "Gab1, SHP2, and protein kinase A are crucial for the activation of the endothelial NO synthase by fluid shear stress." Circ Res **97**(12): 1236-1244.
84. Donato, M., V. D'Annunzio, B. Buchholz, V. Miksztowicz, C. L. Carrion, L. B. Valdez, T. Zaobornyj, L. Schreier, R. Wikinski, A. Boveris, G. Berg and R. J. Gelpi (2010). "Role of matrix metalloproteinase-2 in the cardioprotective effect of ischaemic postconditioning." Exp Physiol **95**(2): 274-281.
85. Doustar, Y., F. G. Soufi, A. Jafary, M. M. Saber and R. Ghiassie (2012). "Role of four-week resistance exercise in preserving the heart against ischaemia-reperfusion-induced injury." Cardiovasc J Afr **23**(8): 451-455.
86. Downey, J. M., A. M. Davis and M. V. Cohen (2007). "Signaling pathways in ischemic preconditioning." Heart Fail Rev **12**(3-4): 181-188.
87. Dubey, R. K., Y. Y. Tyurina, V. A. Tyurin, D. G. Gillespie, R. A. Branch, E. K. Jackson and V. E. Kagan (1999). "Estrogen and tamoxifen metabolites protect smooth muscle cell

- membrane phospholipids against peroxidation and inhibit cell growth." Circ Res **84**(2): 229-239.
88. Engler, R. L., G. W. Schmid-Schonbein and R. S. Pavelec (1983). "Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog." Am J Pathol **111**(1): 98-111.
  89. Eriksson, A. L., S. Skrtic, A. Niklason, L. M. Hulten, O. Wiklund, T. Hedner and C. Ohlsson (2004). "Association between the low activity genotype of catechol-O-methyltransferase and myocardial infarction in a hypertensive population." Eur Heart J **25**(5): 386-391.
  90. Fajardo, G., M. Coronado, M. Matthews and D. Bernstein (2022). "Mitochondrial Quality Control in the Heart: The Balance between Physiological and Pathological Stress." Biomedicines **10**(6).
  91. Falcone, J. C., L. Kuo and G. A. Meininger (1993). "Endothelial cell calcium increases during flow-induced dilation in isolated arterioles." Am J Physiol **264**(2 Pt 2): H653-659.
  92. Fan, D., A. Takawale, J. Lee and Z. Kassiri (2012). "Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease." Fibrogenesis Tissue Repair **5**(1): 15.
  93. Farah, C., A. Nascimento, G. Bolea, G. Meyer, S. Gayraud, A. Lacampagne, O. Cazorla and C. Reboul (2017). "Key role of endothelium in the eNOS-dependent cardioprotection with exercise training." J Mol Cell Cardiol **102**: 26-30.
  94. Farhan, S., R. Hemetsberger, J. Matiasek, C. Strehblow, N. Pavo, A. Khorsand, O. Petnehazy, Z. Petراسi, A. Kaider, D. Glogar, K. Huber and M. Gyongyosi (2009). "Implantation of paclitaxel-eluting stent impairs the vascular compliance of arteries in porcine coronary stenting model." Atherosclerosis **202**(1): 144-151.
  95. Feng, H., H. Li, D. Zhang, Y. Zhao, N. Jiang, X. Zhao, Y. U. Zhang, J. Tan, W. Fang, Y. Zhang and W. Liu (2015). "Aortic wall proteomic analysis in spontaneously hypertensive rats with a blood pressure decrease induced by 6-week load-free swimming." Biomed Rep **3**(5): 681-686.
  96. Ferdinandy, P., Z. Szilvassy, N. Balogh, C. Csonka, T. Csont, M. Koltai and L. Dux (1996). "Nitric oxide is involved in active preconditioning in isolated working rat hearts." Ann N Y Acad Sci **793**: 489-493.
  97. Fernandes, T., J. S. Nakamuta, F. C. Magalhaes, F. R. Roque, C. Lavini-Ramos, I. T. Schettert, V. Coelho, J. E. Krieger and E. M. Oliveira (2012). "Exercise training restores the endothelial progenitor cells number and function in hypertension: implications for angiogenesis." J Hypertens **30**(11): 2133-2143.
  98. Fert-Bober, J., H. Leon, J. Sawicka, R. S. Basran, R. M. Devon, R. Schulz and G. Sawicki (2008). "Inhibiting matrix metalloproteinase-2 reduces protein release into coronary effluent from isolated rat hearts during ischemia-reperfusion." Basic Res Cardiol **103**(5): 431-443.
  99. Fige, E., J. Szendrei, L. Sos, I. Kraszewska, L. Potor, J. Balla and Z. Szondy (2021). "Heme Oxygenase-1 Contributes to Both the Engulfment and the Anti-Inflammatory Program of Macrophages during Efferocytosis." Cells **10**(3).
  100. Fiorentino, T. V., A. Prioletta, P. Zuo and F. Folli (2013). "Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases." Curr Pharm Des **19**(32): 5695-5703.
  101. Fioretti, F., A. Tavani, S. Gallus, S. Franceschi and C. La Vecchia (2000). "Menopause and risk of non-fatal acute myocardial infarction: an Italian case-control study and a review of the literature." Hum Reprod **15**(3): 599-603.

102. Fletcher, G. F., S. N. Blair, J. Blumenthal, C. Caspersen, B. Chaitman, S. Epstein, H. Falls, E. S. Froelicher, V. F. Froelicher and I. L. Pina (1992). "Statement on exercise. Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart association." Circulation **86**(1): 340-344.
103. Fontes-Carvalho, R., A. I. Azevedo, F. Sampaio, M. Teixeira, N. Bettencourt, L. Campos, F. R. Goncalves, V. G. Ribeiro, A. Azevedo and A. Leite-Moreira (2015). "The Effect of Exercise Training on Diastolic and Systolic Function After Acute Myocardial Infarction: A Randomized Study." Medicine (Baltimore) **94**(36): e1450.
104. Ford, E. S., L. M. Maynard and C. Li (2014). "Trends in mean waist circumference and abdominal obesity among US adults, 1999-2012." JAMA **312**(11): 1151-1153.
105. Frasier, C. R., R. C. Sloan, P. A. Bostian, M. D. Gonzon, J. Kurowicki, S. J. Lopresto, E. J. Anderson and D. A. Brown (2011). "Short-term exercise preserves myocardial glutathione and decreases arrhythmias after thiol oxidation and ischemia in isolated rat hearts." J Appl Physiol (1985) **111**(6): 1751-1759.
106. French, J. P., K. L. Hamilton, J. C. Quindry, Y. Lee, P. A. Upchurch and S. K. Powers (2008). "Exercise-induced protection against myocardial apoptosis and necrosis: MnSOD, calcium-handling proteins, and calpain." FASEB J **22**(8): 2862-2871.
107. Gall, T., D. Petho, A. Nagy, G. Balla and J. Balla (2020). "Therapeutic Potential of Carbon Monoxide (CO) and Hydrogen Sulfide (H<sub>2</sub>S) in Hemolytic and Hemorrhagic Vascular Disorders-Interaction between the Heme Oxygenase and H<sub>2</sub>S-Producing Systems." Int J Mol Sci **22**(1).
108. Ganesan, B., S. Buddhan, R. Anandan, R. Sivakumar and R. AnbinEzhilan (2010). "Antioxidant defense of betaine against isoprenaline-induced myocardial infarction in rats." Mol Biol Rep **37**(3): 1319-1327.
109. Garcia-Dorado, D., M. Ruiz-Meana, J. Inserte, A. Rodriguez-Sinovas and H. M. Piper (2012). "Calcium-mediated cell death during myocardial reperfusion." Cardiovasc Res **94**(2): 168-180.
110. Garg, M. and D. Khanna (2014). "Exploration of pharmacological interventions to prevent isoproterenol-induced myocardial infarction in experimental models." Ther Adv Cardiovasc Dis **8**(4): 155-169.
111. Garza, M. A., E. A. Wason and J. Q. Zhang (2015). "Cardiac remodeling and physical training post myocardial infarction." World J Cardiol **7**(2): 52-64.
112. Gavin, K. M., E. E. Cooper and R. C. Hickner (2013). "Estrogen receptor protein content is different in abdominal than gluteal subcutaneous adipose tissue of overweight-to-obese premenopausal women." Metabolism **62**(8): 1180-1188.
113. Gavin, K. M., E. E. Cooper, D. K. Raymer and R. C. Hickner (2013). "Estradiol effects on subcutaneous adipose tissue lipolysis in premenopausal women are adipose tissue depot specific and treatment dependent." Am J Physiol Endocrinol Metab **304**(11): E1167-1174.
114. Gavin, K. M., D. R. Seals, A. E. Silver and K. L. Moreau (2009). "Vascular endothelial estrogen receptor alpha is modulated by estrogen status and related to endothelial function and endothelial nitric oxide synthase in healthy women." J Clin Endocrinol Metab **94**(9): 3513-3520.
115. Geary, N. (2001). "Estradiol, CCK and satiation." Peptides **22**(8): 1251-1263.

116. Ghahremani, R., A. Damirchi, I. Salehi, A. Komaki and F. Esposito (2018). "Mitochondrial dynamics as an underlying mechanism involved in aerobic exercise training-induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury." Life Sci **213**: 102-108.
117. Gibb, A. A. and B. G. Hill (2018). "Metabolic Coordination of Physiological and Pathological Cardiac Remodeling." Circ Res **123**(1): 107-128.
118. Gielen, S., G. Schuler and V. Adams (2010). "Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms." Circulation **122**(12): 1221-1238.
119. Gircz, Z., M. M. Lalu, C. Csonka, P. Bencsik, R. Schulz and P. Ferdinandy (2006). "Hyperlipidemia attenuates the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning: role of matrix metalloproteinase-2 inhibition." J Pharmacol Exp Ther **316**(1): 154-161.
120. Guo, Y., W. J. Wu, Y. Qiu, X. L. Tang, Z. Yang and R. Bolli (1998). "Demonstration of an early and a late phase of ischemic preconditioning in mice." Am J Physiol **275**(4): H1375-1387.
121. Hafstad, A. D., J. Lund, E. Hadler-Olsen, A. C. Hoper, T. S. Larsen and E. Aasum (2013). "High- and moderate-intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in mice with diet-induced obesity." Diabetes **62**(7): 2287-2294.
122. Haines, D. D., B. Juhasz and A. Tosaki (2013). "Management of multicellular senescence and oxidative stress." J Cell Mol Med **17**(8): 936-957.
123. Haines, D. D., I. Lekli, P. Teissier, I. Bak and A. Tosaki (2012). "Role of haeme oxygenase-1 in resolution of oxidative stress-related pathologies: focus on cardiovascular, lung, neurological and kidney disorders." Acta Physiol (Oxf) **204**(4): 487-501.
124. Hambrecht, R., E. Fiehn, C. Weigl, S. Gielen, C. Hamann, R. Kaiser, J. Yu, V. Adams, J. Niebauer and G. Schuler (1998). "Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure." Circulation **98**(24): 2709-2715.
125. Hamilton, K. L., L. Lin, Y. Wang and A. A. Knowlton (2008). "Effect of ovariectomy on cardiac gene expression: inflammation and changes in SOCS gene expression." Physiol Genomics **32**(2): 254-263.
126. Hammiche, F., J. S. Laven, J. M. Twigt, W. P. Boellaard, E. A. Steegers and R. P. Steegers-Theunissen (2012). "Body mass index and central adiposity are associated with sperm quality in men of subfertile couples." Hum Reprod **27**(8): 2365-2372.
127. Hammoud, A. O., A. W. Meikle, L. O. Reis, M. Gibson, C. M. Peterson and D. T. Carrell (2012). "Obesity and male infertility: a practical approach." Semin Reprod Med **30**(6): 486-495.
128. Harthmann, A. D., K. De Angelis, L. P. Costa, D. Senador, B. D. Schaan, E. M. Krieger and M. C. Irigoyen (2007). "Exercise training improves arterial baro- and chemoreflex in control and diabetic rats." Auton Neurosci **133**(2): 115-120.
129. Herdeg, C., M. Oberhoff, A. Baumbach, A. Blattner, D. I. Axel, S. Schroder, H. Heinle and K. R. Karsch (2000). "Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo." J Am Coll Cardiol **35**(7): 1969-1976.
130. Hill-Kapturczak, N., S. H. Chang and A. Agarwal (2002). "Heme oxygenase and the kidney." DNA Cell Biol **21**(4): 307-321.
131. Hjorth, M., F. Norheim, A. J. Meen, S. Pourteymour, S. Lee, T. Holen, J. Jensen, K. I. Birkeland, V. N. Martinov, T. M. Langlete, K. Eckardt, C. A. Drevon and S. O. Kolset

