
SZABADGYÖK-KUTATÁS ÉVTIZEDEI

Évtizedeim a szabadgyök-kutatásban: a pécsi iskola eredményei a kísérletes kardiológiában

My decades in the free radicals research: results of the school of Pécs in the experimental cardiology

Prof. Dr. Róth Erzsébet DSc

PTE, Szentágothai János Kutatóközpont

erzsebet.roth@gmail.com

Initially submitted March 12, 2018; accepted for publication April 18, 2018

Abstract

Free radical research started in the University of Pécs in the 80's years of the last century focusing on experimental and clinical investigation as well.

The group of experimental cardiology in the Department of Experimental Surgery headed by Professors Béla Török and Erzsébet Róth focused its experiments to ischemic and reperfusion injuries and endogenous adaptation of the heart caused by free radicals.

Kulcsszavak: Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, kísérletes kardiológia, szabadgyök-kutatás

Keywords: University of Pécs, Medical Faculty, experimental cardiology, free radical research

Bevezetés

A Kísérletes Sebészeti Intézetében működő Experimentális Kardiológiai Kutatócsoport Prof. Török Béla és Dr. Róth Erzsébet vezetésével kezdte el állatkísérletekben, a szabadgyökök detektálásának, illetve patológias körülmények közötti viselkedésének tanulmányozását. Nagy segítséget kapott kutató csoportunk a POTE Biológiai Intézetének munkatársaitól, elsősorban Zsoldos Tibortól, valamint a Központi Kutató Laboratórium vezetőjétől Prof. Belágyi Józseftől és Dr. Matkovich Bélától, a Szegedi Tudományegyetem professzorától, akik a szabadgyökök kimutatásának módszereit tanították be a kutatócsoportunk dolgozóinak.

Hálával tartozom Dr. Tretter László egyetemi tanárnak a Semmelweis Egyetem Biokémia Intézet professzorának, aki a kezdetektől fogva segítette kutatócsoportunk munkáját.

1995-ben akkreditálták A típusú PhD programomat: „*Keringéspatológiai állapotok vizsgálata kísérletes modelleken és klinikai beteganyagon*” címmel.

Kiemelt témánk a szívizom iszkémiát és reperfüziót követően a szabadgyökök szerepének vizsgálata volt mind szövetmintákból (kísérletes anyag), mind humán vérmintákból. Ennek kapcsán nagyon sok klinikai kollaborációt építettünk ki (sebészet, szívsebészet, aneszteziológia, traumatológia, urológia), melynek eredményeként vezetésemmel 38 PhD hallgató védte meg sikeresen téziseit, melyen belül 16 munkánk témavezetője voltam.

A program sikerességének eredményeként az ország szinte valamennyi egyeteméről jelentkeztek Intézetünkbe kutató munkára, elsősorban sebészek, aneszteziológusok, klinikai kardiológusok tudományos munkájuk elvégzéséhez, a PhD fokozat megszerzéséhez.

