

**Az érfal biomechanikai remodellációját befolyásoló  
hemodinamikai és endokrin tényezők**

Doktori tézisek

***dr. Hetthéssy Judit Réka***

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola  
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: dr. Nádasy György László, egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Prof. Szokoly Miklós  
dr. Németh Zoltán PhD

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Entz László

Szigorlati bizottság tagjai:

Prof. Frenyó Sándor  
dr. Toronyi Éva PhD

Budapest, 2019

## BEVEZETŐ

Az érrendszer feladatai sokrétűek. Hemodinamikai illetve endokrin tényezők hatására mechanikai adaptációra képes.

A hipertónia egyértelmű kardiovaszkuláris rizikótényező, továbbá szerepet játszik a vesebetegség, illetve stroke kialakulásában. A vérnyomás szabályozásában a rezisztenciaartériák kulcsszerepet játszanak. Ismert, hogy hipertóniában léteznek különbségek a nemek között, azonban keveset tudunk arról, hogy a nemi hormonok milyen mechanizmusokon keresztül befolyásolják a koronária rezisztenciaartériák remodellingjét.

A varikozitásbetegség a felnőtt populáció egészségét kedvezőtlenül érinti, azonban a betegség kialakulásának folyamata továbbra sem tisztázott. Keveset tudunk továbbá az áramlásváltozás szerepéről a vénás betegségek kialakulásában.

### **Nemi különbségek a rezisztenciaerek biomechanikai remodellációjában hipertónia esetében, a nemi hormonok szerepe**

A hipertóniában leírt nemi különbségek egy része ösztogén, illetve tesztoszteron hatásnak tekinthető. Kevés tanulmány áll rendelkezésre a szívizom vérellátásáért felelős

koronária rezisztenciaerek adaptációjában esetleg előforduló nemi különbségekről korai hipertónia fennállása esetén.

### **Varikóztás kialakulásának mechanizmusai**

Létezik bizonyíték arra, hogy a krónikus áramlásváltozás az érintett erekben morfológiai átépüléshez vezet. Sajnos azonban annak ellenére, hogy az áramlásváltozás jelentőségére egyre több bizonyíték van, kevés kísérletes tanulmány foglalkozik a vénás áramlás változása indukálta remodellingel.

A vénás hipertóniával foglalkozó kísérletek egy része azt igazolta, hogy a csökkent áramlás gyulladással járó folyamatokat indíthat el. Kevés azonban az irodalomban a bizonyíték a vénás kollaterális hálózatokhoz társuló makrofág invázió, illetve sejtosztódás jelenlétére.

## CÉLKITŰZÉS

Célunk az érfal biomechanikai remodellingjét befolyásoló endokrin illetve hemodinamikai tényezők vizsgálata volt. Olyan betegcsoportokra koncentráltunk, melyek jelentős egészségkárosodást okoznak a populációban károsítják. Ennek megfelelően kutatásunk egyik fő fókusza a hipertóniában a koronáriákon kialakuló elváltozások voltak, illetve a nemi hormonok esetleges szerepe ezen elváltozások kialakulásában. Kutatásunk másik kiemelt területe a varikozitásbetegség kialakulása volt. Jelen tanulmány az alábbi kérdések megválaszolására hivatott:

- **Fennállnak-e nemi különbségek patkányokban angiotenzin II (AngII) indukálta hipertóniában a koronária rezisztencia artériának remodellingje során?**
- **Ovariectomia végzése, illetve hormonpótlás milyen hatással van a kardiovaszkuláris patológiák kialakulásában központi szerepet játszó intramurális koronáriák remodellingjére?**

- **Patkány vénás striktúra model esetében a vénás nyomás emelkedése, illetve a vénás áramlás csökkenése milyen módon befolyásolja a vena saphena főágának geometriai illetve biomechanikai tulajdonságait?**
- **Felfedezhető-e patkányokban a vena saphena főágának részleges lezárását követően kollaterálishálózat fejlődése?**
- **A lezorítás helyén felfedezhető-e makrofágok beáramlása, illetve sejtújdonképződés?**

## MÓDSZEREK

A fent részletezett célkitűzések teljesítésére végzett kísérletsorozatok összefoglalóját az alábbi táblázat (1.Táblázat) tartalmazza.

### *1.Táblázat*

#### *Az elvégzett kísérletsorozatok összefoglaló táblázata*

Chronic Angiotensin II infused animals					
male	female				
10	10				
Chronic Angiotensin II infused animals					
hypertensive controls -female	ovariectomy - female	estrogen therapy - female			
11	11		11		
Clipped veins					
Videomicroscopy	Hemodynamic measurements	Batson 17 cast	Angiometry 4 weeks	Angiometry 8 weeks	Histopathology
6	12	12	12	8	13

Az első kísérletsorozatban hím illetve nőstény Sprague Dawley patkányokat hasonlítottunk össze krónikus angiotenzin II indukálta hipertóniában; a kialakult hipertóniáában vizsgálatuk a bal anterior deszcendens koronáriát angiometriával.