- (2015). "The effect of acute and long-term physical activity on extracellular matrix and serglycin in human skeletal muscle." Physiol Rep **3**(8).
132. Holvoet, P. (2012). "Stress in obesity and associated metabolic and cardiovascular disorders." Scientifica (Cairo) **2012**: 205027.
133. Hosick, P. A., M. F. Weeks, M. W. Hankins, K. H. Moore and D. E. Stec (2017). "Sex-Dependent Effects of HO-1 Deletion from Adipocytes in Mice." Int J Mol Sci **18**(3).
134. Hu, Y., J. Liu, Q. Zhao, P. Xu, Y. Chen, H. Zhou and X. Li (2015). "Correlation between mimecan expression and coronary artery stenosis in patients with coronary heart disease." Int J Clin Exp Med **8**(11): 21641-21646.
135. Hwang, C. W., D. Wu and E. R. Edelman (2001). "Physiological transport forces govern drug distribution for stent-based delivery." Circulation **104**(5): 600-605.
136. Iemitsu, M., S. Maeda, S. Jesmin, T. Otsuki and T. Miyauchi (2006). "Exercise training improves aging-induced downregulation of VEGF angiogenic signaling cascade in hearts." Am J Physiol Heart Circ Physiol **291**(3): H1290-1298.
137. Iofina, E., R. Langenberg, R. Blindt, H. Kuhl, M. Kelm and R. Hoffmann (2006). "Polymer-based paclitaxel-eluting stents are superior to nonpolymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of de novo coronary lesions." Am J Cardiol **98**(8): 1022-1027.
138. Ishizaka, N., T. Aizawa, I. Mori, J. Taguchi, Y. Yazaki, R. Nagai and M. Ohno (2000). "Heme oxygenase-1 is upregulated in the rat heart in response to chronic administration of angiotensin II." Am J Physiol Heart Circ Physiol **279**(2): H672-678.
139. Jeger, R. V., S. Eccleshall, W. A. Wan Ahmad, J. Ge, T. C. Poerner, E. S. Shin, F. Alfonso, A. Latib, P. J. Ong, T. T. Rissanen, J. Saucedo, B. Scheller, F. X. Kleber and D. C. B. C. G. International (2020). "Drug-Coated Balloons for Coronary Artery Disease: Third Report of the International DCB Consensus Group." JACC Cardiovasc Interv **13**(12): 1391-1402.
140. Juhasz, B., P. Der, P. Szodoray, R. Gesztelyi, I. Lekli, I. Bak, M. Antal, N. Maulik, A. Tosaki and M. Vecsernyes (2007). "Adrenocorticotrope hormone fragment (4-10) attenuates the ischemia/reperfusion-induced cardiac injury in isolated rat hearts." Antioxid Redox Signal **9**(11): 1851-1861.
141. Juhasz, B., P. Der, T. Turoczi, I. Bacskey, E. Varga and A. Tosaki (2004). "Preconditioning in intact and previously diseased myocardium: laboratory or clinical dilemma?" Antioxid Redox Signal **6**(2): 325-333.
142. Juhasz, B., A. Kertesz, J. Balla, G. Balla, Z. Szabo, M. Bombicz, D. Priksz, R. Gesztelyi, B. Varga, D. D. Haines and A. Tosaki (2013). "Cardioprotective effects of sour cherry seed extract (SCSE) on the hypercholesterolemic rabbit heart." Curr Pharm Des **19**(39): 6896-6905.
143. Juhasz, B., B. Varga, A. Czompa, I. Bak, I. Lekli, R. Gesztelyi, J. Zsuga, A. Kemeny-Beke, M. Antal, L. Szendrei and A. Tosaki (2011). "Postischemic cardiac recovery in heme oxygenase-1 transgenic ischemic/reperfused mouse myocardium." J Cell Mol Med **15**(9): 1973-1982.
144. Kaczorowski, D. J. and B. S. Zuckerbraun (2007). "Carbon monoxide: medicinal chemistry and biological effects." Curr Med Chem **14**(25): 2720-2725.
145. Kang, Y., Y. Cai and W. Pan (2022). "Rapamycin and Paclitaxel Affect Human Aortic Smooth Muscle Cells-Derived Foam Cells Viability and Proliferation." Braz J Cardiovasc Surg **37**(2): 200-206.

146. Kapitulnik, J. and M. D. Maines (2009). "Pleiotropic functions of biliverdin reductase: cellular signaling and generation of cytoprotective and cytotoxic bilirubin." Trends Pharmacol Sci **30**(3): 129-137.
147. Kapturczak, M. H., C. Wasserfall, T. Brusko, M. Campbell-Thompson, T. M. Ellis, M. A. Atkinson and A. Agarwal (2004). "Heme oxygenase-1 modulates early inflammatory responses: evidence from the heme oxygenase-1-deficient mouse." Am J Pathol **165**(3): 1045-1053.
148. Karalis, K. P., P. Giannogonas, E. Kodela, Y. Koutmani, M. Zoumakis and T. Teli (2009). "Mechanisms of obesity and related pathology: linking immune responses to metabolic stress." FEBS J **276**(20): 5747-5754.
149. Karna, K. K., K. K. Soni, J. H. You, N. Y. Choi, H. K. Kim, C. Y. Kim, S. W. Lee, Y. S. Shin and J. K. Park (2020). "MOTILIPERM Ameliorates Immobilization Stress-Induced Testicular Dysfunction via Inhibition of Oxidative Stress and Modulation of the Nrf2/HO-1 Pathway in SD Rats." Int J Mol Sci **21**(13).
150. Kertesz, A., M. Bombicz, D. Priksz, J. Balla, G. Balla, R. Gesztelyi, B. Varga, D. D. Haines, A. Tosaki and B. Juhasz (2013). "Adverse impact of diet-induced hypercholesterolemia on cardiovascular tissue homeostasis in a rabbit model: time-dependent changes in cardiac parameters." Int J Mol Sci **14**(9): 19086-19108.
151. Khan, R. S., M. D. Martinez, J. C. Sy, K. D. Pendergrass, P. L. Che, M. E. Brown, E. B. Cabigas, M. Dasari, N. Murthy and M. E. Davis (2014). "Targeting extracellular DNA to deliver IGF-1 to the injured heart." Sci Rep **4**: 4257.
152. Kim, Y. S., Y. Ahn, M. H. Hong, K. H. Kim, H. W. Park, Y. J. Hong, J. H. Kim, W. Kim, M. H. Jeong, J. G. Cho, J. C. Park and J. C. Kang (2007). "Rosuvastatin suppresses the inflammatory responses through inhibition of c-Jun N-terminal kinase and Nuclear Factor-kappaB in endothelial cells." J Cardiovasc Pharmacol **49**(6): 376-383.
153. Kloner, R. A. and S. H. Rezkalla (2006). "Preconditioning, postconditioning and their application to clinical cardiology." Cardiovasc Res **70**(2): 297-307.
154. Kollum, M., A. Farb, R. Schreiber, K. Terfera, A. Arab, A. Geist, J. Haberstroh, S. Wnendt, R. Virmani and C. Hehrlein (2005). "Particle debris from a nanoporous stent coating obscures potential antiproliferative effects of tacrolimus-eluting stents in a porcine model of restenosis." Catheter Cardiovasc Interv **64**(1): 85-90.
155. Konhilas, J. P., A. H. Maass, S. W. Luckey, B. L. Stauffer, E. N. Olson and L. A. Leinwand (2004). "Sex modifies exercise and cardiac adaptation in mice." Am J Physiol Heart Circ Physiol **287**(6): H2768-2776.
156. Kruger, A. L., S. J. Peterson, M. L. Schwartzman, H. Fusco, J. A. McClung, M. Weiss, S. Shenouda, A. I. Goodman, M. S. Goligorsky, A. Kappas and N. G. Abraham (2006). "Up-regulation of heme oxygenase provides vascular protection in an animal model of diabetes through its antioxidant and antiapoptotic effects." J Pharmacol Exp Ther **319**(3): 1144-1152.
157. Kupai, K., R. Szabo, M. Veszeka, A. A. Awar, S. Torok, A. Csonka, Z. Barath, A. Posa and C. Varga (2015). "Consequences of exercising on ischemia-reperfusion injury in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rat hearts: role of the HO/NOS system." Diabetol Metab Syndr **7**: 85.
158. Kwak, H. B. (2013). "Aging, exercise, and extracellular matrix in the heart." J Exerc Rehabil **9**(3): 338-347.

159. Kwak, H. B., J. H. Kim, K. Joshi, A. Yeh, D. A. Martinez and J. M. Lawler (2011). "Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart." *FASEB J* **25**(3): 1106-1117.
160. Lakkisto, P., C. Csonka, G. Fodor, P. Bencsik, L. M. Voipio-Pulkki, P. Ferdinandy and K. Pulkki (2009). "The heme oxygenase inducer hemin protects against cardiac dysfunction and ventricular fibrillation in ischaemic/reperfused rat hearts: role of connexin 43." *Scand J Clin Lab Invest* **69**(2): 209-218.
161. Lalu, M. M., C. Csonka, Z. Giricz, T. Csont, R. Schulz and P. Ferdinandy (2002). "Preconditioning decreases ischemia/reperfusion-induced release and activation of matrix metalloproteinase-2." *Biochem Biophys Res Commun* **296**(4): 937-941.
162. Lanza, G. A., M. Mustilli, A. Sestito, F. Infusino, G. A. Sgueglia and F. Crea (2004). "Diagnostic and prognostic value of ST segment depression limited to the recovery phase of exercise stress test." *Heart* **90**(12): 1417-1421.
163. Laszlo, F., B. J. Whittle, S. M. Evans and S. Moncada (1995). "Association of microvascular leakage with induction of nitric oxide synthase: effects of nitric oxide synthase inhibitors in various organs." *Eur J Pharmacol* **283**(1-3): 47-53.
164. Lear, S. A., W. Hu, S. Rangarajan, D. Gasevic, D. Leong, R. Iqbal, A. Casanova, S. Swaminathan, R. M. Anjana, R. Kumar, A. Rosengren, L. Wei, W. Yang, W. Chuangshi, L. Huaxing, S. Nair, R. Diaz, H. Swidon, R. Gupta, N. Mohammadifard, P. Lopez-Jaramillo, A. Oguz, K. Zatonska, P. Seron, A. Avezum, P. Poirier, K. Teo and S. Yusuf (2017). "The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study." *Lancet* **390**(10113): 2643-2654.
165. Leary, P. J., S. Rajasekaran, R. R. Morrison, E. I. Tuomanen, T. K. Chin and P. A. Hofmann (2008). "A cardioprotective role for platelet-activating factor through NOS-dependent S-nitrosylation." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **294**(6): H2775-2784.
166. Lee, Y. M., P. Y. Cheng, S. F. Hong, S. Y. Chen, K. K. Lam, J. R. Sheu and M. H. Yen (2005). "Oxidative stress induces vascular heme oxygenase-1 expression in ovariectomized rats." *Free Radic Biol Med* **39**(1): 108-117.
167. Lefer, A. M., B. Campbell, R. Scalia and D. J. Lefer (1998). "Synergism between platelets and neutrophils in provoking cardiac dysfunction after ischemia and reperfusion: role of selectins." *Circulation* **98**(13): 1322-1328.
168. Leguisamo, N. M., A. M. Lehnen, U. F. Machado, M. M. Okamoto, M. M. Markoski, G. H. Pinto and B. D. Schaan (2012). "GLUT4 content decreases along with insulin resistance and high levels of inflammatory markers in rats with metabolic syndrome." *Cardiovasc Diabetol* **11**: 100.
169. Lettieri, G., G. D'Agostino, E. Mele, C. Cardito, R. Esposito, A. Cimmino, A. Giarra, M. Trifuoggi, S. Raimondo, T. Notari, F. Febbraio, L. Montano and M. Piscopo (2020). "Discovery of the Involvement in DNA Oxidative Damage of Human Sperm Nuclear Basic Proteins of Healthy Young Men Living in Polluted Areas." *Int J Mol Sci* **21**(12).
170. Lettieri, G., F. Marra, C. Moriello, M. Prisco, T. Notari, M. Trifuoggi, A. Giarra, L. Bosco, L. Montano and M. Piscopo (2020). "Molecular Alterations in Spermatozoa of a Family Case Living in the Land of Fires. A First Look at Possible Transgenerational Effects of Pollutants." *Int J Mol Sci* **21**(18).
171. Lin, T., D. Wang, M. L. Nagpal and W. Chang (1994). "Recombinant murine tumor necrosis factor-alpha inhibits cholesterol side-chain cleavage cytochrome P450

- and insulin-like growth factor-I gene expression in rat Leydig cells." Mol Cell Endocrinol **101**(1-2): 111-119.
172. Linden, M. A., Y. Pincu, S. A. Martin, J. A. Woods and T. Baynard (2014). "Moderate exercise training provides modest protection against adipose tissue inflammatory gene expression in response to high-fat feeding." Physiol Rep **2**(7).
173. Linden, M. D., P. Whittaker, A. L. Frelinger, 3rd, M. R. Barnard, A. D. Michelson and K. Przyklenk (2006). "Preconditioning ischemia attenuates molecular indices of platelet activation-aggregation." J Thromb Haemost **4**(12): 2670-2677.
174. Lindsey, M. L. (2018). "Assigning matrix metalloproteinase roles in ischaemic cardiac remodelling." Nat Rev Cardiol **15**(8): 471-479.
175. Liu, X., D. Zhang, Y. Liu, X. Sun, C. Han, B. Wang, Y. Ren, J. Zhou, Y. Zhao, Y. Shi, D. Hu and M. Zhang (2017). "Dose-Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies." Hypertension **69**(5): 813-820.
176. Liu, Y. and J. M. Downey (1992). "Ischemic preconditioning protects against infarction in rat heart." Am J Physiol **263**(4 Pt 2): H1107-1112.
177. Liu, Y. T., H. M. Jia, X. Chang, G. Ding, H. W. Zhang and Z. M. Zou (2013). "The metabolic disturbances of isoproterenol induced myocardial infarction in rats based on a tissue targeted metabonomics." Mol Biosyst **9**(11): 2823-2834.
178. Lobo Filho, H. G., N. L. Ferreira, R. B. Sousa, E. R. Carvalho, P. L. Lobo and J. G. Lobo Filho (2011). "Experimental model of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats." Rev Bras Cir Cardiovasc **26**(3): 469-476.
179. Loffek, S., O. Schilling and C. W. Franzke (2011). "Series "matrix metalloproteinases in lung health and disease": Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance." Eur Respir J **38**(1): 191-208.
180. Loria, V., I. Dato, F. Graziani and L. M. Biasucci (2008). "Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes." Mediators Inflamm **2008**: 135625.
181. Lovejoy, J. C., C. M. Champagne, L. de Jonge, H. Xie and S. R. Smith (2008). "Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition." Int J Obes (Lond) **32**(6): 949-958.
182. Luckey, S. W., L. A. Walker, T. Smyth, J. Mansoori, A. Messmer-Kratzsch, A. Rosenzweig, E. N. Olson and L. A. Leinwand (2009). "The role of Akt/GSK-3beta signaling in familial hypertrophic cardiomyopathy." J Mol Cell Cardiol **46**(5): 739-747.
183. Lucotti, P., L. D. Monti, E. Setola, E. Galluccio, R. Gatti, E. Bosi and P. Piatti (2011). "Aerobic and resistance training effects compared to aerobic training alone in obese type 2 diabetic patients on diet treatment." Diabetes Res Clin Pract **94**(3): 395-403.
184. Ludgero-Correia, A., Jr., M. B. Aguila, C. A. Mandarim-de-Lacerda and T. S. Faria (2012). "Effects of high-fat diet on plasma lipids, adiposity, and inflammatory markers in ovariectomized C57BL/6 mice." Nutrition **28**(3): 316-323.
185. Luo, N., P. Merrill, K. S. Parikh, D. J. Whellan, I. L. Pina, M. Fiuzat, W. E. Kraus, D. W. Kitzman, S. J. Keteyian, C. M. O'Connor and R. J. Mentz (2017). "Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation." J Am Coll Cardiol **69**(13): 1683-1691.
186. Manna, I., K. Jana and P. K. Samanta (2003). "Effect of intensive exercise-induced testicular gametogenic and steroidogenic disorders in mature male Wistar



