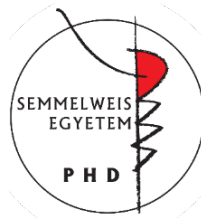


A miokardiális hipertrófia kísérletes vizsgálata egészséges és kóros körülmények között

PhD tézisek

Dr. Németh Balázs Tamás

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Radovits Tamás, Ph.D., egyetemi docens

Opponensek:

Dr. Borbély Attila, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Kiss Levente, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Monos Emil, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Görbe Anikó, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Csonka Csaba, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Budapest
2019

Bevezetés

Az emlősök felnőttkori szívizomsejtjeinek túlnyomó többsége terminálisan differenciált, ennek megfelelően fiziológiás körülmények között proliferációt nem mutat. A szív mégis képes a környezeti hatásokhoz alkalmazkodni, és a változatos fiziológiás, valamint patológias ingerekre a szívizomsejtek növekedésével válaszolni. A szívizom-megnagyobbodás elsődleges kiváltói a mechanikus terhelés növekedése, valamint a neurohumorális ingerlés, melyek által elindított szerteágazó sejtválaszok a szívizomsejtek génexpressziójának, fehérjeszintézisének, valamint anyagcseréjének befolyásolásával fokozzák a kialakuló hipertrófiát. A test növekedése, várandósság vagy edzés hatására a szívizomzat fiziológiás megnagyobbodása következik be, mely az egyes szívizomsejtek hipertrófiája nyomán alakul ki. Ezen folyamat során a kontraktilis funkció nem változik, vagy javul, és az egészségesre jellemző szöveti struktúra is változatlan marad. Ezzel ellentétben a szívizom patológias megnagyobbodása általában hemodinamikai túlterhelés hatására alakul ki, melynek következtében a szívizomsejtek károsodása, végül pusztulása miatt remodelláció is végbemegy. A fellépő remodelláció egyebek mellett sejtszinten a metabolizmus megváltozását, a kalcium anyagcsere felborulását, szöveti szinten gyulladás kialakulását és a szívizom kötőszövetes átépülését is magában foglalja. Bár makroszkópos fenotípusát tekintve a fiziológiás és patológias hipertrófia hasonlóknak tűnhet, régóta ismert, hogy a kialakulásukhoz vezető sejten belüli szignálutak alapvetően különböznek egymástól.

A kardiovaszkuláris megbetegedések halálózason belüli részesedése évtizedek óta növekszik, mely mára világszerte eléri a nem fertőző betegségek okozta halálózás 40%-át. A hosszú időn át fennálló patológias

szívizom-megnagyobbodás a szívelégtelenség kialakulásának egyik legjelentősebb rizikófaktora, melynek kezelése ma is jelentős egészségügyi probléma. A szívelégtelenség növekvő közegészségügyi terhének csökkentésére ezért új terápiás alternatívák kutatása nagy jelentőséggel bírhat.

A szívelégtelen betegek kilátásainak javítására ésszerű választásnak tűnik olyan molekuláris jelátviteli utak célzott befolyásolása, melyeket a jelenlegi gyógyszeres terápiák nem támadnak. Ilyen érdekes célpont lehet a szívizomsejtekben a másodlagos hírvívő ciklikus GMP (cGMP) és jelátvitel. A nitrogén-monoxid (NO) hatására termelt cGMP számos élettani és kórélettani folyamat fontos sejten belüli szabályzója a szív- és érrendszerben, beleértve a szívizom remodelációját is. Korábban már igazolták, hogy a cGMP intracelluláris szintjének növelése a miokardiális struktúra és funkció megőrződéséhez vezetett akár bontó enzimének, a foszfodiészteráz-5 (PDE-5) gátlása, akár előállító enzimének, a szolubilis guanilát-cikláz (sGC) stimulálása segítségével kísérletes ischaemia-reperfúziós modellekben. Ebből következőleg a miokardiális cGMP-szint növelése hatékony, új eljárás lehet a patológiás miokardiális hipertrófia kialakulásának megakadályozására is.

A NO-cGMP jelátvitel károsodásának kivédésére már rendelkezésre áll egy új gyógyszercsoport, a sGC aktivátorok. E gyógyszercsoport jelenleg elérhető leghatékonyabb tagja a cinaciguat (BAY 58-2667), mely a sGC teljesen inaktív formáit is képes aktív állapotba hozni, és így a cGMP termelődését fokozni. Mindezek alapján a cinaciguat hasznos új szer lehet a patológiás miokardiális hipertrófia kezelésében.

Célkitűzések

Bár mind a fiziológiás, mind a patológiás miokardiális hipertrófiát részletesen tanulmányozták korábban molekuláris szempontból, a közöttük fennálló funkcionális különbségekről megjelent adatok megbízhatósága az alkalmazott non-invazív, kevésbé pontos modalitások használata miatt korlátozott. Mindezek okán szükséges e különálló hipertrófia-formák funkcionális különbségeinek mélyebb betekintést adó vizsgálata. Továbbá, mivel a szívelégtelenség incidenciája folyamatosan növekszik, javarészt a kialakulásához vezető állapotok, mint például a hosszan fennálló magasvérnyomás-betegség növekvő előfordulása miatt, új gyógyszeres terápiás lehetőségek kutatása elsőrendű feladat.