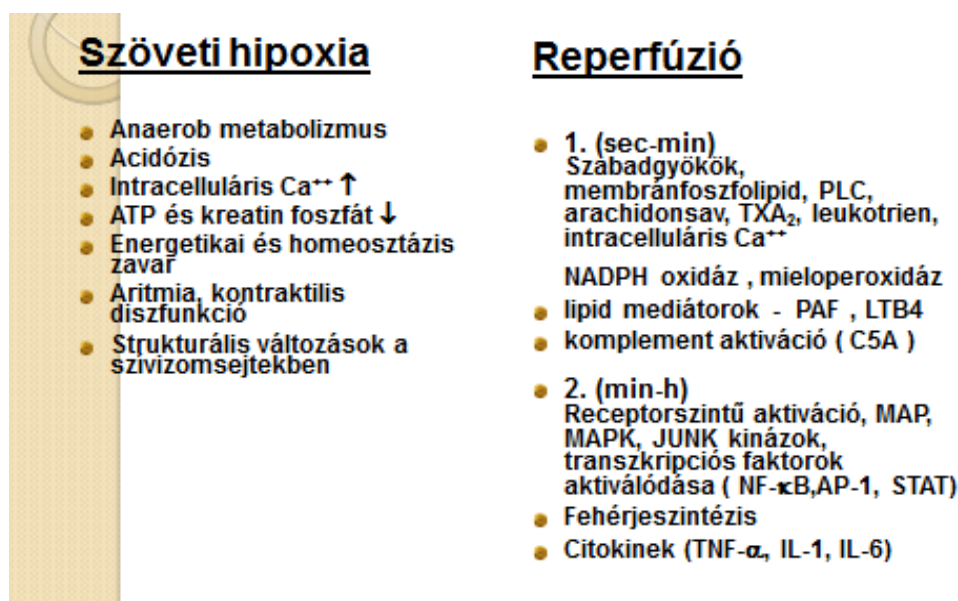
Az intézetünkben végzett vizsgálatok két nagy témakörbe sorolhatók be: 1. oxidatív stressz vizsgálata, 2. Endogén adaptáció folyamatának vizsgálata és kapcsolata a szabadgyökökkel.

Az oxidatív stressz vizsgálatára használt modellünk a szív koszorús ér / LAD / elzárás, majd a keringés újraindítása volt. A koronária elzáródást követő miokardiális hipoxia és iszkémia kezelésében a jelenleg elfogadott „gold standard” az érintett terület keringésének minél gyorsabb helyreállítása. A reperfúziós terápia azonban paradox következményekkel jár, melyet összefoglalóan reperfúziós károsodásnak nevezünk [1,2,3,4,5].

A reperfúzió komplex folyamat / 1. kép /, mely többféle sejt aktiválódásához vezet (endotélsejtek, neutrofil granulociták, trombociták, monociták, makrofágok, valamint szívizomsejtek), melynek következményei: gyulladásos mediátorok felszabadulása; oxidatív stressz; ionos és metabolikus zavarok; apoptózis és nekrozis; sejt és molekuláris szintű szignálfolyamatok aktiválódása [6,7,8].

1. kép

Az iszkémia és a reperfúzió által elindított folyamatok



E Róth, MT Jaberansari. Reactive oxygen species in early and delayed cardiac adaptation. *Exp & Clin Cardiol.* 2001;6:81-86

A szöveti hypoxia során az anaerob metabolizmus következményeként kialakul az acidózis, emelkedik az intracelluláris Ca⁺⁺ szint, a magas energiájú foszfátok, mint az ATP és a kreatin foszfátok szintézise leáll, melynek következtében energetikai és homeosztázis zavarok jönnek létre. Szívizom esetében, ezen károsodások következtében különböző ritmuszavarok alakulnak ki, a ventrikuláris aritmia különböző formái [9], a szívizom pumpafunkciójának zavara, mely a kontraktilis diszfunkciót (stunning) eredményezi, illetve a szívizomsejtek reverzibilis vagy irreverzibilis károsodását. Sokáig vitatott volt, hogy ezen folyamatokban a szabadgyököknek van-e szerepe, de saját kísérleteinkben, melyet altatott állatokon végeztünk a bal leszálló koronária artéria leszorításával (1, 2, 3, 24 óra) kimutatható volt a szívizomból vett homogenizátumban az infarktus területen a lipidperoxidáció fokozódása, a gyököket közömbösítő redukált glutation tartalom és az

antioxidáns enzim, szuperoxid-dizmutáz aktivitásának csökkenése [2,5]. A szövetek és a sejtek védelmének egyetlen lehetséges módja, a letális károsodás fellépése előtt, hogy a keringést helyreállítva újra biztosítsuk a megfelelő oxigén ellátást, a magas energiájú foszfátok reszintézisét. Ezt a reperfüzió során, melyet minél rövidebb időn belül kell elvégezni (time window), tudjuk lehetővé tenni, mely azonban az előzően károsodott szívizomsejtekben vagy visszafordítja a lezajló patológiás folyamatokat, vagy azokat felgyorsítva még gyorsabb sejtpusztuláshoz vezethet. A szabadgyökök meghatározó patológiás szerepe valóban a reperfüzió során vált ismertté, számos olyan módszer alkalmazásának bevezetésére ösztönözve a kutatókat, mellyel ezeket a károsodásokat csökkenteni lehet.