- strain rats: a correlative approach to oxidative stress." Acta Physiol Scand **178**(1): 33-40.
187. Marcantoni, E., L. Di Francesco, M. Dovizio, A. Bruno and P. Patrignani (2012). "Novel insights into the vasoprotective role of heme oxygenase-1." Int J Hypertens **2012**: 127910.
188. Marcantoni, E., L. Di Francesco, L. Totani, A. Piccoli, V. Evangelista, S. Tacconelli and P. Patrignani (2012). "Effects of estrogen on endothelial prostanoid production and cyclooxygenase-2 and heme oxygenase-1 expression." Prostaglandins Other Lipid Mediat **98**(3-4): 122-128.
189. Massion, P. B., C. Dessy, F. Desjardins, M. Pelat, X. Havaux, C. Belge, P. Moulin, Y. Guiot, O. Feron, S. Janssens and J. L. Balligand (2004). "Cardiomyocyte-restricted overexpression of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) attenuates beta-adrenergic stimulation and reinforces vagal inhibition of cardiac contraction." Circulation **110**(17): 2666-2672.
190. Mathieu, P., I. Lemieux and J. P. Despres (2010). "Obesity, inflammation, and cardiovascular risk." Clin Pharmacol Ther **87**(4): 407-416.
191. Matthews, K. G., G. P. Devlin, S. P. Stuart, J. A. Jensen, R. N. Doughty, J. V. Conaglen and J. J. Bass (2005). "Intrapericardial IGF-I improves cardiac function in an ovine model of chronic heart failure." Heart Lung Circ **14**(2): 98-103.
192. Matusovits, D., Z. Murlasits, K. Kupai, Z. Barath, H. L. Kang, P. Osvath, M. Szucs, D. Priksz, B. Juhasz, Z. Radak, T. Varkonyi, I. Pavo and A. Posa (2023). "Paclitaxel Protects against Isoproterenol-Induced Damage in Rat Myocardium: Its Heme-Oxygenase Mediated Role in Cardiovascular Research." Antioxidants (Basel) **12**(5).
193. Mauvais-Jarvis, F., D. J. Clegg and A. L. Hevener (2013). "The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis." Endocr Rev **34**(3): 309-338.
194. McClung, J. A., L. Levy, V. Garcia, D. E. Stec, S. J. Peterson and N. G. Abraham (2022). "Heme-oxygenase and lipid mediators in obesity and associated cardiometabolic diseases: Therapeutic implications." Pharmacol Ther **231**: 107975.
195. Medeiros, A., E. M. Oliveira, R. Gianolla, D. E. Casarini, C. E. Negrao and P. C. Brum (2004). "Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats." Braz J Med Biol Res **37**(12): 1909-1917.
196. Messina, M. M., G. Boersma, J. M. Overton and L. A. Eckel (2006). "Estradiol decreases the orexigenic effect of melanin-concentrating hormone in ovariectomized rats." Physiol Behav **88**(4-5): 523-528.
197. Miller, M. W., L. A. Knaub, L. F. Olivera-Fragoso, A. C. Keller, V. Balasubramaniam, P. A. Watson and J. E. Reusch (2013). "Nitric oxide regulates vascular adaptive mitochondrial dynamics." Am J Physiol Heart Circ Physiol **304**(12): H1624-1633.
198. Mills, J. L., M. S. Conte and M. H. Murad (2019). "Critical review and evidence implications of paclitaxel drug-eluting balloons and stents in peripheral artery disease." J Vasc Surg **70**(1): 3-7.
199. Monteiro, R. and I. Azevedo (2010). "Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome." Mediators Inflamm **2010**.
200. Monu, S. R., P. Pesce, K. Sodhi, M. Boldrin, N. Puri, L. Fedorova, D. Sacerdoti, S. J. Peterson, N. G. Abraham and A. Kappas (2013). "HO-1 induction improves the type-1 cardiorenal syndrome in mice with impaired angiotensin II-induced lymphocyte activation." Hypertension **62**(2): 310-316.

201. Morgado, J. M., L. Rama, I. Silva, M. de Jesus Inacio, A. Henriques, P. Laranjeira, S. Pedreiro, F. Rosado, F. Alves, M. Gleeson, M. L. Pais, A. Paiva and A. M. Teixeira (2012). "Cytokine production by monocytes, neutrophils, and dendritic cells is hampered by long-term intensive training in elite swimmers." Eur J Appl Physiol **112**(2): 471-482.
202. Morselli, E., E. Fuente-Martin, B. Finan, M. Kim, A. Frank, C. Garcia-Caceres, C. R. Navas, R. Gordillo, M. Neinast, S. P. Kalainayakan, D. L. Li, Y. Gao, C. X. Yi, L. Hahner, B. F. Palmer, M. H. Tschop and D. J. Clegg (2014). "Hypothalamic PGC-1alpha protects against high-fat diet exposure by regulating ERalpha." Cell Rep **9**(2): 633-645.
203. Motterlini, R. and L. E. Otterbein (2010). "The therapeutic potential of carbon monoxide." Nat Rev Drug Discov **9**(9): 728-743.
204. Mouton-Liger, F., S. Thomas, R. Rattenbach, L. Magnol, V. Larigaldie, A. Ledru, Y. Herault, C. Verney and N. Creau (2011). "PCP4 (PEP19) overexpression induces premature neuronal differentiation associated with Ca(2+) /calmodulin-dependent kinase II-delta activation in mouse models of Down syndrome." J Comp Neurol **519**(14): 2779-2802.
205. Mullane, K. M., R. Kraemer and B. Smith (1985). "Myeloperoxidase activity as a quantitative assessment of neutrophil infiltration into ischemic myocardium." J Pharmacol Methods **14**(3): 157-167.
206. Murry, C. E., R. B. Jennings and K. A. Reimer (1986). "Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium." Circulation **74**(5): 1124-1136.
207. Muzurovic, E., D. P. Mikhailidis and C. Mantzoros (2021). "Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk." Metabolism **119**: 154770.
208. Nagoshi, T., T. Matsui, T. Aoyama, A. Leri, P. Anversa, L. Li, W. Ogawa, F. del Monte, J. K. Gwathmey, L. Grazette, B. A. Hemmings, D. A. Kass, H. C. Champion and A. Rosenzweig (2005). "PI3K rescues the detrimental effects of chronic Akt activation in the heart during ischemia/reperfusion injury." J Clin Invest **115**(8): 2128-2138.
209. Nascimento Dda, C., C. Durigan Rde, R. A. Tibana, J. L. Durigan, J. W. Navalta and J. Prestes (2015). "The response of matrix metalloproteinase-9 and -2 to exercise." Sports Med **45**(2): 269-278.
210. Ndisang, J. F. (2010). "Role of heme oxygenase in inflammation, insulin-signalling, diabetes and obesity." Mediators Inflamm **2010**: 359732.
211. Ndrepepa, G. (2019). "Myeloperoxidase - A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease." Clin Chim Acta **493**: 36-51.
212. Nguyen, D. T., C. Ding, E. Wilson, G. M. Marcus and J. E. Olgin (2010). "Pirfenidone mitigates left ventricular fibrosis and dysfunction after myocardial infarction and reduces arrhythmias." Heart Rhythm **7**(10): 1438-1445.
213. Nicolai, A., M. Li, D. H. Kim, S. J. Peterson, L. Vanella, V. Positano, A. Gastaldelli, R. Rezzani, L. F. Rodella, G. Drummond, C. Kusmic, A. L'Abbate, A. Kappas and N. G. Abraham (2009). "Heme oxygenase-1 induction remodels adipose tissue and improves insulin sensitivity in obesity-induced diabetic rats." Hypertension **53**(3): 508-515.
214. Niessner, A., B. Richter, M. Penka, S. Steiner, B. Strasser, S. Ziegler, E. Heeb-Elze, G. Zorn, A. Leitner-Heinschink, C. Niessner, J. Wojta and K. Huber (2006). "Endurance training reduces circulating inflammatory markers in persons at risk of coronary events: impact on plaque stabilization?" Atherosclerosis **186**(1): 160-165.

215. Nishida, K., Y. Ohta and I. Ishiguro (1998). "Contribution of NO synthases to neutrophil infiltration in the gastric mucosal lesions in rats with water immersion restraint stress." FEBS Lett **425**(2): 243-248.
216. O'Connor, E. A., C. V. Evans, M. C. Rushkin, N. Redmond and J. S. Lin (2020). "Behavioral Counseling to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults With Cardiovascular Risk Factors: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force." JAMA **324**(20): 2076-2094.
217. O'Neill, B. T. and E. D. Abel (2005). "Akt1 in the cardiovascular system: friend or foe?" J Clin Invest **115**(8): 2059-2064.
218. Olza, J., C. M. Aguilera, M. Gil-Campos, R. Leis, G. Bueno, M. D. Martinez-Jimenez, M. Valle, R. Canete, R. Tojo, L. A. Moreno and A. Gil (2012). "Myeloperoxidase is an early biomarker of inflammation and cardiovascular risk in prepubertal obese children." Diabetes Care **35**(11): 2373-2376.
219. Osvath, P., M. Szucs, D. Borzsei, R. Szabo, Z. N. Lesi, Z. Turcsan, M. Veszeka, J. Sebestyen, B. Juhasz, D. Priksz, C. Varga and A. Posa (2022). "Andrological Aspects of Exercise: Moderate Swimming Protects against Isoproterenol Induced Testis and Semen Abnormalities in Rats." Antioxidants (Basel) **11**(3).
220. Padmanabhan, M. and P. S. Mainzen Prince (2007). "S-allylcysteine ameliorates isoproterenol-induced cardiac toxicity in rats by stabilizing cardiac mitochondrial and lysosomal enzymes." Life Sci **80**(10): 972-978.
221. Palmer, B. F. and D. J. Clegg (2015). "The sexual dimorphism of obesity." Mol Cell Endocrinol **402**: 113-119.
222. Papanastasiou, S., S. E. Estdale, S. Homer-Vanniasinkam and R. T. Mathie (1999). "Protective effect of preconditioning and adenosine pretreatment in experimental skeletal muscle reperfusion injury." Br J Surg **86**(7): 916-922.
223. Parashar, S., K. J. Reid, J. A. Spertus, L. J. Shaw and V. Vaccarino (2010). "Early menopause predicts angina after myocardial infarction." Menopause **17**(5): 938-945.
224. Patterson, C., S. Mapera, H. H. Li, N. Madamanchi, E. Hilliard, R. Lineberger, R. Herrmann and P. Charles (2006). "Comparative effects of paclitaxel and rapamycin on smooth muscle migration and survival: role of AKT-dependent signaling." Arterioscler Thromb Vasc Biol **26**(7): 1473-1480.
225. Pedersen, S. B., K. Kristensen, P. A. Hermann, J. A. Katzenellenbogen and B. Richelsen (2004). "Estrogen controls lipolysis by up-regulating alpha2A-adrenergic receptors directly in human adipose tissue through the estrogen receptor alpha. Implications for the female fat distribution." J Clin Endocrinol Metab **89**(4): 1869-1878.
226. Penn, M. S. (2008). "The role of leukocyte-generated oxidants in left ventricular remodeling." Am J Cardiol **101**(10A): 30D-33D.
227. Peterson, S. J., W. H. Frishman and N. G. Abraham (2009). "Targeting heme oxygenase: therapeutic implications for diseases of the cardiovascular system." Cardiol Rev **17**(3): 99-111.
228. Petretto, E., R. Sarwar, I. Grieve, H. Lu, M. K. Kumaran, P. J. Muckett, J. Mangion, B. Schroen, M. Benson, P. P. Punjabi, S. K. Prasad, D. J. Pennell, C. Kiesewetter, E. S. Tasheva, L. M. Corpuz, M. D. Webb, G. W. Conrad, T. W. Kurtz, V. Kren, J. Fischer, N. Hubner, Y. M. Pinto, M. Pravenec, T. J. Aitman and S. A. Cook (2008). "Integrated genomic approaches implicate osteoglycin (Ogn) in the regulation of left ventricular mass." Nat Genet **40**(5): 546-552.