E tézisben taglalt kísérletes vizsgálatok során célkitűzéseink a következők voltak:

- (1) A fiziológiás és patológiás miokardiális hipertrófia funkcionális karakterisztikájának összehasonlítása az *in vivo* kardiális funkcionális vizsgálatok jelenlegi arany standardja, a nyomás-térfogat (P-V) analízis segítségével
- (2) A fiziológiás és patológiás miokardiális hipertrófiában megfigyelhető funkcionális különbségek mögött rejlő morfológiai és molekuláris háttér feltárása
- (3) A sGC aktivátor cinaciguat hatásainak vizsgálata patológiás miokardiális hipertrófiában morfológiai, funkcionális és molekuláris szemszögből is.

Anyagok és módszerek

A fiziológias hipertrófia modellje – fizikai edzés

Fiatal, hím Wistar patkányokat random módon úszóedzést teljesítő (Ex) vagy kontroll (Sed) csoportba soroltunk. Az edzést teljesítő állatok a terhelés fokozatos emelését követően napi 200 percet úsztak 12 héten keresztül. A kontroll állatok minden nap 5 percet úsztak.

A patológias hipertrófia modellje – nyomástúlterhelés

A vizsgált patkányok vagy a hasi aorta veseartériák, illetve a mesenterica superior közé eső szakaszán végrehajtott 20G átmérőjű standard aortaszűkítésen (AAB), vagy sham operáción (Sham) estek át. A műtétek után 6 héttel funkcionális méréseket végeztünk.

Kísérleti protokollok

A fiziológias és patológias miokardiális hipertrófia különbségeit vizsgáló kísérlethez mindkét modellt felhasználtuk. A patkányok (Ex, n=12; Sed, n=11; AAB, n=10; Sham, n=8) vagy az edzésprogramot teljesítették, vagy az aortaszűkítésen és megfigyelési időszakon estek át, melyek végén az állatokon echokardiográfiás és invazív hemodinamikai méréseket végeztünk.

A cinaciguat patológias miokardiális hipertrófiában kifejtett hatásainak vizsgálatához AAB és Sham állatokat random módon osztottunk be cinaciguat (Cin, 10mg/kg) vagy placebo (Co, 0,5% metilcellulóz oldat) kezelésben részesülő csoportokba a következő esetszámokkal: ShamCo n=8, ShamCin n=8, AABCo n=10, AABCin n=9. Echokardiográfiás képek a kezelés közepén (3. hét), valamint végén is készültek az invazív hemodinamikai méréseket megelőzően.

Echokardiográfia

A bal kamra (LV) rövid- és hossztengetyében szisztolében és diasztolében készült képeket tároltuk és elemeztük az elülső, valamint a hátsó fal vastagságának, valamint az üregátmérők mérése céljából. A felvételek használatával számoltunk verőtér fogatot (SV), frakcionális rövidülést (FS), ejekciós frakciót (EF) valamint becsült LV tömegindexet (LVMi, LV tömeg normalizálva az állat tibiájának hosszára).

***In vivo* hemodinamikai mérések**

Patkányainkat pentobarbitál anesztéziában invazív hemodinamikai méréseknek vetettük alá, melynek során nyomás-konduktancia mikrokatétert vezetünk a bal kamrába artériás középnyomás (MAP) mérést követően. A mérések alkalmával rögzített adatokból P-V analízis segítségével a következő paramétereket számítottuk: EF, LV végszisztolés nyomás (LVESP), LV végszisztolés térfogat (LVESV), verőmunka (SW), ventrikulo-artériás kapcsolat (VAC), mechanikus hatásfok (Eff), végszisztolés nyomás-térfogat összefüggés meredeksége (ESPVR), végszisztolés elasztancia (E_{es}), verőmunka-végdiasztolés térfogat összefüggés egyenesének meredeksége (PRSW) és LV nyomáscsökkenés időállandója (τ_w , Weiss módszer). A méréseket követően a szívek tömegét megmértük, majd LV mintákat konzerváltunk.

Szövettan

4% formalinban konzervált szív mintákat 5 μ m vastagra metszettünk, majd hematoxylin-eozin, illetve picrosirius vörös festést végeztünk a szívizomsejtek átlagos átmérőjének mérése, illetve a miokardiális kollagén mennyiségének mérése céljából. cGMP immunfestést, illetve terminális dezoxinukleotidil transzferáz dUTP nick-end labeling (TUNEL) festést is végeztünk a cGMP-szint, valamint a DNS-fragmentáció megítélésére.

Biokémiai mérés

A ShamCo, ShamCin, AABCo és AABCin állatok vérmintáiból meghatároztuk a plazma cGMP-szintjét.