A keringésből kizárt koronária artériába juttatott oxigenizált friss vér már néhány szekundum-perc alatt drámai változásokat indít el, melynek markáns megnyilvánulása a robbanásszerűen keletkező szabadgyökök, melyet továbbiakban a membrán foszfolipidek oxidálásával elindítják a sejt-károsodás folyamatát. McCord nevéhez fűződik annak felismerése [1], hogy a hipoxia-iszkémia alatt az ATP lebontása során keletkező hypoxantin-xantin szubsztrátjaként szolgál az endotélsejtekben aktiválódó xantin-oxidáznak, mely a reperfüziós vérben lévő oxigénnel nagy mennyiségű szuperoxid gyököt termel. Ugyanezen időben aktiválódik a polimorph neutrofil granulocyták felszínén lévő NADPH-oxidáz, mely szintén a szuperoxid gyöktermelésben játszik meghatározó szerepet. Még ezen korai reperfüziós fázis során aktiválódik a komplement (C5A), illetve a különböző lipid mediátorok (thromboxan, leukotriének), melyek jelentős vazokonstriktiót indukálva az ún. „no reflow” fenomén kialakulásához vezetnek. A reperfüzió ezen akut, korai időszakát követően mutathatók ki a receptor szintű elváltozások, melyek magukba foglalják a mitogén aktivált protein kinázok és transzkripciós faktorok aktiválódását [10]. A szabadgyökök kétarcúsága (káros/védő), ezen szignálfolyamatok jobb megismerése során vált egyértelművé, hisz kísérleteink során, megegyezően az irodalommal, kimutattuk hogy amennyiben a reperfüzió okozta stressz kismértékű volt az géningdukcióhoz és a védőfehérjék (antioxidáns enzimek fehérjéi, hősokk proteinek) szintéziséhez vezetett, míg ha a hypoxia időtartama nagyobb volt, akkor a gyulladáshoz citokinek (tumor necrosis faktor- α , interleukin-1, -6) termelése nőtt meg. Ennek alapján elsőként írtuk le, hogy a szívizom reperfüziója során, az ún. reperfüziós paradoxon mellett, kialakul az oxidatív stressz paradoxona, mely vagy gyorsítja a szívizom necrosis kialakulását, vagy kisebb stressz esetén a transzkripciós faktorok aktiválása eredményeként védő enzimeket, fehérjéket állít elő [8,10].

Ehhez a témához kapcsolódóan tudományos fokozatot szerzett hallgatóim: Dr. Borsiczky Balázs: Polymorphonuclear granulocytes and reactive oxygen species in the pathomechanism of acute haemarthrosis. 2003.- Dr. Arató Endre: Reperfüziós károsodások vizsgálata alsóvégtagi revaszkularizációs műtétek során. 2006. - Dr. Gasz Balázs: Inflammatory response and oxidative stress associated with cardiopulmonary bypass. 2007. - Dr. Mühl Diána: Az oxidatív stressz és hemosztázis paraméterek változása életveszélyes tüdőembólia trombolitikus kezelése során. 2008. - Dr. Csontos Csaba: Égési traumát szenvedett betegek folyadékterápiájának vizsgálata oxidatív stressz és leukocita aktivációs paraméterek változása alapján. 2008. - Dr. Sínay László: Surgical methods for reducing reperfusion injury after revascularisation interventions. 2009. - Dr. Földi Viktor: The effect of fluid resuscitation and antioxidant treatment on the burn trauma induced inflammation and oxidative stress. 2011.

