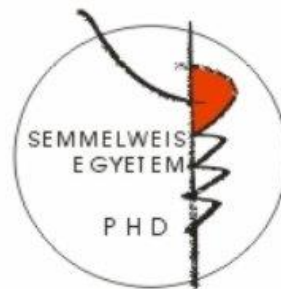


# **A kénhidrogén szerepe és hatásmechanizmusa az értónus szabályozásában és a szívinfarktus sejtalapú terápiájában**

## **Doktori tézisek**

**Nagyné dr. Dongó Eleni**

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola  
Semmelweis Egyetem



Témavezető: Dr. Kiss Levente, Ph.D., egyetemi docens  
Hivatalos bírálók: Dr. Nagy András Dávid, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Nardai Sándor, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kolev Kraszimir, D.Sc., egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Pintér Erika, D.Sc., egyetemi tanár  
Dr. Radovits Tamás, Ph.D., egyetemi docens

Budapest

2021

## 1. Bevezetés

A korábban kizárólag erősen toxikus környezeti hatásairól ismert kénhidrogént ma már a nitrogén-oxidhoz és a szén-monoxidhoz hasonlóan az élő szervezetekben endogén módon termelődő gáztranszmitter molekulaként tartják számon. Szerepe a földi élet mai formáinak kialakulásában is bizonyítást nyert, környezeti előfordulása pedig napjainkban is jelentős. A H<sub>2</sub>S számos biológiai funkciót szabályoz élettani körülmények között; míg a szükségesnél alacsonyabb - vagy ritkább esetben magasabb - szintje számos szervrendszert érintő kóros folyamat oki tényezője lehet, mely már korábbi vizsgálatok során bizonyítást nyert. Szervezeten belüli szintjének változtatása az endogén szintézis gátlása ill. exogén H<sub>2</sub>S-donor vegyületek alkalmazása révén kivitelezhető. A kénhidrogén hatása a kardiovaszkuláris rendszerre, ezen belül is az értónus szabályozására kiemelt jelentőséggel bír élettani és kóros állapotokban is. Ebben a komplex működésben több támadásponton hat, ioncsatornák aktivitásának direkt szabályozásától kezdve a különböző, sejten belüli jelátviteli utak befolyásolásáig. Fő hatásmechanizmusai a perszulfidáció (mely az S-nitrozilációhoz hasonló poszttranszlációs kovalens módosítás), a reaktív oxigénszármazékokkal való kölcsönhatás ill. interakció metalloproteinekkal. A kénhidrogén kardiovaszkuláris rendszerre gyakorolt hatása számos tekintetben nyert már bizonyítást. Ezek a megfigyelések segíthetnek a különböző szervrendszerek lokális keringésszabályozásának feltérképezésében csakúgy, mint a sejtalapú terápiák egyelőre alacsony hatékonyságának növelésében.

## 2. Célkitűzések

Munkánk során célunk volt a kénhidrogén lehetséges szerepének vizsgálata a kardiovaszkuláris rendszerben két aspektusból: terápiás sejtek előkezeléseként az *in vitro* miokardiális iszkémia-reperfúzió modellben, illetve mint az agyi keringésszabályozás egyik tényezője.

Részletes célkitűzéseink:

- A kénhidrogén hatásának vizsgálata *in vitro* miokardiális iszkémia-reperfúzió modellünkben mind a terápiás sejtek túlélésének szempontjából, mind az ezen előkezelt terápiás sejtekkel együtt inkubált posztisztkémiás sejtek tekintetében;
- Az endogén módon termelődő, ill. exogén úton bejuttatott kénhidrogén hatásának vizsgálata a terápiás őssejtek *in vitro* proliferációjára
- A kénhidrogén szerepének vizsgálata patkány a. cerebri anterior szegmensek értónus-szabályozására *ex vivo* nyomás arteriográf használatával