Miokardiális mRNS- és fehérjeanalízis

LV mintákból mRNS- és fehérjekivonatokat készítettünk polimeráz-láncreakció és Western blot vizsgálatok céljából. A következő gének kifejeződését vizsgáltuk: pitvari natriuretikus faktor (ANP), miozin nehézlánc α és β (MHC α/β) izoformák, peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor γ koaktivátor-1 α (PGC1 α), foszfolambán (Pln) és szarkoplazmatikus-endoplazmatikus retikulum Ca²⁺-ATPáz 2a (SERCA2a) izoforma. Fehérjeszinten a protein kináz G (PKG) mennyiségét, valamint a vazodilatátor-stimulált foszoprotein (VASP) foszforilációs hányadosát mértük. Kontrollként a gliceraldehid-3-foszfát dehidrogenázt (GAPDH) alkalmaztuk mindkét méréstípus során.

Statisztikai analízis

Student-féle *t*-tesztet vagy kétutas varianciaanalízist (ANOVA, 'aortaszűkítés' és 'cinaciguat kezelés' faktorokkal) alkalmaztunk a statisztika szabályainak megfelelően. A kétutas ANOVA-t a faktorok (*p_{band}*, *p_{treat}*) független hatásának, valamint szignifikáns szűkítés×kezelés interakciók (*p_{int}*) kimutatására használtuk. Tukey *post hoc* tesztet alkalmaztunk a csoportok közötti különbségek feltárásához. Párosított Student-féle *t*-tesztet használtunk a két külön időpontban mért echokardiográfiás paraméterek összehasonlítására. Továbbá, hogy a modellekben alkalmazott különböző stimulusok hatását össze tudjuk vetni (*p_{diff}*), kétszélű Student *t*-tesztet végeztünk a megfelelő kontrollra normalizált Ex és AAB értékek felhasználásával.

Eredmények

A fiziológiás és patológias miokardiális hipertrófia közötti különbségek

Szívtömeg

Mind az Ex, mind az AAB csoportban szignifikánsan magasabb szívtömeget mértünk, mint a megfelelő kontrollokban.

Echokardiográfia

Mind az elülső, mind a hátsó fal szisztolés és diasztolés vastagsága növekedett a hipertrófia modellekben. A becsült LVM és LVMi is emelkedett volt az Ex és AAB patkányokban a kontrolljukhoz képest. A hipertrófiát kiváltó stimulus fenotípusra gyakorolt eltérő hatása volt megfigyelhető a LV végszisztolés átmérő (LVESD), FS és EF esetén; míg a LVESD csökkent, illetve a FS és EF nőtt Ex állatainkban, az AAB csoport e paraméterek tekintetében ellentétes változást mutatott (1. táblázat).

1. táblázat. Az edzés és a patológias stimulus hasonló fokú hipertrófiát idéző elő – echokardiográfias mérések

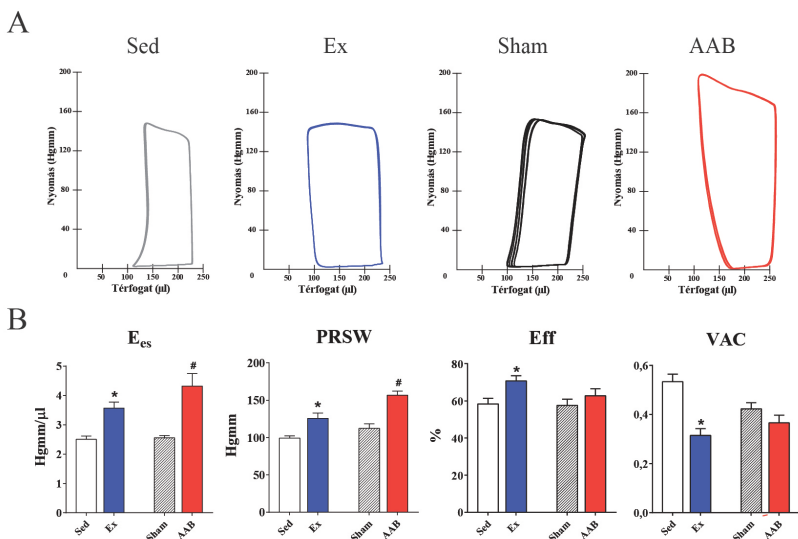
	<i>Sed</i>	<i>Ex</i>	<i>Sham</i>	<i>AAB</i>	<i>p_{diff}</i>
<i>LVESD (mm)</i>	4,06±0,08	3,45±0,09*	3,99±0,17	4,22±0,11	<0,0001
<i>AWTd (mm)</i>	1,96±0,02	2,17±0,02*	1,95±0,02	2,19±0,03 [#]	0,452
<i>PWTd (mm)</i>	1,82±0,03	1,93±0,02*	1,78±0,01	2,06±0,04 [#]	0,002
<i>LVM (mg)</i>	872±14	976±11*	849±17	1031±23 [#]	0,012
<i>LVMi (mg/mm)</i>	20,2±0,4	24,6±0,3*	20,2±0,3	26,0±0,7 [#]	0,264
<i>FS (%)</i>	41,4±0,7	50,0±1,1*	41,3±2,3	40,5±1,3	<0,0001
<i>EF (%)</i>	65,5±1,3	73,0±1,3*	65,1±1,5	62,4±1,3	<0,0001