A 90-es évektől kutatási érdeklődésünk az endogén adaptáció és a szabadgyökök kapcsolatának kutatására irányult.

A szabadgyökök szerepe az endogén adaptációban, prekondicionálás hatásának vizsgálata. Mindazon műtétek során, ahol a szívizom keringésének helyreállítása a cél – koronária intervenciók, stent beültetés, koronária bypass műtét – a reperfüziós károsodások minimalizálása meghatározza a betegek későbbi sorsát, a szív teljesítő képességét és az életminőséget. Ma már tudjuk, hogy a szervezet belső védő rendszereinek az

indukálásában a szabadgyököknek meghatározó szerepe van. A Murray által 1986-ban felfedezett endogén adaptációs stimulus kiváltásához, az ún. prekondicionáláshoz a szabadgyökök jelenléte elengedhetetlen [11]. Ennek lényege, hogy a subtoxicus stressz hatására keletkező mediátorok, melyek részben receptorfüggők (adenozin, bradikinin, opioidok), illetve receptor független mediátorok (oxigén eredetű szabadgyökök, NO) megfelelő addíciója esetében alakul csak ki a védelmi mechanizmus. Ennek lényege, hogy a többszörösen alkalmazott kis időtartamú koronária leszorítás és reperfúzió következtében a mediátorok addíciója jön létre, mely eléri az ún. prekondicionálási küszöbszintet, létrehozva a szívizom védelmét. A Murray által 1986-ban felfedezett klasszikus prekondicionálás időtartama 3-6 óra között változott, melynek hatására csökkentek a reperfúziós aritmiaik, a miokardiális stunning és az infarktus terület nagysága. Az, hogy ez a védelem bármilyen beavatkozás nélkül ismét megjelenik 24 óra múlva az ún. „second window of protection” – SWOP elnevezést kapta, felfedve a kétféle időpontban jelentkező védelem különféle kiváltó mechanizmusát (a korai védelem az ATP függő kálium csatornákon jön létre, a késői védelemben az újonnan szintetizált védő fehérjék játsszák a fő szerepet) [11,12].

Kutatócsoportunk a késői prekondicionálás sertéseken történő kísérletes vizsgálatával ért el nemzetközileg is elismert eredményeket [13,14,15]. Zárt mellkasú sertésmodellben többszörös intrakoronáriás ballon felfújással létrehozott késői prekondicionálás modelljében az angiotenzinkonvertáz enzim (ACE) gátló perindoprilát kardioprotektív hatását mutattuk ki, mely a bradikinin, mint trigger lebomlásának gátlásán keresztül járult hozzá a prekondicionálás küszöbszintjének eléréséhez, az infarktus terület csökkentéséhez [16]. Ugyancsak, sertés modellben kimutattuk azt, hogy a prekondicionáláshoz szükséges triggererek összeadásából kialakuló küszöbértékhez a reperfúzió fel szabaduló szabadgyökök is hozzájárulnak [7]. Ha a gyököket a reperfúzió kezdeténél gyökfogó antioxidánsal lekötjük, a prekondicionálás védő hatása, az infarktus terület csökkentése nem jön létre. Az ígéretes vizsgálatok és a kedvező eredmények ellenére a prekondicionálás nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket a klinikai gyakorlatban, mivel akut iszkémiában nem alkalmazható, relatíve hosszú az eljárás, hatása iszkémiás szívbetegségben és atherosclerosisban kétséges, valamint metabolikus betegségek, mint diabetes, hatása csökken, vagy nem indukálható.