229. Piercy, K. L. and R. P. Troiano (2018). "Physical Activity Guidelines for Americans From the US Department of Health and Human Services." Circ Cardiovasc Qual Outcomes **11**(11): e005263.
230. Porter, K. E. and N. A. Turner (2009). "Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling." Pharmacol Ther **123**(2): 255-278.
231. Portha, B., P. Serradas, D. Bailbe, K. Suzuki, Y. Goto and M. H. Giroix (1991). "Beta-cell insensitivity to glucose in the GK rat, a spontaneous nonobese model for type II diabetes." Diabetes **40**(4): 486-491.
232. Posa, A., R. Hemetsberger, O. Petnehazy, Z. Petrasi, M. Testor, D. Glogar and M. Gyongyosi (2008). "Attainment of local drug delivery with paclitaxel-eluting balloon in porcine coronary arteries." Coron Artery Dis **19**(4): 243-247.
233. Posa, A., K. Kupai, R. Menesi, Z. Szalai, R. Szabo, Z. Pinter, G. Palfi, M. Gyongyosi, A. Berko, I. Pavo and C. Varga (2013). "Sexual dimorphism of cardiovascular ischemia susceptibility is mediated by heme oxygenase." Oxid Med Cell Longev **2013**: 521563.
234. Posa, A., N. Nyolczas, R. Hemetsberger, N. Pavo, O. Petnehazy, Z. Petrasi, G. Sangiorgi and M. Gyongyosi (2010). "Optimization of drug-eluting balloon use for safety and efficacy: evaluation of the 2nd generation paclitaxel-eluting DIOR-balloon in porcine coronary arteries." Catheter Cardiovasc Interv **76**(3): 395-403.
235. Posa, A., N. Pavo, R. Hemetsberger, C. Csonka, T. Csont, P. Ferdinandy, Z. Petrasi, C. Varga, I. J. Pavo, F. Laszlo, Jr., K. Huber and M. Gyongyosi (2010). "Protective effect of ischaemic preconditioning on ischaemia/reperfusion-induced microvascular obstruction determined by on-line measurements of coronary pressure and blood flow in pigs." Thromb Haemost **103**(2): 450-460.
236. Posa, A., R. Szabo, A. Csonka, M. Veszelka, A. M. Berko, Z. Barath, R. Menesi, I. Pavo, M. Gyongyosi, F. Laszlo, K. Kupai and C. Varga (2015). "Endogenous Estrogen-Mediated Heme Oxygenase Regulation in Experimental Menopause." Oxid Med Cell Longev **2015**: 429713.
237. Posa, A., R. Szabo, K. Kupai, Z. Barath, Z. Szalai, A. Csonka, M. Veszelka, M. Gyongyosi, Z. Radak, R. Menesi, I. Pavo, A. M. Berko and C. Varga (2015). "Cardioprotective effects of voluntary exercise in a rat model: role of matrix metalloproteinase-2." Oxid Med Cell Longev **2015**: 876805.
238. Posa, A., R. Szabo, K. Kupai, A. M. Berko, M. Veszelka, G. Szucs, D. Borzsei, M. Gyongyosi, I. Pavo, Z. Deim, Z. Szilvassy, B. Juhasz and C. Varga (2017). "Cardioprotective Effect of Selective Estrogen Receptor Modulator Raloxifene Are Mediated by Heme Oxygenase in Estrogen-Deficient Rat." Oxid Med Cell Longev **2017**: 2176749.
239. Posa, A., R. Szabo, K. Kupai, A. Csonka, Z. Szalai, M. Veszelka, S. Torok, L. Daruka and C. Varga (2015). "Exercise training and calorie restriction influence the metabolic parameters in ovariectomized female rats." Oxid Med Cell Longev **2015**: 787063.
240. Post, H., R. Schulz, M. Behrends, P. Gres, C. Umschlag and G. Heusch (2000). "No involvement of endogenous nitric oxide in classical ischemic preconditioning in swine." J Mol Cell Cardiol **32**(5): 725-733.
241. Powers, S. K., J. C. Quindry and A. N. Kavazis (2008). "Exercise-induced cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury." Free Radic Biol Med **44**(2): 193-201.

242. Powers, S. K., K. J. Sollanek, M. P. Wiggs, H. A. Demirel and A. J. Smuder (2014). "Exercise-induced improvements in myocardial antioxidant capacity: the antioxidant players and cardioprotection." Free Radic Res **48**(1): 43-51.
243. Przyklen, K. and R. A. Kloner (1998). "Ischemic preconditioning: exploring the paradox." Prog Cardiovasc Dis **40**(6): 517-547.
244. Rajesh Kumar, T., K. Doreswamy, B. Shrilatha and Muralidhara (2002). "Oxidative stress associated DNA damage in testis of mice: induction of abnormal sperms and effects on fertility." Mutat Res **513**(1-2): 103-111.
245. Ren, C., J. Qi, W. Li and J. Zhang (2016). "The effect of moderate-intensity exercise on the expression of HO-1 mRNA and activity of HO in cardiac and vascular smooth muscle of spontaneously hypertensive rats." Can J Physiol Pharmacol **94**(4): 448-454.
246. Ren, S., T. Huang, D. Ou, L. Feng, S. Huang, C. Zhou and L. Ge (2022). "Inhibition of TNF-alpha and JNK Signaling Pathway Can Reduce Paclitaxel-Induced Apoptosis of Mouse Cardiomyocytes." Appl Bionics Biomech **2022**: 8460121.
247. Rocha, S. F., M. Schiller, D. Jing, H. Li, S. Butz, D. Vestweber, D. Biljes, H. C. Drexler, M. Nieminen-Kelha, P. Vajkoczy, S. Adams, R. Benedito and R. H. Adams (2014). "Esm1 modulates endothelial tip cell behavior and vascular permeability by enhancing VEGF bioavailability." Circ Res **115**(6): 581-590.
248. Rodriguez-Sinovas, A., E. Abad, J. A. Sanchez, C. Fernandez-Sanz, J. Inserte, M. Ruiz-Meana, J. J. Alburquerque-Bejar and D. Garcia-Dorado (2015). "Microtubule stabilization with paclitaxel does not protect against infarction in isolated rat hearts." Exp Physiol **100**(1): 23-34.
249. Roeters van Lennep, J. E., H. T. Westerveld, D. W. Erkelens and E. E. van der Wall (2002). "Risk factors for coronary heart disease: implications of gender." Cardiovasc Res **53**(3): 538-549.
250. Roque, F. R., U. P. Soci, K. De Angelis, M. A. Coelho, C. R. Furstenau, D. V. Vassallo, M. C. Irigoyen and E. M. Oliveira (2011). "Moderate exercise training promotes adaptations in coronary blood flow and adenosine production in normotensive rats." Clinics (Sao Paulo) **66**(12): 2105-2111.
251. Rosano, G. M., C. Vitale, G. Marazzi and M. Volterrani (2007). "Menopause and cardiovascular disease: the evidence." Climacteric **10 Suppl 1**: 19-24.
252. Rossouw, J. E. (2002). "Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease." Cardiovasc Res **53**(3): 550-557.
253. Rouhana, S., C. Farah, J. Roy, A. Finan, G. Rodrigues de Araujo, P. Bideaux, V. Scheuermann, Y. Saliba, C. Reboul, O. Cazorla, F. Aimond, S. Richard, J. Thireau and N. Fares (2019). "Early calcium handling imbalance in pressure overload-induced heart failure with nearly normal left ventricular ejection fraction." Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis **1865**(1): 230-242.
254. Rullman, E., J. Norrbom, A. Stromberg, D. Wagsater, H. Rundqvist, T. Haas and T. Gustafsson (2009). "Endurance exercise activates matrix metalloproteinases in human skeletal muscle." J Appl Physiol (1985) **106**(3): 804-812.
255. Ryter, S. W. (2022). "Heme Oxygenase-1: An Anti-Inflammatory Effector in Cardiovascular, Lung, and Related Metabolic Disorders." Antioxidants (Basel) **11**(3).
256. Ryter, S. W. and A. M. Choi (2016). "Targeting heme oxygenase-1 and carbon monoxide for therapeutic modulation of inflammation." Transl Res **167**(1): 7-34.

257. Ryter, S. W., K. C. Ma and A. M. K. Choi (2018). "Carbon monoxide in lung cell physiology and disease." Am J Physiol Cell Physiol **314**(2): C211-C227.
258. Samanta, P. K., I. Manna and K. Jana (2006). "Effect of L-ascorbic acid supplementation on testicular oxidative stress and endocrine disorders in mature male rats exposed to intensive swimming exercise." Reprod Med Biol **5**(2): 145-153.
259. Sasson, A., E. Kristoferson, R. Batista, J. A. McClung, N. G. Abraham and S. J. Peterson (2021). "The pivotal role of heme Oxygenase-1 in reversing the pathophysiology and systemic complications of NAFLD." Arch Biochem Biophys **697**: 108679.
260. Sawicki, G. S., C. L. Ren, M. W. Konstan, S. J. Millar, D. J. Pasta, A. L. Quittner, Investigators and F. Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic (2013). "Treatment complexity in cystic fibrosis: trends over time and associations with site-specific outcomes." J Cyst Fibros **12**(5): 461-467.
261. Sawyer, D. B. and W. S. Colucci (2000). "Mitochondrial oxidative stress in heart failure: "oxygen wastage" revisited." Circ Res **86**(2): 119-120.
262. Scazzocchio, B., R. Vari, M. D'Archivio, C. Santangelo, C. Filesì, C. Giovannini and R. Masella (2009). "Oxidized LDL impair adipocyte response to insulin by activating serine/threonine kinases." J Lipid Res **50**(5): 832-845.
263. Scheller, B., C. Hehrlein, W. Bocksch, W. Rutsch, D. Haghi, U. Dietz, M. Bohm and U. Speck (2006). "Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter." N Engl J Med **355**(20): 2113-2124.
264. Scheller, B., C. Hehrlein, W. Bocksch, W. Rutsch, D. Haghi, U. Dietz, M. Bohm and U. Speck (2008). "Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter." Clin Res Cardiol **97**(10): 773-781.
265. Scheller, B., U. Speck, C. Abramjuk, U. Bernhardt, M. Bohm and G. Nickenig (2004). "Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis." Circulation **110**(7): 810-814.
266. Scheller, B., U. Speck, B. Romeike, A. Schmitt, M. Sovak, M. Bohm and H. P. Stoll (2003). "Contrast media as carriers for local drug delivery. Successful inhibition of neointimal proliferation in the porcine coronary stent model." Eur Heart J **24**(15): 1462-1467.
267. Scheller, B., U. Speck, A. Schmitt, M. Bohm and G. Nickenig (2003). "Addition of paclitaxel to contrast media prevents restenosis after coronary stent implantation." J Am Coll Cardiol **42**(8): 1415-1420.
268. Scheller, B., U. Speck, A. Schmitt, W. Clauss, M. Sovak, M. Bohm and H. P. Stoll (2002). "Acute cardiac tolerance of current contrast media and the new taxane protaxel using iopromide as carrier during porcine coronary angiography and stenting." Invest Radiol **37**(1): 29-34.
269. Schuler, G., V. Adams and Y. Goto (2013). "Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives." Eur Heart J **34**(24): 1790-1799.
270. Seddon, M., A. M. Shah and B. Casadei (2007). "Cardiomyocytes as effectors of nitric oxide signalling." Cardiovasc Res **75**(2): 315-326.
271. Sedlak, T. W., M. Saleh, D. S. Higginson, B. D. Paul, K. R. Juluri and S. H. Snyder (2009). "Bilirubin and glutathione have complementary antioxidant and cytoprotective roles." Proc Natl Acad Sci U S A **106**(13): 5171-5176.

272. Shah, A. M., H. A. Spurgeon, S. J. Sollott, A. Talo and E. G. Lakatta (1994). "8-bromo-cGMP reduces the myofilament response to Ca<sup>2+</sup> in intact cardiac myocytes." Circ Res **74**(5): 970-978.
273. Shen, L., D. Q. Wang, C. M. Lo, P. Tso, W. S. Davidson, S. C. Woods and M. Liu (2010). "Estradiol increases the anorectic effect of central apolipoprotein A-IV." Endocrinology **151**(7): 3163-3168.
274. Shulman, G. I. (2014). "Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease." N Engl J Med **371**(23): 2237-2238.
275. Silva, J. A., Jr., E. T. Santana, M. T. Manchini, E. L. Antonio, D. S. Bocalini, J. E. Krieger, P. J. Tucci and A. J. Serra (2014). "Exercise training can prevent cardiac hypertrophy induced by sympathetic hyperactivity with modulation of kallikrein-kinin pathway and angiogenesis." PLoS One **9**(3): e91017.
276. Silveira Rossi, J. L., S. M. Barbalho, R. Reverete de Araujo, M. D. Bechara, K. P. Sloan and L. A. Sloan (2022). "Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors." Diabetes Metab Res Rev **38**(3): e3502.
277. Singh, S. P., J. Schragenheim, J. Cao, J. R. Falck, N. G. Abraham and L. Bellner (2016). "PGC-1 alpha regulates HO-1 expression, mitochondrial dynamics and biogenesis: Role of epoxyeicosatrienoic acid." Prostaglandins Other Lipid Mediat **125**: 8-18.
278. Song, R., C. Dasgupta, C. Mulder and L. Zhang (2022). "MicroRNA-210 Controls Mitochondrial Metabolism and Protects Heart Function in Myocardial Infarction." Circulation **145**(15): 1140-1153.
279. Spargias, K., M. Gyongyosi, R. Hemetsberger, A. Posa, N. Pavo, I. J. Pavo, K. Huber, Z. Petrasi, O. Petnehazy, R. P. von Strandmann, J. Park, D. Glogar, G. Maurer and N. M. Rajamannan (2014). "Valvuloplasty with a paclitaxel-eluting balloon prevents restenosis in an experimental animal model of aortic stenosis." J Heart Valve Dis **23**(4): 484-491.
280. Speck, U., B. Scheller, C. Abramjuk, C. Breitwieser, J. Dobberstein, M. Boehm and B. Hamm (2006). "Neointima inhibition: comparison of effectiveness of non-stent-based local drug delivery and a drug-eluting stent in porcine coronary arteries." Radiology **240**(2): 411-418.
281. Speck, U., B. Scheller, C. Abramjuk, S. Grossmann, D. Mahnkopf and O. Simon (2004). "Inhibition of restenosis in stented porcine coronary arteries: uptake of Paclitaxel from angiographic contrast media." Invest Radiol **39**(3): 182-186.
282. Stanely Mainzen Prince, P., H. Priscilla and P. T. Devika (2009). "Gallic acid prevents lysosomal damage in isoproterenol induced cardiotoxicity in Wistar rats." Eur J Pharmacol **615**(1-3): 139-143.
283. Stec, D. E. and T. D. Hinds, Jr. (2020). "Natural Product Heme Oxygenase Inducers as Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease." Int J Mol Sci **21**(24).
284. Stec, D. E., K. John, C. J. Trabbic, A. Luniwal, M. W. Hankins, J. Baum and T. D. Hinds, Jr. (2016). "Bilirubin Binding to PPARalpha Inhibits Lipid Accumulation." PLoS One **11**(4): e0153427.
285. Steenman, M. and G. Lande (2017). "Cardiac aging and heart disease in humans." Biophys Rev **9**(2): 131-137.
286. Steensberg, A., C. Keller, T. Hillig, C. Frosig, J. F. Wojtaszewski, B. K. Pedersen, H. Pilegaard and M. Sander (2007). "Nitric oxide production is a proximal signaling