LVESD: LV végszisztolés átmérő; AWTd: elülső fal vastagsága diasztolében; PWTd: hátulsó fal vastagsága diasztolében; LVM: bal kamra tömeg; LVMi: LVM index (LVM tibiahosszra normalizálva); FS: frakcionális rövidülés; EF: ejekciós frakció; *p_{diff}*: a modellek közötti különbség *p* értéke

*: *p*<0,05 vs. Sed; #: *p*<0,05 vs. Sham

Hemodinamikai mérések

Ex állataink Sed kontrollhoz képest kisebb LVESV, valamint nagyobb végdiasztolés LV térfogat illetve változatlan szívfrekvencia miatt emelkedett SV, EF és SW értéket mutattak (1. ábra, A). A LV nyomások változatlanok maradtak edzett állatainkban. Ezzel ellentétben a LV térfogatok, így a SV és EF sem változott szignifikánsan AAB állatainkban a Sham patkányokhoz képest. Ebben a modellben ugyanakkor a LVESP és ebből következőleg a MAP szignifikánsan emelkedett az AAB csoportban (1. ábra, A), a SW emelkedését okozva. E_{es} és PRSW, a szisztolés funkció terheléstől független paraméterei mindkét modell fokozott kontraktilitását



1. ábra. Nyomás-térfogat viszonyok és kontraktilitás edzést, illetve nyomás-túlterhelést követően

Az "A" panelen valamennyi csoport kiindulási P-V görbéi láthatóak. Figyeljük meg a nyomás-, illetve térfogat-értékek közötti különbségeket az egyes csoportok esetén!

A "B" panelen látható, hogy mind az E_{es} , mind a PRSW szignifikánsan emelkedett Ex és AAB állatainkban azok kontrolljához képest. Az Eff és VAC értékek szignifikánsan javultak az Ex patkányokban, míg az AAB állatokban változatlanok maradtak.

*: $p < 0,05$ vs. Sed; #: $p < 0,05$ vs. Sham

mutatták (1. ábra, B). A diasztolés funkció tekintetében a τ_w szignifikánsan csökkent az Ex csoportban a Sed állatokhoz képest, míg szignifikánsan emelkedett az AAB patkányokban a Sham csoporttal szemben. Továbbá, Eff szignifikánsan javult edzést követően, míg változatlan maradt AAB után. Saját kontrolljukhoz viszonyítva a VAC értéke is javult az Ex csoportban, míg romlott az AAB állatokban.

Szövettan

Mindkét hipertrófia-modellben növekedett az átlagos szívizomsejt átmérő, mikroszkópos szinten is igazolva ezzel a hipertrófia jelenlétét. Ezzel ellentétben, míg fiziológias hipertrófia esetén nem emelkedett a miokardiális kollagéntartalom, addig patológias hipertrófiában szignifikánsan magasabb volt a kollagén mennyisége a szubendokardiális szívizomban.

Miokardiális mRNS analízis

Edzést követően nem változott szignifikánsan a vizsgált markerek kardiális kifejeződése. Ugyanakkor a LV nyomástúlterhelését követően a magzati génprogram reaktiválódását jelző ANP, MHC α és MHC β , illetve a mitokondriális működés fontos effektorainak, mint a PGC1 α , szintje jelentősen megváltozott.

A cinaciguat hatásai patológias miokardiális hipertrófiában

Szívtömeg

A tibiahosszra normalizált szívtömeg (HW/TL) szignifikánsan magasabb volt az AABCo patkányokban, mint a ShamCo vagy ShamCin állatokban. HW/TL szignifikánsan csökkent az AABCin állatokban az AABCo patkányokhoz képest.

Echokardiográfia

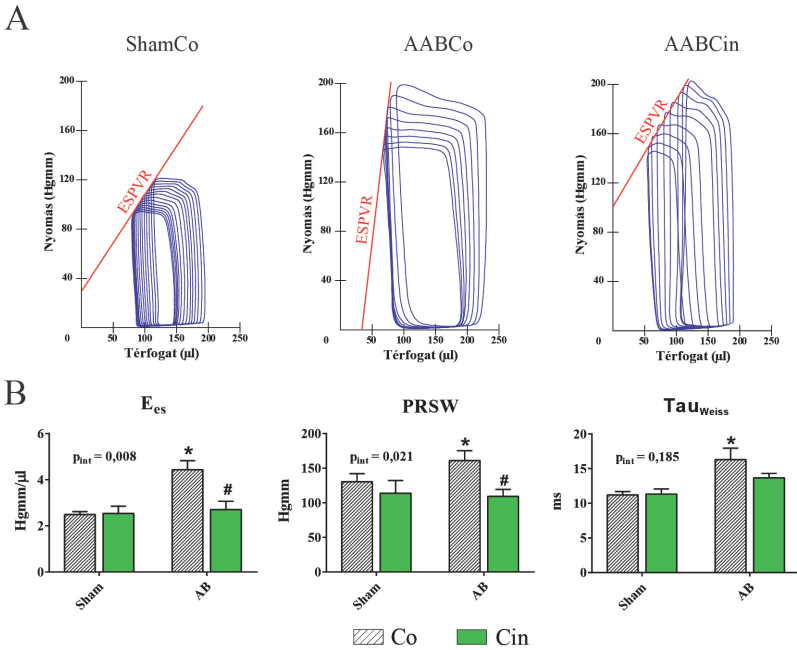
A 3. héten végzet echokardiográfiás vizsgálatok szignifikánsan nagyobb LV falvastagságokat és LVMi értéket jeleztek az AABCo csoportban a ShamCo csoporthoz képest az üregátmérők lényeges változása nélkül. Az AABCo csoportban a kezelési időszak második felében tovább nőtt a hipertrófia mértéke. Az aortaszűkített állatok cinaciguat-kezelése szignifikáns csökkenést eredményezett a diasztolés LV falvastagságokban és LVMi értékben az AABCo csoporthoz képest mindkét időpontban. Az EF és FS nem változott a vizsgálat során egyik csoportban sem.