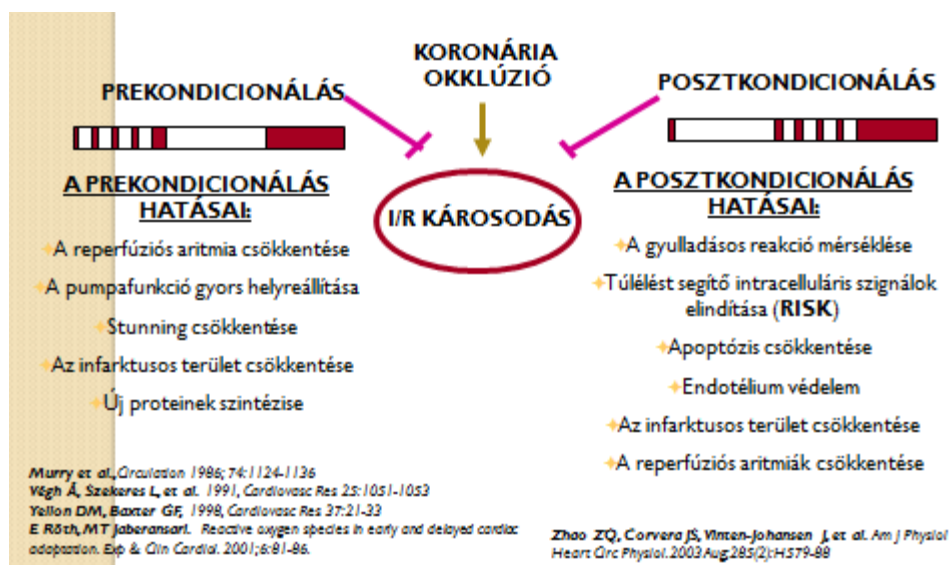
A szabadgyökök szerepe a szívizom endogén adaptációjában – poszt kondicionálás hatásának vizsgálata.

A szívizom prekondicionálással történő védelme klinikai szempontból számos problémát vetett fel. Ennek a problémának a feloldására nyújtott lehetőséget a Vinten-Johansen és munkacsoportja (2005) által felfedezett poszt kondicionálás, mely a keringési szünetet követően, a reperfúzió kezdetén alkalmazott rövid stressz impulzusok protektív hatását bizonyította [17].

A poszt kondicionálás szívizomra kifejtett védő hatásának magyarázatára ismert a mechanikai, a cellularis és a molekuláris (receptorfüggő) mechanizmusok [18,19]. A keringés újraindításánál alkalmazott többszöri érelzáródások csökkentik az iszkémiás szívizomba nagy nyomással beáramló vér endotél károsító hatását, és a szöveti ödémát, valamint az adenzin gyors kimosódását, mely gátolja a fehérvérsejtek aktiválódását és szabadgyök termelését. A celluláris védelem része a mitokondriális tranzíciós pórusok nyitásának gátlása és az inflammatorikus citokinek termelésének csökkentése. A poszt kondicionálás molekuláris mechanizmusában meghatározó az antiapoptotikus Reperfusion Salvage Kinases (RISK kinázok) aktiválódása, melyek a miokardiális sejtek apoptotikus és nekrotikus elváltozását csökkentik. Újszülött patkány szívizom sejtenyészeten szimulált iszkémia-reperfúziót követően az antioxidáns hatást kifejtő glutation-S-transzferáz enzim gátlásával létrehozott pro-inflammatorikus MAP kinázok aktiválódását és a letális sejtpusztulást a szimulált poszt kondicionálás szignifikáns mértékben csökkentette [19].

2. kép

Az iszkémiás reperfúziós károsodás csökkentése az endogén adaptáció indukálásával



A szívizom reperfúziós károsodásait csökkentő pre- és posztkondicionálás klinikai jelentősége és alkalmazása. A pre-, és posztkondicionálással kombinált műtéti stratégiák, az egyre meggyőzőbb eredmények hatására lassan átkerülnek a kísérletes fázisból a klinikai gyakorlatba. Ovíse és munkacsoportja akut miokardiális infarktusos betegeken végzett ballon angioplasztikát, mely során a ballon többszöri elzárásával és felengedésével 36%-kal csökkentette az infarktusos terület nagyságát a kezelésben nem részesült betegekhez képest. Feltételezték továbbá, hogy a mitokondriális védelem, 2.5 mg/kg ciklosporin jelenlétében csökkentheti a kezelt csoportban az iszkémia reperfúziós károsodás súlyosságát. A ciklosporinnal kezelt és nem kezelt csoport az alapvető fizikai paraméterekben nem különbözött egymástól. A ciklosporinnal kezelt betegeknél viszont a kreatin kiáramlás alacsonyabb volt és az infarktusos terület is csökkent [20].