A második kísérletsorozatunkat szintén krónikus angiotenzin II indukálta hipertóniás nőstény Sprague Dawley patkányokon; egy csoportnál ovariectomia, egynél ovariectomia mellett ösztrogénpótlás történt, a harmadik “hipertóniás kontroll” csoport esetében pedig ál hasi műtétet

végeztünk. A kialakult hipertóniában vizsgálatuk a bal anterior deszcendens koronáriát angiometriával.

Harmadik kísérletsorozatunk során a vena saphena főágát, és mellékágait vizsgáltuk nagy nyomás és alacsony áramlás mellett. Az első csoport esetében videomikroszkópia, a második csoportban pedis hemodinamikai vizsgálatok történtek. A harmadik csoport esetében Batson#17 műanyag öntvényeket készítettünk, melyek segítségével a kialakult vénás kollaterális hálózat láthatóvá tehető. A negyedik, illetve ötödik csoport esetében a leszorítást követően a 4. illetve 8. héten végeztünk a vena saphena főágán angiometriás vizsgálatot. A végső hatodik csoport mintát szövettani vizsgálatnak vetettük alá.

### **Krónikus Angiotenzin II infúzió**

AngII acetátot tartalmazú ozmotikus minipumpa beültetését végezzük Sprague Dawley patkányokba. A pumpát 4 hétig tartottuk az állatokban.

### **Nemi különbségek – hím vs. nőstény állatok**

Az ozotikus minipumpa beültetése után 4 héttel megtörtént az állatok leölése, majd kipreparáltuk a bal deszcendens koronária intramurális ereit.

### **Ovariektómia és ösztrogénpótlás**

4 hét AngII kezelés után, melyet a szubkután behelyezett ozmotikus minipumpával alakítottunk ki, a alábbi három csoportban vizsgáltuk az intramurális koronária artériákat: ovariektomizást csoport; ovariektomizált és ösztrogénkezelt csoport, illetve a “hipertóniás kontroll” csoport, melynek tagjai ál hasi műtéten estek keresztül.

### **A vena saphena részleges okklúziója patkányon**

A patkányok vena saphena ágrendszerében a főág részleges okklúziójával megváltoztattuk a nyomás-áramlás viszonyokat. Kipreparáltuk a vena saphena főágának proximális szakaszát, majd egy 4mm vastag falú, 500 µm belső átmérőjű, hosszában felvágott szilikonhengert helyeztünk fel a kipreparált szakaszra.

### **Mérési protokollok**

A kipreparált érszakaszokon (mind a vénás, mind a koronária érszakaszokon) nyomás-angiometriát végeztünk. A vénás érszakaszokon videomikroszkópiát, hemodinamikai vizsgálatokat végeztünk, Batson #17 öntvényeket készítettünk, illetve szövettani vizsgálatok történtek.



### **Biomechanikai számítások a vizsgált érszakaszokon**

A különböző intraluminális nyomásokon az eredeti nyomás-áramlásgörbék segítségével történt a geometriai és biomechanikai jellemzők számítása.

## **EREDMÉNYEK**

### **Nemi különbségek a patkány koronária rezisztencia artériájában AngII indukálta hipertóniában**

A hipertóniás nőstények relatív szívtömege meghaladta a hiperóniás hímekét. A hipertóniás nőstények esetében szignifikánsan kisebb belső érátmérőket és nagyobb falvastagságot mértünk mint a hímeknél. A tangeiciális falstressz mértéke, mely a ér mechanikai terhelésére enged következtetni, a hímek esetében szignifikánsan magasabb volt mint a nőstényekében.

### **Ovariektómia és ösztrogénpótlás hatásai**

Míg az ovariektómia végzése a lumen nagyságának csökkenéséhez vezetett, az ösztrogénpótlás nem csak visszaállította a lumen átmérőjét, de ebben a csoportban az érátmétők nagysága meghaladta az AngII kezelésben részesült kontrollcsoportban mérteket. A külső átmérő tekintetében hasonló eredményeket találunk. Kísérletsorozatunkban az

ösztrogenkezelt csoport spontán miogén tónusa magasabb volt az ovariectomizált csoporténál.

Az ösztradiol kezelés továbbá helyreállította a nitrogen-monoxid (NO)-dependens, bradikinin (BK)-indukáltra relaxációt a hipertóniás kontrollcsoporténak megfelelő mértékűre.

### **A magas nyomás és alacsony áramlás hatása a vena saphena főágára, és mellékágaira**

Kísérleteink során a klippelt érszakaszok átmérője a kontralaterális, nem klippelt kontrollokához képest csökkent. A klippelt érszakaszok falvastagsága, és faltömege szignifikánsab kisebb volt a kontralaterális érszakaszokon mértekhez képest. Emellett azt találtuk, hogy mind az érszakaszok kontraktilitása, mind az endoteliális dilatációs képessége csökkent a részleges okklúziót követően.