Hemodinamikai mérések

A szűkülettől proximálisan mind az LVESP, mind a MAP szignifikánsan magasabb volt az AAB csoportokban a Sham csoportokhoz képest, és a cinaciguat-kezelés egyik paraméter értékét sem befolyásolta. Az ESPVR lényegesen meredekebb volt az AABCo, mint a ShamCo állatokban (2. ábra, A). Az E_{es} és PRSW szintén emelkedett kontraktilitást igazolt az AABCo csoportban a ShamCo csoporthoz képest (2. ábra, B). Ezek a paraméterek ugyanakkor a kontraktilitás szignifikáns csökkenését mutatták AABCo állatainkban az AABCo patkányokhoz képest. Az aktív relaxáció romlott AABCo állatainkban a ShamCo csoporthoz képest a τ alapján, míg ez az AABCo és ShamCo csoportban hasonlóan bizonyult (2. ábra, B).

Szövettan

Az átlagos szívizomsejt-átmérő, szubendokardiális kollagén mennyiség, valamint az apoptotikus sejtmagok száma szignifikánsan nőtt az AABCo csoportban a ShamCo csoporthoz képest, és valamennyi szignifikánsan csökkent az AABCo patkányokban az AABCo állatokhoz képest. A cGMP immunhisztokémia értékelése során AABCo állataink metszetei



2. ábra. Nyomás-térfogat viszonyok és kontraktilitás cinaciguat kezelést követően nyomástúlterhelés esetén

Az "A" panelen a vena cava okklúziók során rögzített görbék láthatóak. Figyeljük meg az ESPVR egyenesek meredekségének különbségét!

A "B" panelen látható, hogy mind az E_{es} mind a PRSW magasabb AABCo állatainkban, míg mindkettő szignifikánsan csökkent az AABCoIn állatokban az AABCo csoporthoz képest. A τ_w értéke csak AABCo állatainkban volt emelkedett.

*: $p < 0,05$ vs. ShamCo; #: $p < 0,05$ vs. AABCo; p_{int} : interakciós p érték

szignifikánsan magasabb pontszámot kaptak, mint akár a ShamCo, akár az AABCo csoport metszetei.

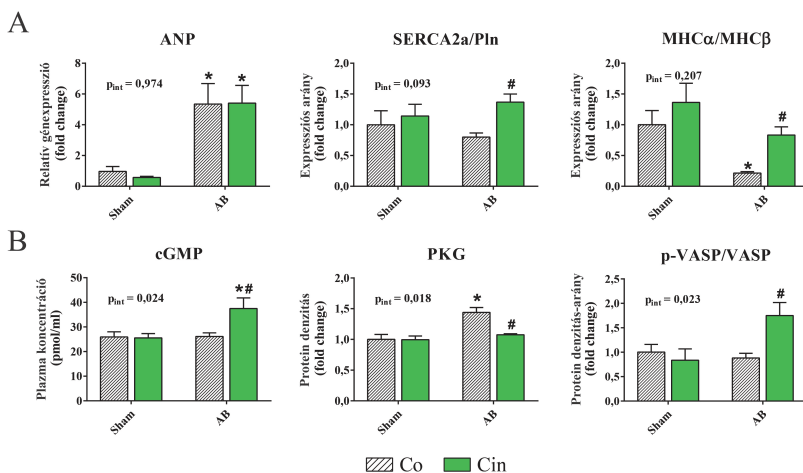
Miokardiális mRNS és protein analízis

A LV nyomás-túlterhelésének következtében szignifikánsan emelkedett az ANP kifejeződése, míg az MHC α /MHC β expressziós hányadosa csökkent, mely AABCo állatainkban a magzati génprogram reaktiválódására utalt (3. ábra, A). A cinaciguat-kezelés hatására az MHC α /MHC β expressziós hányados normalizálódott, míg az ANP expressziója nem változott. A

SERCA2a és Pln expressziós hányadosa szignifikánsan magasabb volt az AABCin patkányokban (3. ábra, A). A PKG protein denzitás szignifikánsan nőtt az AABCo patkányok mintáiban, míg az AABCin csoportban összemérhető volt a ShamCo csoportéval (3. ábra, B). A VASP foszforilációs aránya a PKG aktivitás elfogadott indikátora; ezen arány szignifikánsan emelkedett volt AABCin állatainkban (3. ábra, B).