Ovíze mellett Vinten-Johansen, Varga és mts. [17,20,21] is a farmakológiai pre- és posztkondicionálásban látja a jövőt. Feltételezi, hogy a közeljövőben megjelennek olyan gyógyszerek, melyek a Protein-Kináz C epsilon, Bradikinin, Adenozin az Erythropoietin agonisták aktiválásán keresztül fejtik ki hatásukat és az eddig használt mechanikus módszerekhez hasonló terápiás hatást hoznak létre.

A második témához kapcsolódóan alábbi PhD hallgatóim szereztek tudományos fokozatot: Dr. Mohammad Taghi Jaberansari: Myocardial endogenous adaptation following ichtaemic preconditioning - Studying the second window of protection. 2002. -

Dr. Ferencz Andrea: Moderation of oxidative stress during experimental small bowel autotransplantation. 2003. - Dr. Jancsó Gábor: The nuclear factor-kB in the survival signals of the endogenous adaptation of ischaemic cardioprotection. 2004. -

Dr. Cserepes Barbara: Cell protective effect of stress-regulatory peptide urocortin in the endogenous adaptation mechanisms of myocardium. 2008. - Dr. Subhamay Gosh: Antioxidant modulation of acute organ injury. 2010. - Dr. Balatonyi Borbála: The role of the endogenous antioxidant enzyme, glutathione S-transferase /GST/ on cultured cardiomyocytes under oxidative stress conditions. 2013.

1994-ben védtem meg doktori értekezésemet, „A szívizom iszkémiás-reperfúziós károsodása: Az alapkutatótól a klinikai gyakorlatig” címmel. 1995-ben kaptam kinevezést a Kísérletes Sebészei Intézet igazgatói posztjára, melyet követően a kísérletes kardiológiában elért eredményeinket, minél több nemzetközi fórumon kívántam ismertetni.

Ezen célból, 1996-ban a Magyar Kardiológus Társaság Experimentális Szekciójával közösen intézetünk megszervezte az első *International Symposium on Myocardial Cytoprotection ISMC* angol nyelvű kongresszust, melyet azután 2-3 évenként Pécsen, a magyar és a nemzetközi kardiológus kutatók számos élvonalbeli képviselőjével együtt tartottunk

2003-tól Prof. Naranjan Dhalla kanadai professzor az International Academy of Cardiovascular Sciences megalapítója és elnöke is támogatta rendezvényünket, melynek eredményeként az általa jól ismert nemzetközi kutatókat (Kanada, USA, Ausztrália, Olaszország, Németország, India, Hollandia) is meghívta előadóként szimpóziumunkra.

3. fénykép ISMC szimpózium 1996-ban



Elöl középen Édes István professzor, az MKT elnöke, Prof. Szekeres László, Prof. Pogátsa Gábor, Prof. Kecskeméti Valéria, Prof. Róth Erzsébet, Prof. Carlo Guarnieri, Prof. Juhász-Nagy Sándor, Dr. Paroczai Margit és a szimpózium további résztvevői

4. fénykép
ISMC szimpózium 2013-ban



A képen Dhalla professzor és Prágából Ostadal professzor az IACS vezetői és Prof. Róth Erzsébet, aki átveszi az akadémia életműdíját

Az 1999-ben megalakult Magyar Szabadgyök Kutató Társaság munkájába kezdettől fogva aktívan bekapcsolódtunk. 2001-ben vezetésemmel megszerveztük Pécsen az MSZKT első országos kongresszusát, majd évente kisebb szimpóziumokat szerveztünk Pécsen, illetve részt vettünk a Prof. Blázovics Anna által szervezett budapesti tudományos összejöveteleken.