A klippelt oldalon mind videomikroszkóposan, mind a Batson#17 öntvények készítése során gazdag kollaterálishálózat kialakulását találtuk. A szövettani vizsgálatok igazolták mind a makrfág inváziót mind a sejtújdonképződést a leszorítás helyének megfelelően, továbbá az érintett érszakasz elsztikus komponenseinek masszív átépülését is. Kvantitatív képelemzést végeztünk, mely során a

membrana elastica interna tömötsége és rendezettsége is csökkent a klippelt oldalon.

A magas nyomás és alacsony áramlás hatására a kontraktilis elemek átépülése is bekövetkezett: a tunica mediában korral felhalmozódó kontraktilis fehérjék akkumulációja kevésbé volt effektív a klippelt oldalon.

## KONKLÚZIÓ

Jelen tanulmány célja a hipertóniában, illetve a vena saphena hálózatában kialakuló varicositásbetegségben kialakuló érfalátépülés hemodinamikai illetve endokrin hátterének feltérképezése volt.

Krónikus angiotenzin II infúzió adagolása mellett vizsgáltuk a nemek közötti különbségeket az intramurális koronáriák érfalátépülésében a következményesen kialakult korai hypertóniában; az érszakaszokat nyomás-angiometriai vizsgálatnak vetettük alá. A hímek illetve a nőtények különböző módon reagáltak a nyomásemelkedésre. A nőtények jelentősebb relaxációt mutattak bradykinin adása esetében. A nőtények eutróf érfalátépüléssel, míg a hímek magasabb falstressz értékekkel, illetve emelkedettebb elasztikus modulussal reagáltak a nyomásterhelésre.

Ugyanezt az angiotenzin II indukálta magasvérnyomás állatmodellt alkalmaztuk az ovariektómia és a hormonpótlás tanulmányozása céljából. Az érszakaszokat ebben az esetben is nyomás-angiometriával vizsgáltuk. Hipertóniában ovariektómiát követően az intramurális koronáriákon eutróf ératépülést tapasztaltunk a hipertenzív csoporthoz képest. Az ösztrogénkezelés hatása ezzel ellentétes volt az érátmérő

tekintetében. A hormonpótlás fokozta a vizsgált érszakaszok spontán tónusát, így egyben növelték a dilatációs tartalékot. Tekintheszük tehát úgy, hogy az ösztrogén ellensúlyozhatja a korai hipertóniában tapasztalt érfalelváltozások egy részét az intramurális koronáriákban.

A vena saphena beömléséhez felhelyezett részleges okklúzió segítségével kialakított állatmodellen vizsgáltuk a nyomásterhelés és áramláscsökkenés hatását a vena saphena ágrendszerére. In vitro nyomás-angiometria mellett intravitális videomikroszkópos vizsgálatokat, hemodinamikai méréseket, szövettani és immunhisztológiai vizsgálatokat végeztünk, valamint Batson#17 mintákat készítettünk. A várakozásokkal ellentétben a vena saphena főága nem tágult ki, hanem involúciót tapasztaltunk, morfológiailag csökkent lumen, csökkent falvastagság illetve faltömeg mellett. A klippelt oldalon gazdag kollaterálisrendszer kialakulását tapasztaltuk. A varikóztásbetegség kialakulásában a struktúrális elemek fellazulása fontos patológiai tényező lehet.

### A Szerző publikációi ezen a területen

1. Máté Mátrai; Judit R. Hetthéssy; György L. Nádasy; Emil Monos; Béla Székács; Szabolcs Várbíró;

**2012** *Sex Differences in the Biomechanics and Contractility of Intramural Coronary Arteries in Angiotensin II-Induced Hypertension*

Gender Medicine Vol. 9, No 6, pp. 548-56

2. Máté Mátrai; Judit R. Hetthéssy; György L. Nádasy; Béla Székács; Metin Mericil; Nándor Ács; Emil Monos; Nissim Arbib; Szabolcs Varbiro;

**2016** *Estrogen therapy may counterbalance eutrophic remodeling of coronary arteries and increase bradykinin relaxation in a rat model of menopausal hypertension*

Menopause The Journal of The North American Menopause Society Vol. 23, No. 7, pp. 778-783

3. Judit R Hetthéssy; Anna-Mária Tőkés; Sándor Kérész; Petra Balla; Gabriella Dörnyei; Emil Monos; György L. Nádasy;

**2017** *High pressure-low flow remodeling of the rat saphenous vein wall*

Phlebology 2018 Mar;33(2):128-137. doi: 10.1177/0268355516688984. Epub 2017 Jan 17.