Plazma cGMP

A cGMP plazmaszintje szignifikánsan emelkedett AABCin állatainkban mind a ShamCo, mind az AABCo csoporthoz képest (3. ábra, B).



3. ábra. Génexpressziós változások és cGMP szignalizáció cinaciguat kezelést követően nyomástúlterhelés esetén

Az "A" panel kulcsfontosságú génexpressziós változásokat mutat be cinaciguat kezelést követően nyomástúlterhelés esetén.

A "B" panelen cGMP-kapcsolt változásokat összegyűjtünk. A cGMP plazmaszintje emelkedett intracelluláris cGMP szintre utal AABCin állatainkban, mely fokozott PKG aktivitáshoz vezetett. Ezáltal azonos enzimmennyiség mellett is emelkedett a VASP foszforilációs aránya.

*: $p < 0,05$ vs. ShamCo; #: $p < 0,05$ vs. AABCo; p_{int} : interakciós p érték

Következtetések

Első kísérletsorozatunkban elsőként írtuk le a fizioiógiás- és a kompenzált patológiás miokardiális hipertrófia részletes hemodinamikai összehasonlítását releváns rágcsló-modelleken. Bár fenotípusuk alapján a vizsgált hipertrófiák hasonlónak bizonyultak, jellegzetes funkcionális és molekuláris különbségek adódtak köztük. A diasztolé aktív relaxációs fázisa eltérően változott: fizioiógiás hipertrófia esetén szignifikánsan rövidült, míg patológiás hipertrófia esetén szignifikánsan megnyúlt. Továbbá, a bal kamra által végzett munka mechanikus hatásfoka, valamint a kontraktilitás – utóterhelés viszonya csak fizioiógiás hipertrófia esetén javult. A megfigyelt energiafüggő funkcionális különbségek háttérében a mitokondriális funkciót, illetve biogenezist érintő markerek megváltozott miokardiális kifejeződése állhat.

Második kísérletsorozatunk eredményeivel elsőként mutattuk meg, hogy a sGC krónikus aktiválásával hatékonyan megakadályozható a nyomás-indukált patológiás hipertrófia túlfejlődése *in vivo*. A sGC aktiváció jótékony hatását mind morfológiai, mind funkcionális, mind pedig molekuláris szinten ki tudtuk mutatni.

Publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

Németh BT, Mátyás C, Oláh A, Lux Á, Hidi L, Ruppert M, Kellermayer D, Kökény G, Szabó G, Merkely B, Radovits T. (2016) Cinaciguat prevents the development of pathologic hypertrophy in a rat model of left ventricular pressure overload. *Sci Rep*, 6: 37166.

IF₂₀₁₆: 4,259

Oláh A, **Németh BT**, Mátyás C, Hidi L, Lux Á, Ruppert M, Kellermayer D, Sayour AA, Szabó L, Török M, Meltzer A, Gellér L, Merkely B, Radovits T. (2016) Physiological and pathological left ventricular hypertrophy of comparable degree is associated with characteristic differences of in vivo hemodynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 310: H587-97.

IF₂₀₁₆: 3,348

Németh BT, Mátyás Cs, Oláh A, Lux Á, Hidi L, Ruppert M, Kellermayer D, Kökény G, Szabó G, Merkely B, Radovits T. (2017) A cinaciguat megelőzi a patológias szívizom-hipertrofia kialakulását bal kamrai nyomástúlerhelés patkánymodelljén. *Cardiol Hung*, 47: 183-194.

A disszertációhoz nem kapcsolódó publikációk

Ruppert M, Korkmaz-Icöz S, Li S, Brlecic P, **Németh BT**, Oláh A, Horváth EM, Veres G, Pleger S, Grabe N, Merkely B, Karck M, Radovits T, Szabó G. (2019) Comparison of the Reverse-Remodeling Effect of Pharmacological Soluble Guanylate Cyclase Activation With Pressure Unloading in Pathological Myocardial Left Ventricular Hypertrophy. *Front Physiol*, 9: 1869.

IF₂₀₁₇: 3,394

Varga ZV, Erdelyi K, Paloczi J, Cinar R, Zsengeller ZK, Jourdan T, Matyas C, **Nemeth BT**, Guillot A, Xiang X, Mehal A, Hasko G, Stillman IE, Rosen S, Gao B, Kunos G, Pacher P. (2018) Disruption of renal arginine metabolism promotes kidney injury in hepatorenal syndrome. *Hepatology*, 68: 1519-1533.

IF₂₀₁₇: 14,079

Mátyás C, Kovács A, **Németh BT**, Oláh A, Braun S, Tokodi M, Barta BA, Benke K, Ruppert M, Lakatos BK, Merkely B, Radovits T. (2018) Comparison of speckle-tracking echocardiography with invasive hemodynamics for the detection of characteristic cardiac dysfunction in type-1 and type-2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 17: 13.