- event controlling exercise-induced mRNA expression in human skeletal muscle." FASEB J **21**(11): 2683-2694.
287. Stefano, G. B., T. Esch, T. V. Bilfinger and R. M. Kream (2010). "Proinflammation and preconditioning protection are part of a common nitric oxide mediated process." Med Sci Monit **16**(6): RA125-130.
288. Steiner, S., A. Schmidt, T. Zeller, G. Tepe, M. Thieme, L. Maiwald, H. Schroder, W. Euringer, M. Ulrich, K. Brechtel, S. Brucks, E. Blessing, J. Schuster, R. Langhoff, S. Schellong, N. Weiss and D. Scheinert (2020). "COMPARE: prospective, randomized, non-inferiority trial of high- vs. low-dose paclitaxel drug-coated balloons for femoropopliteal interventions." Eur Heart J **41**(27): 2541-2552.
289. Strickler, J., K. A. Jacobson and B. T. Liang (1996). "Direct preconditioning of cultured chick ventricular myocytes. Novel functions of cardiac adenosine A2a and A3 receptors." J Clin Invest **98**(8): 1773-1779.
290. Stubbins, R. E., V. B. Holcomb, J. Hong and N. P. Nunez (2012). "Estrogen modulates abdominal adiposity and protects female mice from obesity and impaired glucose tolerance." Eur J Nutr **51**(7): 861-870.
291. Sudha, M., D. Rajkumar and J. W. Felix (2013). "Protective effect of glutathione against isoproterenol induced myocardial injury in rats." Indian J Physiol Pharmacol **57**(2): 132-137.
292. Sun, M. W., M. F. Zhong, J. Gu, F. L. Qian, J. Z. Gu and H. Chen (2008). "Effects of different levels of exercise volume on endothelium-dependent vasodilation: roles of nitric oxide synthase and heme oxygenase." Hypertens Res **31**(4): 805-816.
293. Szabo, R., D. Borzsei, Z. Karacsonyi, R. Gesztelyi, K. Nemes, A. M. Berko, M. Veszelka, S. Torok, K. Kupai, C. Varga, B. Juhasz and A. Posa (2019). "Postconditioning-like effect of exercise: new paradigm in experimental menopause." Am J Physiol Heart Circ Physiol **316**(2): H400-H407.
294. Szabo, R., Z. Karacsonyi, D. Borzsei, B. Juhasz, A. Al-Awar, S. Torok, A. M. Berko, I. Takacs, K. Kupai, C. Varga and A. Posa (2018). "Role of Exercise-Induced Cardiac Remodeling in Ovariectomized Female Rats." Oxid Med Cell Longev **2018**: 6709742.
295. Takada, M., K. C. Nadeau, G. D. Shaw, K. A. Marquette and N. L. Tilney (1997). "The cytokine-adhesion molecule cascade in ischemia/reperfusion injury of the rat kidney. Inhibition by a soluble P-selectin ligand." J Clin Invest **99**(11): 2682-2690.
296. Tanko, L. B., Y. Z. Bagger, P. Alexandersen, P. J. Larsen and C. Christiansen (2003). "Central and peripheral fat mass have contrasting effect on the progression of aortic calcification in postmenopausal women." Eur Heart J **24**(16): 1531-1537.
297. Tao, L., Y. Bei, S. Lin, H. Zhang, Y. Zhou, J. Jiang, P. Chen, S. Shen, J. Xiao and X. Li (2015). "Exercise Training Protects Against Acute Myocardial Infarction via Improving Myocardial Energy Metabolism and Mitochondrial Biogenesis." Cell Physiol Biochem **37**(1): 162-175.
298. Thompson, C. A., B. Huibregtse, B. Poff and G. J. Wilson (2009). "Time dependent vascular and myocardial responses of a second generation, small vessel, paclitaxel-eluting stent platform." Catheter Cardiovasc Interv **73**(5): 597-604.
299. Thorp, D. B., J. V. Haist, J. Leppard, K. J. Milne, M. Karmazyn and E. G. Noble (2007). "Exercise training improves myocardial tolerance to ischemia in male but not in female rats." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **293**(1): R363-371.



300. Tian, D. and J. Meng (2019). "Exercise for Prevention and Relief of Cardiovascular Disease: Prognoses, Mechanisms, and Approaches." Oxid Med Cell Longev **2019**: 3756750.
301. Tsai, C. H., S. F. Su, T. F. Chou and T. M. Lee (2002). "Differential effects of sarcolemmal and mitochondrial K(ATP) channels activated by 17 beta-estradiol on reperfusion arrhythmias and infarct sizes in canine hearts." J Pharmacol Exp Ther **301**(1): 234-240.
302. Turner, T. T. and J. J. Lysiak (2008). "Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction." J Androl **29**(5): 488-498.
303. Ungvari, Z., M. N. Valcarcel-Ares, S. Tarantini, A. Yabluchanskiy, G. A. Fulop, T. Kiss and A. Csiszar (2017). "Connective tissue growth factor (CTGF) in age-related vascular pathologies." Geroscience **39**(5-6): 491-498.
304. Unverdorben, M., C. Vallbracht, B. Cremers, H. Heuer, C. Hengstenberg, C. Maikowski, G. S. Werner, D. Antoni, F. X. Kleber, W. Bocksch, M. Leschke, H. Ackermann, M. Boxberger, U. Speck, R. Degenhardt and B. Scheller (2009). "Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis." Circulation **119**(23): 2986-2994.
305. Vaamonde, D., M. E. Da Silva-Grigoletto, J. M. Garcia-Manso, N. Barrera and R. Vaamonde-Lemos (2012). "Physically active men show better semen parameters and hormone values than sedentary men." Eur J Appl Physiol **112**(9): 3267-3273.
306. Van Pelt, R. E., E. M. Evans, K. B. Schechtman, A. A. Ehsani and W. M. Kohrt (2002). "Contributions of total and regional fat mass to risk for cardiovascular disease in older women." Am J Physiol Endocrinol Metab **282**(5): E1023-1028.
307. Vanella, L., D. H. Kim, D. Asprinio, S. J. Peterson, I. Barbagallo, A. Vanella, D. Goldstein, S. Ikehara, A. Kappas and N. G. Abraham (2010). "HO-1 expression increases mesenchymal stem cell-derived osteoblasts but decreases adipocyte lineage." Bone **46**(1): 236-243.
308. Varga, C., M. Veszelka, K. Kupai, D. Borzsei, Z. Deim, R. Szabo, S. Torok, D. Priksz, R. Gesztelyi, B. Juhasz, Z. Radak and A. Posa (2018). "The Effects of Exercise Training and High Triglyceride Diet in an Estrogen Depleted Rat Model: The Role of the Heme Oxygenase System and Inflammatory Processes in Cardiovascular Risk." J Sports Sci Med **17**(4): 580-588.
309. Verma, A., D. J. Hirsch, C. E. Glatt, G. V. Ronnett and S. H. Snyder (1993). "Carbon monoxide: a putative neural messenger." Science **259**(5093): 381-384.
310. Vitek, L. (2021). "The Protective Role of the Heme Catabolic Pathway in Hepatic Disorders." Antioxid Redox Signal **35**(9): 734-752.
311. Vulapalli, S. R., Z. Chen, B. H. Chua, T. Wang and C. S. Liang (2002). "Cardioselective overexpression of HO-1 prevents I/R-induced cardiac dysfunction and apoptosis." Am J Physiol Heart Circ Physiol **283**(2): H688-694.
312. Wan, W., A. S. Powers, J. Li, L. Ji, J. M. Erikson and J. Q. Zhang (2007). "Effect of post-myocardial infarction exercise training on the renin-angiotensin-aldosterone system and cardiac function." Am J Med Sci **334**(4): 265-273.
313. Wang, G., T. Hamid, R. J. Keith, G. Zhou, C. R. Partridge, X. Xiang, J. R. Kingery, R. K. Lewis, Q. Li, D. G. Rokosh, R. Ford, F. G. Spinale, D. W. Riggs, S. Srivastava, A. Bhatnagar, R. Bolli and S. D. Prabhu (2010). "Cardioprotective and antiapoptotic effects of heme oxygenase-1 in the failing heart." Circulation **121**(17): 1912-1925.

314. Wang, W., G. Sawicki and R. Schulz (2002). "Peroxynitrite-induced myocardial injury is mediated through matrix metalloproteinase-2." Cardiovasc Res **53**(1): 165-174.
315. Wang, Y., Y. Guo, S. X. Zhang, W. J. Wu, J. Wang, W. Bao and R. Bolli (2002). "Ischemic preconditioning upregulates inducible nitric oxide synthase in cardiac myocyte." J Mol Cell Cardiol **34**(1): 5-15.
316. Wang, Y., U. Wisloff and O. J. Kemi (2010). "Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy." Physiol Res **59**(5): 633-644.
317. Wang, Z., Y. Yang, X. Xiang, Y. Zhu, J. Men and M. He (2010). "[Estimation of the normal range of blood glucose in rats]." Wei Sheng Yan Jiu **39**(2): 133-137, 142.
318. Wassmann, S., A. T. Baumer, K. Strehlow, M. van Eickels, C. Grohe, K. Ahlbory, R. Rosen, M. Bohm and G. Nickenig (2001). "Endothelial dysfunction and oxidative stress during estrogen deficiency in spontaneously hypertensive rats." Circulation **103**(3): 435-441.
319. Watson, L. E., M. Sheth, R. F. Denyer and D. E. Dostal (2004). "Baseline echocardiographic values for adult male rats." J Am Soc Echocardiogr **17**(2): 161-167.
320. Wenzel, P., H. Rossmann, C. Muller, S. Kossmann, M. Oelze, A. Schulz, N. Arnold, C. Simsek, J. Lagrange, R. Klemz, T. Schonfelder, M. Brandt, S. H. Karbach, M. Knorr, S. Finger, C. Neukirch, F. Hauser, M. E. Beutel, S. Kroller-Schon, E. Schulz, R. B. Schnabel, K. Lackner, P. S. Wild, T. Zeller, A. Daiber, S. Blankenberg and T. Munzel (2015). "Heme oxygenase-1 suppresses a pro-inflammatory phenotype in monocytes and determines endothelial function and arterial hypertension in mice and humans." Eur Heart J **36**(48): 3437-3446.
321. Wittnich, C., L. Tan, J. Wallen and M. Belanger (2013). "Sex differences in myocardial metabolism and cardiac function: an emerging concept." Pflugers Arch **465**(5): 719-729.
322. Xie, Y. Y., M. M. Sun, X. F. Lou, C. Zhang, F. Han, B. Y. Zhang, P. Wang and Y. M. Lu (2014). "Overexpression of PEP-19 suppresses angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy." J Pharmacol Sci **125**(3): 274-282.
323. Xu, H., X. Chen and Z. Huang (2019). "Identification of ESM1 overexpressed in head and neck squamous cell carcinoma." Cancer Cell Int **19**: 118.
324. Yamashita, N., S. Hoshida, K. Otsu, M. Asahi, T. Kuzuya and M. Hori (1999). "Exercise provides direct biphasic cardioprotection via manganese superoxide dismutase activation." J Exp Med **189**(11): 1699-1706.
325. Yao, H., A. L. Peterson, J. Li, H. Xu and P. A. Dennery (2020). "Heme Oxygenase 1 and 2 Differentially Regulate Glucose Metabolism and Adipose Tissue Mitochondrial Respiration: Implications for Metabolic Dysregulation." Int J Mol Sci **21**(19).
326. Yellon, D. M., G. F. Baxter, D. Garcia-Dorado, G. Heusch and M. S. Sumerau (1998). "Ischaemic preconditioning: present position and future directions." Cardiovasc Res **37**(1): 21-33.
327. Yellon, D. M. and J. M. Downey (2003). "Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology." Physiol Rev **83**(4): 1113-1151.
328. Yi, X., D. Tang, S. Cao, T. Li, H. Gao, T. Ma, T. Yao, J. Li and B. Chang (2020). "Effect of Different Exercise Loads on Testicular Oxidative Stress and Reproductive Function in Obese Male Mice." Oxid Med Cell Longev **2020**: 3071658.

329. Yu, H., L. Shi, S. Zhao, Y. Sun, Y. Gao, Y. Sun and G. Qi (2016). "Triptolide Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injuries in Rats by Inducing the Activation of Nrf2/HO-1 Defense Pathway." Cardiovasc Toxicol **16**(4): 325-335.
330. Zhang, Q. J., S. L. McMillin, J. M. Tanner, M. Palionyte, E. D. Abel and J. D. Symons (2009). "Endothelial nitric oxide synthase phosphorylation in treadmill-running mice: role of vascular signalling kinases." J Physiol **587**(Pt 15): 3911-3920.
331. Zhao, X., Y. Bian, Y. Sun, L. Li, L. Wang, C. Zhao, Y. Shen, Q. Song, Y. Qu, S. Niu, W. Wu and F. Gao (2013). "Effects of moderate exercise over different phases on age-related physiological dysfunction in testes of SAMP8 mice." Exp Gerontol **48**(9): 869-880.
332. Zhu, Z., X. Liu, S. P. Senthil Kumar, J. Zhang and H. Shi (2013). "Central expression and anorectic effect of brain-derived neurotrophic factor are regulated by circulating estradiol levels." Horm Behav **63**(3): 533-542.