2007-ben ismét Pécsen került megrendezésre az MSZKT országos kongresszusa, ahol a társaság előzetes határozata alapján megalapított Matkovics Béla emlékérmét Prof. Fehér János, az MSZKT elnöke kapta meg. Ezt követően minden második évben az MSZKT országos kongresszusain kerül átadásra a megtisztelő kitüntetés.

5. fénykép

Matkovics emlékérem átadása 2007-ben



Prof. Róth Erzsébet a kongresszus elnöke adja át a Matkovics emlékérmét Prof. Fehér Jánosnak, az MSZKT elnökének. A képen Prof. Dr. Blázovics Anna az MSZKT jelenlegi elnöke látható.

2007-ben az MSZKT vezetősége személyemet jelölte és választotta meg a társaság elnökének, mely pozíciót hat éven át töltöttem be. Sikeres munkám eredményeként, 2013-ban a szegedi MSZKT országos kongresszusán abban a megtiszteltetésben részesültem, hogy átvehettem a Matkovics emlékérmét.

BIBLIOGRÁFIA

- MCCORD, J. M.: Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury, *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 159-163. <https://doi.org/10.1056/NEJM198501173120305>
- RÓTH, E., TÖRÖK, B., ZSOLDOS, T., et al.: Lipid peroxidation and scavenger mechanism in experimentally induced heart infarcts, *Bas. Res. Cardiol.*, 1985, 80, 530-536. <https://doi.org/10.1007/BF01907916>
- DOWNEY, J. M.: Free Radicals and their involvement during long-term myocardial ischemia and reperfusion, *Annu Rev Physiol.*, 1990, 52, 487-504. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.52.030190.002415>
- BOLLI, R.: Oxygen-Derived Free Radicals and Myocardial Reperfusion Injury: an Overview, *Cardiovasc Drugs Ther.*, 1991, 5, 249-268. <https://doi.org/10.1007/BF00054747>
- RÓTH, E., TÖRÖK, B., POLLÁK, Zs., et al.: Myocardial protection by antioxidant during permanent and temporary coronary occlusion in dogs. *Basic Res. Cardiol.*, 1987, 82(Suppl.), 335-345. https://doi.org/10.1007/978-3-662-11289-2_33
- SZÍJÁRTÓ, A., ARÁNYI, P., TURÓCZI, Zs., et al.: Reducing ischemia-reperfusion injury and conceptual practical possibilities of vascular surgery. Literature review., [Ischaemiás-reperfúziós károsodás csökkentésének elvi és gyakorlati lehetőségei az érsebészetben. Irodalmi áttekintés.], *Érbetegségek*, 2009, 16(4), 112-120. [Hungarian]