IF₂₀₁₇: 5,235

Ouyang X, Han SN, Zhang JY, **Nemeth BT**, Pacher P, Feng D, Bataller R, Cabezas J, Stärkel P, Caballeria J, LePine Pongratz R, Cai SY, Schnabl B, Hoque R, Chen Y, Yang W, Martinez IG, Wang FS, Gao B, Torok NJ, Kibbey RG, Mehal WZ. (2017) Digoxin Suppresses Pyruvate Kinase M2 Promoted HIF-1 α Transactivation in Steatohepatitis. *Cell Metab*, 27: 339-350.

IF₂₀₁₇: 20,565

Varga ZV, Matyas C, Erdelyi K, Cinar R, Nieri D, Chicca A, **Nemeth BT**, Paloczi J, Lajtos T, Corey L, Hasko G, Gao B, Kunos G, Gertsch J, Pacher P. (2018) Beta-caryophyllene protects against alcoholic steatohepatitis by attenuating inflammation and metabolic dysregulation in mice. *Br J Pharmacol*, 175: 320-334.

IF₂₀₁₇: 6,810

Benke K, Matyas C, Sayour AA, Oláh A, **Németh BT**, Ruppert M, Szabo G, Kökény G, Horváth EM, Hartyánszky I, Szabolcs Z, Merkely B, Radovits T. (2017) Pharmacological preconditioning with gemfibrozil preserves cardiac function after heart transplantation. *Sci Rep*, 7: 14232.

IF₂₀₁₇: 4,122

Nemeth BT, Varga ZV, Wu WJ, Pacher P. (2017) Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies. *Br J Pharmacol*, 174: 3727-3748.

IF₂₀₁₇: 6,810

Mátyás C, **Németh BT**, Oláh A, Török M, Ruppert M, Kellermayer D, Barta BA, Szabó G, Kökény G, Horváth EM, Bódi B, Papp Z, Merkely B, Radovits T. (2017) Prevention of the development of heart failure with preserved ejection fraction by the phosphodiesterase-5A inhibitor vardenafil in rats with type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail*, 19: 326-336.

IF₂₀₁₇: 10,683

Mukhopadhyay P, Horváth B, Rajesh M, Varga ZV, Gariani K, Ryu D, Cao Z, Holovac E, Park O, Zhou Z, Xu MJ, Wang W, Godlewski G, Paloczi J, **Nemeth BT**, Persidsky Y, Liaudet L, Haskó G, Bai P, Hamid Boulares A, Auwerx J, Gao B, Pacher P. (2017) PARP inhibition protects against alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 66: 589-600.

IF₂₀₁₇: 14,911

Benke K, Sayour AA, Mátyás C, Ágg B, **Németh BT**, Oláh A, Ruppert M, Hartyánszky I, Szabolcs Z, Radovits T, Merkely B, Szabó G. (2017)

Heterotopic Abdominal Rat Heart Transplantation as a Model to Investigate Volume Dependency of Myocardial Remodeling. *Transplantation*, 101: 498-505.

IF₂₀₁₇: 3,960

Oláh A, Kellermayer D, Mátyás C, **Németh BT**, Lux Á, Szabó L, Török M, Ruppert M, Meltzer A, Sayour AA, Benke K, Hartyánszky I, Merkely B, Radovits T. (2017) Complete Reversion of Cardiac Functional Adaptation Induced by Exercise Training. *Med Sci Sports Exerc*, 49: 420-429.

IF₂₀₁₇: 4,291

Ruppert M, Korkmaz-Icöz S, Li S, **Németh BT**, Hegedűs P, Brlecic P, Mátyás C, Zorn M, Merkely B, Karck M, Radovits T, Szabó G. (2016) Myocardial reverse remodeling after pressure unloading is associated with maintained cardiac mechanoenergetics in a rat model of left ventricular hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 311: H592-603.

IF₂₀₁₆: 3,348

Matyas C, Varga ZV, Mukhopadhyay P, Paloczi J, Lajtos T, Erdelyi K, **Németh BT**, Nan M, Hasko G, Gao B, Pacher P. (2016) Chronic plus binge ethanol feeding induces myocardial oxidative stress, mitochondrial and cardiovascular dysfunction, and steatosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 310: H1658-1670.

IF₂₀₁₆: 3,348

Mátyás Cs, **Németh BT**, Oláh A, Hidi L, Birtalan E, Kellermayer D, Ruppert M, Korkmaz S, Kökény G, Horváth EM, Szabó G, Merkely B, Radovits T. (2015) The soluble guanylate cyclase activator cinaciguat

prevents cardiac dysfunction in a rat model of type-1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 14: 145.

IF₂₀₁₅: 4,534

Kovács A, Oláh A, Lux Á, Mátyás Cs, **Németh BT**, Kellermayer D, Ruppert M, Török M, Szabó L, Assabiny A, Birtalan E, Merkely B, Radovits T. (2015) Strain and strain rate by speckle tracking echocardiography correlate with pressure-volume loop derived contractility indices in a rat model of athlete's heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 308: H743-748.