### A disszertáció alapjául szolgáló publikációk

1. Posa, A., K. Kupai, R. Menesi, Z. Szalai, R. Szabo, Z. Pinter, G. Palfi, M. Gyongyosi, A. Berko, I. Pavo and C. Varga (2013). "Sexual dimorphism of cardiovascular ischemia susceptibility is mediated by heme oxygenase." Oxid Med Cell Longev **2013**: 521563.
2. Posa, A., R. Szabo, A. Csonka, M. Veszeka, A. M. Berko, Z. Barath, R. Menesi, I. Pavo, M. Gyongyosi, F. Laszlo, K. Kupai and C. Varga (2015). "Endogenous Estrogen-Mediated Heme Oxygenase Regulation in Experimental Menopause." Oxid Med Cell Longev **2015**: 429713.
3. Posa, A., R. Szabo, K. Kupai, Z. Barath, Z. Szalai, A. Csonka, M. Veszeka, M. Gyongyosi, Z. Radak, R. Menesi, I. Pavo, A. M. Berko and C. Varga (2015). "Cardioprotective effects of voluntary exercise in a rat model: role of matrix metalloproteinase-2." Oxid Med Cell Longev **2015**: 876805.
4. Posa, A., N. Nyolczas, R. Hemetsberger, N. Pavo, O. Petnehazy, Z. Petrasi, G. Sangiorgi and M. Gyongyosi (2010). "Optimization of drug-eluting balloon use for safety and efficacy: evaluation of the 2nd generation paclitaxel-eluting DIOR-balloon in porcine coronary arteries." Catheter Cardiovasc Interv **76**(3): 395-403.
5. Posa, A., N. Pavo, R. Hemetsberger, C. Csonka, T. Csont, P. Ferdinandy, Z. Petrasi, C. Varga, I. J. Pavo, F. Laszlo, Jr., K. Huber and M. Gyongyosi (2010). "Protective effect of ischaemic preconditioning on ischaemia/reperfusion-induced microvascular obstruction determined by on-line measurements of coronary pressure and blood flow in pigs." Thromb Haemost **103**(2): 450-460.
6. Varga, C., M. Veszeka, K. Kupai, D. Borzsei, Z. Deim, R. Szabo, S. Torok, D. Priksz, R. Gesztelyi, B. Juhasz, Z. Radak and A. Posa (2018). "The Effects of Exercise Training and High Triglyceride Diet in an Estrogen Depleted Rat Model: The Role of the Heme Oxygenase System and Inflammatory Processes in Cardiovascular Risk." J Sports Sci Med **17**(4): 580-588.
7. Kupai, K., R. Szabo, M. Veszeka, A. A. Awar, S. Torok, A. Csonka, Z. Barath, A. Posa and C. Varga (2015). "Consequences of exercising on ischemia-reperfusion injury in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rat hearts: role of the HO/NOS system." Diabetol Metab Syndr **7**: 85.

8. Szabo, R., D. Borzsei, Z. Karacsonyi, R. Gesztelyi, K. Nemes, A. M. Berko, M. Veszelka, S. Torok, K. Kupai, C. Varga, B. Juhasz and A. Posa (2019). "Postconditioning-like effect of exercise: new paradigm in experimental menopause." Am J Physiol Heart Circ Physiol **316**(2): H400-H407.
9. Osvath, P., M. Szucs, D. Borzsei, R. Szabo, Z. N. Lesi, Z. Turcsan, M. Veszelka, J. Sebestyeny, B. Juhasz, D. Priksz, C. Varga and A. Posa (2022). "Andrological Aspects of Exercise: Moderate Swimming Protects against Isoproterenol Induced Testis and Semen Abnormalities in Rats." Antioxidants (Basel) **11**(3).
10. Borzsei, D., D. Priksz, R. Szabo, M. Bombicz, Z. Karacsonyi, L. G. Puskas, L. Z. Feher, Z. Radak, K. Kupai, A. M. Berko, C. Varga, B. Juhasz and A. Posa (2021). "Exercise-mitigated sex-based differences in aging: from genetic alterations to heart performance." Am J Physiol Heart Circ Physiol **320**(2): H854-H866.

### Összes publikáció (MTMT)

Whittle, BJR; Varga, C; Posa, A; Molnar, A; Collin, M; Thiemermann, C  
 Reduction of experimental colitis in the rat by inhibitors of glycogen synthase kinase-3 beta  
 BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY 147: (5) pp. 575-582., 8 p. (2006)  
 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos  
 Független idéző: 87 Függő idéző: 11 Összesen: 98

Czakó, L ✉ Szabolcs, A; Vajda, A; Csáti, S; Venglovecz, V; Rakonczay, Z Jr; Hegyi, P;  
 Tizslavicz, L; Csont, T; Pósa, A et al.  
 Hyperlipidemia induced by a cholesterol-rich diet aggravates necrotizing pancreatitis in rats  
 EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 572: (1) pp. 74-81., 8 p. (2007)  
 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos  
 Független idéző: 58 Függő idéző: 9 Összesen: 67

Szabolcs, A ✉ Tizslavicz, L; Kaszaki, J; Posa, A; Berko, A; Varga, IS; Boros, I; Szuts, V;  
 Lonovics, J; Takacs, T  
 Zerumbone exerts a beneficial effect on inflammatory parameters of cholecystokinin  
 octapeptide-induced experimental pancreatitis but fails to  
 improve histology  
 PANCREAS 35: (3) pp. 249-255., 7 p. (2007)  
 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos  
 Független idéző: 35 Összesen: 35

Varga, C; Laszlo, F; Fritz, P; Cavicchi, M; Lamarque, D; Horvath, K; Posa, A; Berko, A;  
 Whittle, BJR  
 Modulation by heme and zinc protoporphyrin of colonic heme oxygenase-1 and experimental  
 inflammatory bowel disease in the rat  
 EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 561: (1-3) pp. 164-171., 8 p. (2007)  
 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos  
 Független idéző: 34 Függő idéző: 6 Összesen: 40

Gyöngyösi, Mariann; Blanco, Jeronimo; Márián, Teréz; Trón, Lajos; Petneházy, Örs; Petrás,  
 Zsolt; Hemetsberger, Rayyan; Rodriguez, Julio; Font, Gusztáv; Pavo, Imre J et al.

Serial noninvasive in vivo positron emission tomographic tracking of percutaneously intramyocardially injected autologous porcine mesenchymal stem cells modified for transgene reporter gene expression  
CIRCULATION-CARDIOVASCULAR IMAGING 1: (2) pp. 94-103., 10 p. (2008)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 123 Független idéző: 19 Összesen: 142

Hemetsberger, Rayyan; Farhan, Serdar; Strehlow, Christoph; Sperker, Wolfgang; Pavo, Imre; Petrás, Zsolt; Hemetsberger, Hani; Pósa, Anikó; Huber, Kurt; Glogar, Dietmar et al.

Association between the efficacy of dual antiplatelet therapy and the development of in-stent neointimal hyperplasia in porcine coronary arteries.

CORONARY ARTERY DISEASE 19: (8) pp. 635-643., 9 p. (2008)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 10 Összesen: 10

Hemetsberger, Rayyan; Pósa, Anikó; Pavo, Noémi; Farhan, Serdar; Csonka, Csaba; Csont, Tamás; Ferdinandy, Péter; Garamvölgyi, Rita; Petrás, Zsolt; Petneházy, Örs et al.

Die involvierung des Nitric Oxids im kardioprotektiven Effekt des ischämischen preconditioning im Ischämie/Reperfusion-Modell bei Schweinen

[Involvement of nitric oxide in the cardioprotective effect of early ischemic preconditioning in the reperfusion phase in pigs]

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE 15: (5-6) pp. 119-122., 4 p. (2008)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Horvath, K; Varga, C; Berko, A; Posa, A; Laszlo, F; Whittle, BJR

The involvement of heme oxygenase-1 activity in the therapeutic actions of 5-aminosalicylic acid in rat colitis

EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 581: (3) pp. 315-323., 9 p. (2008)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 63 Független idéző: 8 Összesen: 71

Pósa, Anikó; Hemetsberger, Rayyan; Petneházy, Örs; Petrás, Zsolt; Testor, Miriam; Glogar, Dietmar; Gyöngyösi, Mariann

Attainment of local drug delivery with paclitaxel-eluting balloon in porcine coronary arteries.

CORONARY ARTERY DISEASE 19: (4) pp. 243-247., 5 p. (2008)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 63 Független idéző: 5 Összesen: 68

Whittle, BJR; Varga, C; Berko, A; Horvath, K; Posa, A; Riley, JP; Lundeen, KA; Fourie, AM; Dunford, PJ

Attenuation of inflammation and cytokine production in rat colitis by a novel selective inhibitor of leukotriene A4 hydrolase

BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY 153: (5) pp. 983-991., 9 p. (2008)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 37 Független idéző: 4 Összesen: 41

Gyöngyösi, M; Christ, G; Lang, I; Kreiner, G; Sochor, H; Probst, P; Neunteufl, T; Badr-Eslam, R; Winkler, S; Nyolczas, N et al.

2-Year Results of the AUTAX (Austrian Multivessel TAXUS-Stent) Registry Beyond the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary

Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery) Study  
JACC-CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS 2: (8) pp. 718-727., 10 p. (2009)  
Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos  
Független idéző: 13 Függő idéző: 2 Összesen: 15

Gyöngyösi, Mariann ✉ Hemetsberger, Rayyan; Pósa, Anikó; Charwat, Silvia; Pavo, Noémi; Petneházy, Örs; Petrási, Zsolt; Pavo, Imre; Hemetsberger, Hani; Benedek, Imre et al.  
Hypoxia-inducible factor 1-alpha release after intracoronary versus intramyocardial stem cell therapy in myocardial infarction  
JOURNAL OF CARDIOVASCULAR TRANSLATIONAL RESEARCH 3: (2) pp. 114-121., 8 p. (2010)  
Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos  
Független idéző: 8 Függő idéző: 9 Összesen: 17

Gyöngyösi, Mariann; Pósa, Anikó; Pavo, Noémi; Hemetsberger, Rayyan; Kvakán, Heda; Steiner-Boker, S; Petrási, Zsolt; Manczur, Ferenc; Pavo, Imre J; Édes, István F et al.  
Differential effect of ischaemic preconditioning on mobilisation and recruitment of haematopoietic and mesenchymal stem cells in porcine myocardial ischaemia-reperfusion  
THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS 104: (2) pp. 376-384., 9 p. (2010)  
Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos  
Független idéző: 29 Függő idéző: 3 Összesen: 32

Pósa, Anikó; Nyolczas, Noémi; Hemetsberger, Rayyan; Pavo, Noémi; Petneházy, Örs; Petrási, Zsolt; Sangiorgi, Giuseppe; Gyöngyösi, Mariann  
Optimization of drug-eluting balloon use for safety and efficacy: Evaluation of the 2nd generation paclitaxel-eluting DIOR-balloon in porcine coronary arteries.  
CATHETERIZATION AND CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS 76: (3) pp. 395-403., 9 p. (2010)  
Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos  
Független idéző: 100 Függő idéző: 8 Összesen: 108

Pósa, Anikó; Pavo, Noémi; Hemetsberger, Rayyan; Csonka, Csaba; Csont, Tamás; Ferdinandy, Péter; Petrási, Zsolt; Varga, Csaba; Pavo, Imre J; László, Ferenc et al.  
Protective effect of ischaemic preconditioning on ischaemia/reperfusion-induced microvascular obstruction determined by on-line measurements of coronary pressure and blood flow in pigs  
THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS 103: (2) pp. 450-460., 11 p. (2010)  
Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos  
Független idéző: 21 Függő idéző: 2 Összesen: 23

Gyöngyösi, Mariann ✉ Hemetsberger, Rayyan; Wolbank, Susanne; Pichler, Valentin; Kaun, Christoph; Pósa, Anikó; Petrási, Zsolt; Petneházy, Örs; Hofer-Warbinek, Renate; de Martin, Rainer et al.  
Delayed Recovery of Myocardial Blood Flow After Intracoronary Stem Cell Administration  
STEM CELL REVIEWS AND REPORTS 7: (3) pp. 616-623., 8 p. (2011)  
Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos  
Független idéző: 4 Függő idéző: 5 Összesen: 9

Hemetsberger, Rayyan; Pósa, Anikó; Farhan, Serdar; Hemetsberger, Hani; Redwan, Bassam; Pavo, Noémi; Pavo, Imre; Plass, Christian A; Petneházy, Örs; Petrás, Zsolt et al.

Drug-eluting introduced sheath prevents local peripheral complications: preclinical evaluation of nitric-oxide coated sheath

JACC-CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS 4: (1) pp. 98-106., 9 p. (2011)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 12 Összesen: 12

Mozes, E ✉ Hunya, A; Posa, A; Penke, B; Datki, Z

A novel method for the rapid determination of beta-amyloid toxicity on acute hippocampal slices using MTT and LDH assays

BRAIN RESEARCH BULLETIN 87: (6) pp. 521-525., 5 p. (2012)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 22 Függő idéző: 2 Összesen: 24

Pósa, A ✉ Kupai, K; Ménesi, R; Szalai, Z; Szabó, R; Pintér, Z; Pálfi, G; Gyöngyösi, M; Berkó, A; Pávó, I et al.

Sexual dimorphism of cardiovascular ischemia susceptibility is mediated by heme oxygenase  
OXIDATIVE MEDICINE AND CELLULAR LONGEVITY 2013: (Special Issue) Paper: 521563, 11 p. (2013)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 20 Függő idéző: 9 Összesen: 29

Spargias, Konstantinos; Gyongyosi, Mariann; Hemetsberger, Rayyan; Posa, Aniko; Pavo, Noemi; Pavo, Imre J; Huber, Kurt; Petrasi, Zsolt;

Petnehazy, Ors; von Strandmann, Rembert Pogge et al.

Valvuloplasty with a Paclitaxel-Eluting Balloon Prevents Restenosis in an Experimental Animal Model of Aortic Stenosis

JOURNAL OF HEART VALVE DISEASE 23: (4) pp. 484-491., 8 p. (2014)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Függő idéző: 2 Összesen: 2

Szalai, Z; Szász, A; Nagy, I; Puskás, LG; Kupai, K; Király, A; Magyariné, Berkó A; Pósa, A; Strifler, G; Baráth, Z et al.