- JANCSÓ, G., GASZ B., FERENCZ A., et al.: Effect of acetylic acid on nuclear factor-kappa B activation and on late preconditioning against infarction in the myocardium. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2005, 46, 295-301. <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000175240.64444.68>
- RÓTH, E., KÜRTHY, M., LANTOS, J., et al.: Reactive oxygen intermediates in the endogenous adaptation of the myocardium, Ed: Góth, L.: *Reactive Oxygen Species and Diseases*, Reaserch Signpost, Trivandrum, Kerala, India, 2007, 155–176.
- VÉGH, Á., PARRATT, J. R.: The role of mitochondrial KATP channels in antiarrhythmic effects of ischaemic preconditioning in dogs, *Br J Pharmacol.*, 2002, 137, 1107–1115. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704966>
- JANCSÓ, G., LANTOS, J., BORSICZKY, B., et al.: Dynamism of NF- κ B and API activation in the signal transduction of ischaemic myocardial preconditioning, *Eur Surg Res.*, 2004, 36, 129–135. <https://doi.org/10.1159/000077253>
- MURRY, C.E., JENNINGS, R.B., REIMER, K.A.: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium, *Circ Res.*, 1986, 74(5) 1124-1136. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.5.1124>
- YELLON, D. M., BAXTER, G. F.: A „Second Window of Protection” or delayed preconditioning phenomenon: Future Horizons for Myocardial Protection, *J Mol Cell Cardiol.*, 1995, 27, 1023–1034. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(95\)90071-3](https://doi.org/10.1016/0022-2828(95)90071-3)
- HEJDEL L., RÓTH E.: Myocardial preconditioning and its practical significance, [A myocardium-prekondicionálás és gyakorlati jelentősége], *Orv Hetil.*, 2002, 143(12), 587–94. [Hungarian]
- JABERANSARI, M. T., BAXTER, G. F., MULLER, C. A., et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibition enhances a subthreshold stimulus to elicit delayed preconditioning in pig myocardium, *J Am Coll Cardiol.*, 2001, 37, 1996–2001. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01232-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01232-3)
- JANCSÓ, G., JABERANSARI, M. T., GASZ, B., et al.: Bradykinin and ACE inhibition in the cardioprotection, *Exp Clin Cardiol.*, 2004, 9, 21–26.
- RÓTH, E., JANCSÓ, G., JABERANSARI, M. T., et al.: Endogenous cardioprotection and adaptation: a new indication for an ACE inhibition, [Endogén adaptáció és kardioprotekció: az ACE gátlás új indikációja], *Cardiolog. Hung.*, 2003, 33, 72-76. [Hungarian]
- VINTEN-JOHANSEN, J., YELLON, D. M.: Postconditioning. A Simple, Clinically Applicable Procedure to Improve Revascularization in Acute Myocardial Infarction, *Circ. Res.*, 2005, 112, 2085-2088. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.569798>
- CSEREPES, B., JANCSO, G., GASZ, B., et al.: Cardioprotective action of urocortin in early pre- and postconditioning, *Ann N Y Acad Sci.*, 2007, 1095, 228-239. <https://doi.org/10.1196/annals.1397.027>
- BALATONYI, B., GASZ, B., KOVÁCS, V., et al.: The role of the inhibition of glutathione-S-transferase in the protective mechanisms of ischemic postconditioning., *Can J Physiol Pharmacol.*, 2013, 91(8), 625-632. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2012-0411>
- OVIZE, M., BAXTER, G. F., DI LISA, F., et al.: Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand?, *Cardiovasc Res.*, 2010, 87(3), 406–423. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq129>
- VARGA, Z. V., ZVARA, Á., FARAGÓ, N., et al.: MicroRNAs associated with ischemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischemic pre- and postconditioning: protectomiRs, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 2014, 307, 216–227. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00812.2013>

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönetemet fejezem ki a klinikai kollaborációkért és a közös pályázatok elkészítéséért Prof. Tóth Kálmánnak a PTE I.sz Belgyógyászati Klinika igazgatójának, Prof. Bogár Lajosnak a PTE Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet igazgatójának, Prof. Szabados Sándornak a PTE Szívgyógyászati Klinika igazgatójának, Prof. Cziráki Attilának a PTE Szívgyógyászati Klinika PhD program vezetőjének, Prof. Kollár Lajosnak az Érsebészeti Klinika igazgatójának.

Munkatársaimnak elsősorban Dr. Lantos Jánosnak , valamint a téma vezetésemmel fokozatot szerzett PhD hallgatóknak / dr. Szántó Zalán, Dr. Mohammad T. Jaberansari, Dr. Borsiczky Balázs, Dr. Ferencz Andrea, Dr. Jancsó Gábor, Dr. Cserepes Barbara, Dr. Rác Boglárka, Dr. Gasz Balázs/, lelkiismeretes kutató és oktató munkájukért .

Végezetül Horváth Orsolya PhD hallgatónak, a cikk megírásában nyújtott technikai segítségért.