IF₂₀₁₅: 3,324

Oláh A, **Németh BT**, Mátyás Cs, Horváth EM, Hidi L, Birtalan E, Kellermayer D, Ruppert M, Merkely G, Szabó G, Merkely B, Radovits T. (2015) Cardiac effects of acute exhaustive exercise in a rat model. *Int J Cardiol*, 182: 258-266.

IF₂₀₁₅: 4,638

Radovits T, Korkmaz S, Mátyás Cs, Oláh A, **Németh BT**, Páli Sz, Hirschberg K, Zubarevich A, Gwanmesia PN, Li S, Loganathan S, Barnucz E, Merkely B, Szabó G. (2014) An altered pattern of myocardial histopathological and molecular changes underlies the different characteristics of type-1 and type-2 diabetic cardiac dysfunction. *J Diabetes Res*, 2015: 728741.

IF₂₀₁₅: 2,431

Weymann A, Radovits T, Schmack B, Korkmaz S, Li S, Chaimow N, Pätzold I, Becher PM, Hartyánszky I, Soós P, Merkely G, **Németh BT**, Istók R, Veres G, Merkely B, Terytze K, Karck M, Szabó G. (2014) Total

aortic arch replacement: Superior ventriculo-arterial coupling with decellularized allografts compared with conventional prostheses. *PLoS One*, 9: e103588.

IF₂₀₁₄: 3,234

Radovits T, Oláh A, Lux A, **Németh BT**, Hidi L, Birtalan E, Kellermayer D, Mátyás C, Szabó G, Merkely B. (2013) Rat model of exercise-induced cardiac hypertrophy - hemodynamic characterization using left ventricular pressure-volume analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 305: H124-134.

IF₂₀₁₃: 4,012

Oláh A, Sayour AA, **Németh BT**, Mátyás Cs, Hidi L, Lux Á, Ruppert M, Kellermayer D, Szabó L, Török M, Meltzer A, Geller L, Merkely B, Radovits T. (2018) A hasonló fokú fiziológiás és patológiás balkamra-hipertrofia különböző in vivo hemodinamikai következményekhez vezet. *Cardiol Hung*, 48: 20-30.

Ruppert M, Barta B, Korkmaz-Icöz S, Li S, Oláh A, Mátyás Cs, **Németh BT**, Benke K, Sayour AA, Karck M, Merkely B, Radovits T, Szabó G. (2018) A hipertrófiás myocardium reverz elektromos remodellációjának vizsgálata patkánymodellben. *Cardiol Hung*, 48: 118-128.

Mátyás Cs, Sayour A, Korkmaz-Icöz S, Oláh A, **Németh BT**, Páli Sz, Hirschberg K, Zubarevich A, Gwanmesia PN, Li S, Loganathan S, Barnucz E, Merkely B, Szabó G, Radovits T. (2017) Az 1-es és 2-es típusú diabéteszes kardiális diszfunkció hátterében álló eltérő miokardiális szövettani és molekuláris jellegzetességek. *Cardiol Hung*, 47: 102-111.

Mátyás Cs, Barta B, **Németh BT**, Oláh A, Hidi L, Birtalan E, Kellermayer D, Ruppert M, Korkmaz-Icöz S, Kökény G, Horváth EM, Szabó G, Merkely B, Radovits T. (2017) A szolubilis guanilát-cikláz aktivátor cinaciguat megelőzi a kardiális diszfunkció kialakulását 1-es típusú cukorbetegség patkánymodelljében. *Cardiol Hung*, 47: 34-45.

Benke K, Sayour AA, Ágg B, Radovits T, Szilveszter B, Odler B, **Németh BT**, Pólos M, Oláh A, Mátyás Cs, Ruppert M, Hartyánszky I, Maurovich-Horvat P, Merkely B, Szabolcs Z. (2016) Génpolimorfizmusok, mint rizikófaktork a Marfan-szindróma kardiovaszkuláris manifesztációinak előrejelzésében. *Cardiol Hung*, 46: 76-81.

Oláh A, **Németh BT**, Mátyás Cs, Horváth EM, Hidi L, Birtalan E, Kellermayer D, Ruppert M, Gellér L, Szabó G, Merkely B, Radovits T. (2016) Az egyszeri, kimerítő fizikai terhelés kardiális hatásainak vizsgálata patkánymodellen. *Cardiol Hung*, 46: 1-9.

Oláh A, Lux Á, **Németh BT**, Hidi L, Birtalan E, Kellermayer D, Mátyás C, Ruppert M, Merkely G, Szabó G, Merkely B, Radovits T. (2013) A sportszív részletes hemodinamikai jellemzése bal kamrai nyomás-térfogat analízis segítségével. *Cardiol Hung*, 43: 224-232.

Németh BT, Hidi L, Tóth R, Radovits T, Szabó G, Merkely B, Horkay F, Veres G. (2013) A szívizomvédelem lehetőségei a szívsebészeti gyakorlatban. *Cardiol Hung*, 43: 63-69.