Anti-inflammatory effect of recreational exercise in TNBS induced colitis in rats: role of NOS/HO/MPO system

OXIDATIVE MEDICINE AND CELLULAR LONGEVITY 2014 Paper: 925981, 11 p. (2014)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 40 Függő idéző: 12 Összesen: 52

Szalai, Zita; Kupai, Krisztina; Veszélka, Médea; Pósa, Anikó; Török, Szilvia; Magyariné Berkó, Anikó; Baráth, Zoltán; A László, Ferenc; Varga, Csaba ✉

Novel features of the rat model of inflammatory bowel disease based on 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid - induced acute colitis

ACTA BIOLOGICA SZEGEDIENSIS 58: (2) pp. 127-132., 6 p. (2014)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 3 Összesen: 3

Torma, F; Koltai, E; Nagy, E; Ziaaldini, MM; Posa, A; Koch, LG; Britton, SL; Boldogh, I; Radak, Z

Exercise increases markers of spermatogenesis in rats selectively bred for low running capacity  
PLOS ONE 9: (12) Paper: e114075, 11 p. (2014)

Szociológiai Tudományos Bizottság A nemzetközi, Regionális Tudományok Bizottsága B nemzetközi

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 17 Függő idéző: 3 Összesen: 20

Kupai, K ✉ Szabo, R; Veszelka, M; Al Awar, A; Torok, S; Csonka, A; Barath, Z; Posa, A; Varga, C

Consequences of exercising on ischemia-reperfusion injury in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rat hearts: role of the HO/NOS system

DIABETOLOGY AND METABOLIC SYNDROME 7: (1) Paper: 85, 9 p. (2015)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 11 Függő idéző: 1 Összesen: 12

Lukovic, D; Nyolczas, N; Hemetsberger, R; Pavo, IJ; Posa, A; Behnisch, B; Horak, G; Zlabinger, K; Gyongyosi, M

Human recombinant activated protein C-coated stent for the prevention of restenosis in porcine coronary arteries

JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE-MATERIALS IN MEDICINE 26: (10) Paper: 241, 10 p. (2015)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 8 Összesen: 8

Pintér, Zoltán ✉ Pálfi, György; Pósa, Anikó; Varga, Csaba; Horváth, István; Palkó, András

A zsigeri zsír akkumulációjának összehasonlító vizsgálata komputertomográfiás, bioelektromos impedancián alapuló és antropometriai módszerekkel

MAGYAR RADIOLÓGIA 89: (1) pp. 16-24., 9 p. (2015)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Posa, Aniko ✉ Szabo, Renata\*; Csonka, Anett; Veszelka, Medea; Berko, Aniko Magyarine; Barath, Zoltan; Menesi, Rudolf; Pavo, Imre; Gyongyosi, Mariann; Laszlo, Ferenc et al.

Endogenous Estrogen-Mediated Heme Oxygenase Regulation in Experimental Menopause

OXIDATIVE MEDICINE AND CELLULAR LONGEVITY 2015: (Special Issue) Paper: 429713, 7 p. (2015)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 18 Függő idéző: 11 Összesen: 29

Pósa, Anikó ✉ Szabó, Renáta\*; Kupai, Krisztina; Zoltán, Baráth; Szalai, Zita; Csonka, Anett; Veszelka, Médea; Gyöngyösi, Mariann; Radák, Zsolt; Ménesi, Rudolf et al.

Cardioprotective effects of voluntary exercise in a rat model: role of matrix metalloproteinase-2

OXIDATIVE MEDICINE AND CELLULAR LONGEVITY 2015: (Special Issue) Paper: 876805, 9 p. (2015)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 14 Függő idéző: 7 Összesen: 21



Pósa, Anikó ✉ Szabó, Renáta\*; Kupai, Krisztina; Csonka, Anett; Szalai, Zita; Veszélka, Médea; Török, Szilvia; Daruka, Lejla; Varga, Csaba

Exercise training and calorie restriction influence the metabolic parameters in ovariectomized female rats

OXIDATIVE MEDICINE AND CELLULAR LONGEVITY 2015: (Special Issue) Paper: 787063, 8 p. (2015)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 32 Fügő idéző: 6 Összesen: 38

Galfi, M; Radacs, M; Molnar, Z; Budai, I; Toth, G; Posa, A; Kupai, K; Szalai, Z; Szabo, R; Molnar, HA et al.

Ghrelin-Induced Enhancement of Vasopressin and Oxytocin Secretion in Rat Neurohypophyseal Cell Cultures

JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE 60: (4) pp. 525-530., 6 p. (2016)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 8 Fügő idéző: 1 Összesen: 9

Bombicz, M; Priksz, D; Varga, B; Kurucz, A; Kertész, A; Takács, Á; Pósa, A; Kiss, R; Szilvássy, Z; Juhász, B ✉

A Novel Therapeutic Approach in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 18: (7) Paper: 1436, 19 p. (2017)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 8 Fügő idéző: 3 Összesen: 11

Lukovic, D ✉ Zlabinger, K; Gugerell, A; Spannauer, A; Pavo, N; Mandic, L; Weidenauer, DT; Kastl, S; Kaun, C; Posa, A et al.

Inhibition of CD34+ cell migration by matrix metalloproteinase-2 during acute myocardial ischemia, counteracted by ischemic preconditioning

F1000RESEARCH 5 Paper: 2739, 24 p. (2017)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 2 Fügő idéző: 1 Összesen: 3

Pajk, M; Cselko, A; Varga, C; Posa, A; Tokodi, M; Boldogh, I; Goto, S; Radak, Z ✉

Exogenous nicotinamide supplementation and moderate physical exercise can attenuate the aging process in skeletal muscle of rats

BIOGERONTOLOGY 18: (4) pp. 593-600., 8 p. (2017)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 15 Fügő idéző: 1 Összesen: 16

Pinter, Z ✉ Posa, A; Varga, C; Horvath, I; Palko, A; Just, Z; Palfi, G

Anthropometric dimensions provide reliable estimates of abdominal adiposity: A validation study

HOMO-JOURNAL OF COMPARATIVE HUMAN BIOLOGY 68: (5) pp. 398-409., 12 p. (2017)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 6 Összesen: 6

Posa, A ✉ Szabo, R; Kupai, K; Berko, AM; Veszeka, M; Szucs, G; Borzsei, D; Gyongyosi, M; Pavo, I; Deim, Z et al.

Cardioprotective Effect of Selective Estrogen Receptor Modulator Raloxifene Are Mediated by Heme Oxygenase in Estrogen-Deficient Rat

OXIDATIVE MEDICINE AND CELLULAR LONGEVITY 2017 Paper: 2176749, 9 p. (2017)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 11 Függő idéző: 6 Összesen: 17

Pósa, Anikó ✉ Szabó, Renáta\*; Szalai, Zita; Kupai, Krisztina; Deim, Zoltán; Murlasits, Zsolt; Bencsik, Ottó; Szekeres, András; Vágvölgyi, Csaba; Balogh, László et al.

The effect of acute ophiobolin

HUMAN & EXPERIMENTAL TOXICOLOGY 36: (6) pp. 594-602., 9 p. (2017)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 6 Függő idéző: 1 Összesen: 7

Radak, Z; Ishihara, K; Tekus, E; Varga, C; Posa, A; Balogh, L; Boldogh, I; Koltai, E  
Exercise, oxidants, and antioxidants change the shape of the bell-shaped hormesis curve

REDOX BIOLOGY 12 pp. 285-290., 6 p. (2017)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 119 Függő idéző: 7 Összesen: 126

Szokol, M; Priksz, D; Bombicz, M; Varga, B; Kovacs, A; Fulop, GA; Csipo, T; Posa, A; Toth, A; Papp, Z et al.

Long Term Osmotic Mini Pump Treatment with Alpha-MSH Improves Myocardial Function in Zucker Diabetic Fatty Rats

MOLECULES 22: (10) Paper: 1702, 18 p. (2017)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 2 Összesen: 2

Takács, István; Takács, Ákos; Pósa, Anikó; Gyémánt, Gyöngyi ✉

HPLC method for measurement of human salivary  $\alpha$ -amylase inhibition by aqueous plant extracts

ACTA BIOLOGICA HUNGARICA (1983-2018) 68: (2) pp. 127-136., 10 p. (2017)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 6 Függő idéző: 2 Összesen: 8

Varga, B; Priksz, D; Lampé, N; Bombicz, M; Kurucz, A; Szabó, AM; Pósa, A; Szabó, R; Kemény-Beke, Á; Remenyik, J et al.

Protective Effect of Prunus Cerasus (Sour Cherry) Seed Extract on the Recovery of Ischemia/Reperfusion-Induced Retinal Damage in Zucker Diabetic Fatty Rat

MOLECULES 22: (10) Paper: 1782, 12 p. (2017)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 12 Függő idéző: 4 Összesen: 16

Al-awar, Amin; Almási, Nikoletta; Szabó, Renáta; Ménesi, Rudolf; Szűcs, Gergő; Török, Szilvia; Pósa, Anikó; Varga, Csaba; Kupai, Krisztina ✉

Effect of DPP-4 inhibitor sitagliptin against ischemia-reperfusion (I/R) injury in hyperlipidemic animals

ACTA BIOLOGICA SZEGEDIENSIS 62: (2) pp. 180-189., 10 p. (2018)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Al-Awar, Amin; Almási, Nikoletta; Szabó, Renáta; Takacs, Istvan; Murlasits, Zsolt; Szűcs, Gergő; Török, Szilvia; Pósa, Anikó; Varga, Csaba; Kupai, Krisztina ✉

Novel Potentials of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin against Ischemia-Reperfusion (I/R) Injury in Rat Ex-Vivo Heart Model.

INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 19: (10) Paper: 3226, 18 p. (2018)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 20 Függő idéző: 3 Összesen: 23

Kupai, K ✉ Almási, N; Kósa, M; Nemcsók, J; Murlasits, Z; Török, S; Al-awar, A; Baráth, Z; Pósa, A; Varga, C

H<sub>2</sub>S confers colonoprotection against TNBS-induced colitis by HO-1 upregulation in rats

INFLAMMOPHARMACOLOGY 26: (2) pp. 479-489., 11 p. (2018)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 6 Függő idéző: 3 Összesen: 9

Kurucz, A; Bombicz, M; Kiss, R; Priksz, D; Varga, B; Hortobágyi, T; Trencsényi, G; Szabó, R; Pósa, A; Gesztelyi, R et al.

Heme Oxygenase-1 Activity as a Correlate to Exercise-Mediated Amelioration of Cognitive Decline and Neuropathological Alterations in an Aging Rat

Model of Dementia

BIOMED RESEARCH INTERNATIONAL 2018 Paper: 7212861, 13 p. (2018)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 23 Függő idéző: 2 Összesen: 25

Szabó, Renáta; Karácsonyi, Zoltán; Börzsei, Denise; Juhász, Béla; Al awar, Amin; Török, Szilvia; Magyariné Berkó, Anikó; Takács, István; Kupai, Krisztina; Varga, Csaba et al.

Role of Exercise-Induced Cardiac Remodeling in Ovariectomized Female Rats

OXIDATIVE MEDICINE AND CELLULAR LONGEVITY 2018 Paper: 6709742, 9 p. (2018)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 8 Függő idéző: 9 Összesen: 17

Varga, Csaba; Veszélka, Médea; Kupai, Krisztina; Börzsei, Denise; Deim, Zoltán; Szabó, Renáta; Török, Szilvia; Priksz, Dániel; Gesztelyi, Rudolf; Juhász, Béla et al.

The Effects of Exercise Training and High Triglyceride Diet in an Estrogen Depleted Rat Model

JOURNAL OF SPORTS SCIENCE AND MEDICINE 17: (4) pp. 580-588., 9 p. (2018)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 7 Függő idéző: 2 Összesen: 9

Zlabinger, K; Lukovic, D; Hemetsberger, R; Gugerell, A; Winkler, J; Mandic, L; Traxler, D; Spannauer, A; Wolbank, S; Zannoni, G et al.

Matrix Metalloproteinase-2 Impairs Homing of Intracoronary Delivered Mesenchymal Stem Cells in a Porcine Reperfused Myocardial Infarction:

Comparison With Intramyocardial Cell Delivery.

FRONTIERS IN BIOENGINEERING AND BIOTECHNOLOGY 6 Paper: 35, 12 p. (2018)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 13 Függő idéző: 1 Összesen: 14

Szablics, P ✉ Orbán, K; Szabó, S; Dvorák, M; Ungvári, M; Béres, S; Molnár, AH; Pintér, Z; Kupai, K; Pósa, A et al.

Effects of aerobic workout on the changes in the characteristics of dynamics of the center of gravity in different age categories

PHYSIOLOGY INTERNATIONAL 106: (2) pp. 140-150., 11 p. (2019)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 1 Összesen: 1

Szabo, Renata; Borzsei, Denise\*; Kupai, Krisztina; Hoffmann, Alexandra; Gesztelyi, Rudolf; Berko, Aniko Magyarine; Varga, Csaba; Posa, Aniko ✉

Spotlight on a New Heme Oxygenase Pathway: Testosterone-Induced Shifts in Cardiac Oxidant/Antioxidant Status

ANTIOXIDANTS 8: (8) Paper: 288, 12 p. (2019)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 7 Függő idéző: 1 Összesen: 8

Szabó, Renáta; Ménesi, Rudolf\*; H. Molnár, Andor; Szalai, Zita; Daruka, Lejla; Tóth, Gábor; Gardi, János; Gálfi, Márta; Börzsei, Denise; Kupai, Krisztina et al.

New Metabolic Influencer on Oxytocin Release: The Ghrelin

MOLECULES 24: (4) Paper: 735, 8 p. (2019)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 9 Összesen: 9

Szabó, Renáta; Börzsei, Denise\*; Karácsonyi, Zoltán; Gesztelyi, Rudolf; Nemes, Kolos; Magyariné Berkó, Anikó; Veszelka, Médea; Török, Szilvia; Kupai, Krisztina; Varga, Csaba et al.

Postconditioning-like effect of exercis: new paradigm in experimental menopause

AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY: HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY 316: (2) pp. H400-H407., 8 p. (2019)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 3 Függő idéző: 4 Összesen: 7

Szebeni, Gábor J.; Nagy, Lajos I.\*; Berkó, Anikó; Hoffmann, Alexandra; Fehér, Liliána Z.; Bagyánszki, Mária; Kari, Beáta; Balog, József A.; Hackler, László; Kanizsai, Iván et al.

The Anti-Inflammatory Role of Mannich Curcuminoids; Special Focus on Colitis

MOLECULES 24: (8) Paper: 1546, 14 p. (2019)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 15 Függő idéző: 1 Összesen: 16

Almási, Nikoletta; Török, Szilvia; Valkusz, Zsuzsanna; Tajti, Máté; Csonka, Ákos; Murlasits, Zsolt; Pósa, Anikó; Varga, Csaba; Kupai, Krisztina ✉

Sigma-1 Receptor Engages an Anti-Inflammatory and Antioxidant Feedback Loop Mediated by Peroxiredoxin in Experimental Colitis

ANTIOXIDANTS 9: (11) Paper: 1081, 13 p. (2020)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 10 Függő idéző: 1 Összesen: 11

Almási, Nikoletta; Török, Szilvia; Dvorácskó, Szabolcs; Tömböly, Csaba; Csonka, Ákos; Baráth, Zoltán; Murlasits, Zsolt; Valkusz, Zsuzsanna; Pósa, Anikó; Varga, Csaba et al.

Lessons on the Sigma-1 Receptor in TNBS-Induced Rat Colitis

INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 21: (11) Paper: 4046, 21 p. (2020)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 12 Független idéző: 2 Összesen: 14

Szabó, R.; Börzsei, D.; Szabó, Z.; Hoffmann, A.; Zupkó, I.; Priksz, D.; Kupai, K.; Varga, C.; Pósa, A. ✉

A potential involvement of anandamide in the modulation of HO/NOS systems: Women, menopause, and “medical cannabinoids”

INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 21: (22) Paper: 8801, 13 p. (2020)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 2 Összesen: 2

Almási, N.; Murlasits, Z.\*; Al-awar, A.; Csonka, Á.; Dvorácskó, S.; Tömböly, C.; Török, S.; Bester, D.; Pósa, A.; Varga, C. et al.

Effects of aging on proteasomal-ubiquitin system, oxidative stress balance and calcium homeostasis in middle-aged female rat colon

PHYSIOLOGY INTERNATIONAL 108: (1) pp. 27-42., 16 p. (2021)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Babszky, Gergely; Torma, Ferenc; Aczel, Dora; Bakonyi, Peter; Gombos, Zoltan; Feher, Janos; Szabó, Dóra; Ligeti, Balázs; Pongor, Sándor; Balogh, Laszlo et al.

COVID-19 Infection Alters the Microbiome: Elite Athletes and Sedentary Patients Have Similar Bacterial Flora

GENES 12: (10) Paper: 1577, 11 p. (2021)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 8 Összesen: 8

Börzsei, Denise; Priksz, Daniel\*; Szabó, Renáta; Bombicz, Mariann; Karácsonyi, Zoltán; Puskás, László G; Fehér, Liliána Z.; Radák, Zsolt; Kupai, Krisztina; Berkó, Anikó Magyariné et al.

Exercise-mitigated sex-based differences in aging: From genetic alterations to heart performance

AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY: HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY 320: (2) pp. H854-H866., 13 p. (2021)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 8 Független idéző: 2 Összesen: 10

Szabó, Renáta; Börzsei, Denise; Hoffmann, Alexandra; Lesi, Zelma Nadin; Gesztelyi, Rudolf; Juhász, Béla; Szebeni, Gábor J.; Osman, Jasmin; Sebestyén, Judith; Nagy, Arnold et al.

Lifestyle-Induced Redox-Sensitive Alterations: Cross-Talk among the RAAS, Antioxidant/Inflammatory Status, and Hypertension

OXIDATIVE MEDICINE AND CELLULAR LONGEVITY 2021 Paper: 3080863, 13 p. (2021)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 4 Független idéző: 2 Összesen: 6

Szabó, Renáta; Hoffmann, Alexandra\*; Börzsei, Denise; Kupai, Krisztina; Veszélka, Médea; Berkó, Anikó Magyariné; Pávó, Imre; Gesztelyi, Rudolf; Juhász, Béla; Turcsán, Zsolt et al.  
Hormone Replacement Therapy and Aging: A Potential Therapeutic Approach for Age-Related Oxidative Stress and Cardiac Remodeling

OXIDATIVE MEDICINE AND CELLULAR LONGEVITY 2021: (Special Iss.) Paper: 8364297, 9 p. (2021)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 4 Függő idéző: 2 Összesen: 6

Török, S.; Almási, N.; Valkusz, Z.; Pósa, A.; Varga, C.; Kupai, K. ✉

Investigation of h2s donor treatment on neutrophil extracellular traps in experimental colitis  
INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 22: (23) Paper: 12729, 16 p. (2021)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 1 Függő idéző: 1 Összesen: 2

Börzsei, Denise; Sebestyén, Judith\*; Szabó, Renáta; Lesi, Zelma Nadin; Pálszabó, Andrea; Pálszabó, Patrícia; Szász, András; Priksz, Dániel; Juhász, Béla; Veszélka, Médea et al.

Resveratrol as a Promising Polyphenol in Age-Associated Cardiac Alterations

OXIDATIVE MEDICINE AND CELLULAR LONGEVITY 2022 Paper: 7911222, 8 p. (2022)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 5 Összesen: 5

Peter, Osváth; Miklós, Szücs\*; Denise, Borzsei; Renata, Szabo; Zelma, Nadin Lesi; Zsolt, Turcsán; Médea, Veszélka; Judith, Sebestyén; Béla, Juhász; Dániel, Priksz et al.

Andrological Aspects of Exercise: Moderate Swimming Protects against Isoproterenol Induced Testis and Semen Abnormalities in Rats

ANTIOXIDANTS 11: (3) Paper: 436, 14 p. (2022)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 2 Összesen: 2

Priksz, Dániel; Lampé, Nóra; Kovács, Árpád; Herwig, Melissa; Bombicz, Mariann; Varga, Balázs; Wilisicz, Tician; Szilvássy, Judit; Pósa, Anikó; Kiss, Rita et al.

Nicotinic-acid derivative BGP-15 improves diastolic function in a rabbit model of atherosclerotic cardiomyopathy

BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY 179: (10) pp. 2240-2258., 19 p. (2022)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 3 Függő idéző: 2 Összesen: 5

Szabó, Renáta; Szabó, Zsuzsanna; Börzsei, Denise; Hoffmann, Alexandra; Lesi, Zelma Nadin; Pálszabó, Patrícia; Pálszabó, Andrea;

Dvorácskó, Szabolcs; Gesztelyi, Rudolf; Kupai, Krisztina et al.

Potential Implications of Rimonabant on Age-Related Oxidative Stress and Inflammation

ANTIOXIDANTS 11: (1) Paper: 162, 14 p. (2022)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 3 Összesen: 3

Jokai, Matyas; Torma, Ferenc; McGreevy, Kristen M.; Koltai, Erika; Bori, Zoltan; Babszki, Gergely; Bakonyi, Peter; Gombos, Zoltan; Gyorgy, Bernadett; Aczel, Dora et al.  
DNA methylation clock DNAmFitAge shows regular exercise is associated with slower aging and systemic adaptation

GEROSCIENCE: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN AGING ASSOCIATION (AGE) 45: (5) pp. 2805-2817., 13 p. (2023)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 7 Függő idéző: 1 Összesen: 8

Matusovits, Danica; Murlasits, Zsolt\* ✉ Kupai, Krisztina; Baráth, Zoltán; Kang, Hsu Lin; Osváth, Péter; Szűcs, Miklós; Priksz, Dániel; Juhász, Béla; Radák, Zsolt ✉ et al.

Paclitaxel Protects against Isoproterenol-Induced Damage in Rat Myocardium: Its Heme-Oxygenase Mediated Role in Cardiovascular Research

ANTIOXIDANTS 12: (5) Paper: 1129, 13 p. (2023)

Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

Független idéző: 1 Összesen: 1

Nyolczas, N; Charwat, S; Posa, A; Hemetsberger, R; Pavo, N; Hemetsberger, H; Pavo, IJ; Glogar, D; Maurer, G; Gyongyosi, M ✉

Tracking the migration of cardially delivered therapeutic stem cells in vivo: state of the art

REGENERATIVE MEDICINE 4: (3) pp. 407-422., 16 p. (2009)

Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos

Független idéző: 22 Összesen: 22

Al-awar, Amin; Kupai, Krisztina ✉ Veszelka, Médea; Szűcs, Gergő; Attieh, Zouhair; Murlasits, Zsolt; Török, Szilvia; Pósa, Anikó; Varga, Csaba

Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models

JOURNAL OF DIABETES RESEARCH 2016 Paper: 9051426, 12 p. (2016)

Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos

Független idéző: 217 Összesen: 217

Pintér, Zoltán ✉ Pálfi, György; Pósa, Anikó; Varga, Csaba; Horváth, István; Palkó, András  
Radiológiai képalkotás alkalmazása az abdominális zsírkompartmentek mennyiségének meghatározása céljából [Estimation of amount of abdominal fat compartments using radiological imaging]

MAGYAR RADIOLÓGIA ONLINE 8: (4) Paper: 15593, 11 p. (2017)

Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos

Radak, Zsolt; Torma, Ferenc; Berkes, Istvan; Goto, Sataro; Mimura, Tatsuya; Posa, Aniko; Balogh, Laszlo; Boldogh, Istvan; Suzuki, Katsuhiko; Higuchi, Mitsuru et al.

Exercise effects on physiological function during aging

FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE 132 pp. 33-41., 9 p. (2019)

Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos

Független idéző: 52 Függő idéző: 16 Összesen: 68

Borzsei, Denise; Szabo, Renata; Hoffmann, Alexandra; Veszelka, Medea; Pavo, Imre; Turcsan, Zsolt; Viczian, Csaba; Kupai, Krisztina; Varga, Csaba; Posa, Aniko ✉

Distinct Approaches of Raloxifene: Its Far-Reaching Beneficial Effects Implicating the HO-System

BIOMOLECULES 10: (3) Paper: 375, 9 p. (2020)

Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos

Független idéző: 1 Független idéző: 2 Összesen: 3

Radak, Zsolt ✉ Suzuki, Katsuhiko; Posa, Aniko; Petrovszky, Zita; Koltai, Erika; Boldogh, Istvan

The systemic role of SIRT1 in exercise mediated adaptation

REDOX BIOLOGY 35 Paper: 101467, 7 p. (2020)

Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos

Független idéző: 49 Független idéző: 5 Összesen: 54

Börzsei, Denise; Szabó, Renáta; Hoffmann, Alexandra; Harmath, Attila; Sebestyén, Judith; Osman, Jasmin; Juhász, Béla; Priksz, Dániel; Varga, Csaba; Pósa, Anikó ✉

Multiple Applications of Different Exercise Modalities with Rodents

OXIDATIVE MEDICINE AND CELLULAR LONGEVITY 2021: (Special Issue) Paper: 3898710, 11 p. (2021)

Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos

Független idéző: 4 Független idéző: 1 Összesen: 5

Várkonyi, Tamás T.; Pósa, Anikó; Pávó, Noémi; Pavo, Imre ✉

Perspectives on weight control in diabetes – Tirzepatide

DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE 202 Paper: 110770, 10 p. (2023)

Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos

Rövid közlemény

Barta, A; Tarján, I; Kittel, Á; Horváth, K; Pósa, A; László, F; Kovács, A; Varga, G; Zelles, T; Whittle, BJ

Endotoxin can decrease isolated rat parotid acinar cell amylase secretion in a nitric oxide-independent manner

EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 524: (1-3) pp. 169-173., 5 p. (2005)

Folyóiratcikk (Rövid közlemény) Tudományos

Független idéző: 1 Független idéző: 1 Összesen: 2

Gyöngyösi, Mariann; Hemetsberger, Rayyan; Wolbank, Susanne; Kaun, Christoph; Pósa, Anikó; Márián, Teréz; Balkay, László; Emri, Miklós;

Galuska, László; Mikecz, Pál et al.

Imaging the migration of therapeutically delivered cardiac stem cells

JACC-CARDIOVASCULAR IMAGING 3: (7) pp. 772-775., 4 p. (2010)

Folyóiratcikk (Rövid közlemény) Tudományos

Független idéző: 11 Független idéző: 6 Összesen: 17

Deim, Zoltán ✉ Dencső, László; Erdélyi, Ildikó; Valappil, Sarshad Koderi; Varga, Csaba; Pósa, Anikó; Makrai, László; Rákhely, Gábor

Porcine circovirus type 3 detection in a Hungarian pig farm experiencing reproductive failures

VETERINARY RECORD 185: (3) pp. 84-84., 1 p. (2019)

Folyóiratcikk (Rövid közlemény) Tudományos

Független idéző: 27 Összesen: 27



Pósa Anikó (biológia) tudományos és oktatói munkásságának összefoglalása  
MTA V. Orvostudományi Osztálya (2024.01.09)

Tudományos közlemények	Szám		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
<b>I. Tudományos folyóiratcikkek<sup>2</sup></b>	78			
szakcikkek nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű		61	1216	1421
szakcikkek hazai idegen nyelvű		5	9	10
szakcikkek magyar nyelvű		1	0	0
szakcikkek sokszerzős, érdemi szerzőként <sup>3</sup>		0	0	0
összefoglaló közlemény		8	323	347
rövid közlemény		3	39	46
<b>II. Könyvek</b>	6			
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	6			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv		6	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0			
idegen nyelvű		0		
magyar nyelvű		0		
bb) Felsőoktatási tankönyv		0		
<b>III. Könyvrészlet</b>	5			
idegen nyelvű		2	1	1
magyar nyelvű		3	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet		0	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény<sup>4</sup></b>	1		0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		6	0	0
<b>Tudományos közlemények összesen (I-IV)</b>		84	1588	1825
<b>Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV)</b>	90		1588	1825
<b>V. További tudományos művek</b>	97			
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is		94	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		2	3	7
Oltalmak (szabadalmak)		1	0	0
<b>VI. Hivatkozott absztraktok<sup>5</sup></b>	0		0	0
<b>Összes hivatkozás<sup>1</sup></b>			1591	1832
<b>Hirsch index<sup>6</sup></b>	23			
<b>g index<sup>6</sup></b>	41			
<b>Speciális tudánymetriai adatok</b>	<b>Száma</b>	<b>Összes hivatkozás</b>		
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	9	336		
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	15	90		
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2008) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	67	1265		
Az utolsó 10 év (2014-) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	56	962		
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	207	11,3%		
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben		134 + 0		
Jelentés, guideline	0	0		
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő <sup>7</sup>	0	0		