## **3. Módszerek**

### **3.1. In vitro iszkémia-reperfúzió modell**

Jelen vizsgálataink során a munkacsoportunk által korábban kialakított in vitro kontrollált oxigén-glukóz depriváción alapuló miokardiális iszkémia-reperfúzió modellt használtuk, melyet terápiás jellegű sejtek hozzáadásával egészítettünk ki a sejterápia hatásainak modellezésére. Az iszkémiás sértés során H9c2 patkány kardiomioblaszt sejteken a standard tenyésztő médiumot glukózmentes változatra cseréltük, emellett a sejtekkel érintkező légkört 0,5% O<sub>2</sub> és 99,5% N<sub>2</sub> gázelegyre változtattuk meg a konfokális mikroszkóphoz kapcsolt inkubációs rendszerben. 155 perces szimulált iszkémiát követően a tenyésztőmédiumot a reguláris glukóztartalmúra cseréltük vissza, ill. az inkubációt normál sejtkultúra körülmények között folytattuk (37 °C, 5% CO<sub>2</sub>). A sejtek strukturális és intracelluláris változásait az ischémiás időszak alatt konfokális mikroszkóppal követtük nyomon. Ehhez a sejteket a kísérlet megkezdése előtt fluoreszcens viabilitási festéssel láttuk el. Ennek részei: Calcein-AM, zöld fluoreszcens jellel az élő sejtek jelölésére (LIVE/DEAD Viability/Citotoxicity assay Kit, Molecular Probes, ex/em 494/517 nm) és Ethidium Homodimer, vörös színű fluoreszcens jellel az elpusztult sejtek jelölésére (EthD, LIVE/DEAD Viability/Citotoxicity assay Kit, Molecular Probes, ex/em 495/695 nm). Terápiás sejtekként a kénhidrogén-donor nátrium-hidroszulfiddal (NaHS) előkezelt humán zsírszöveti eredetű őssejteket (hASC) használtunk, melyeket a szimulált ischaemiát követő reperfúziós szakban juttattunk hozzá a posztiszkémiás H9c2 sejtekhez. A hASC sejteket a korábbiakban bemutatott Calcein AM és EtHD festések mellett Vybrant DiD jelöléssel is elláttuk, hogy a vizsgálat alatt mindvégig megkülönböztethetőek maradjanak a H9c2 sejtektől. 24 órás kokultivációt követően áramlási citometriás mérésekkel vizsgáltuk mindkét sejtípus életképességét a korábbiakban alkalmazott fluoreszcens jelölések segítségével.

### **3.2. Sejtosztódás vizsgálatok**

A kísérletek során az exogén kénhidrogén donort (0.3 -3 -30-300 μM NaHS) ill. az endogén kénhidrogén-szintézist gátló vegyületet (1-5 mM propargylglycin, PAG) használtunk a hASC sejteken. A sejteken a kezelést harmadnaponta ismételtük, ezen alkalmakkor

sejtszámolás is történt a konfokális mikroszkóp segítségével. A szaporodási ütemet az alábbiak szerint számítottuk ki:  $(1 - (\text{kezdeti sejtszám} / \text{aktuális sejtszám})) \times 100$

A vizsgálatot 9 napon át folytattuk. A sejtek teljes mitokondriális aktivitását PrestoBlue reagenssel határoztuk meg.

### 3.3. Nyomás-arteriográf vizsgálatok

A kísérletes munka második része ex vivo vizsgálatokkal folytatódott, melyeket hím Wistar patkányok primeren izolált a. cerebri interna (ACA) szegmensein végeztünk. A kipreparált érszegmenseket mindkét végükön kanülálva az arteriográf 37°C-os Krebs-Ringer oldattal keringetett szervfürdőjében helyeztük el. Az oldatot 5% CO<sub>2</sub>, 20% O<sub>2</sub> and 75% N<sub>2</sub> gázkeverékkel buborékolattuk a kísérletek alatt. Az intraluminális nyomást a nyomás-átmérő összefüggések vizsgálatát kivéve 50 Hgmm-en tartottuk. Az érátmérő-változásokat az arteriográfhoz kapcsolt digitális kamerával rögzített képeken követtük nyomon, a méréseket ezeken a felvételeken végeztük.

Az erek előfeszítésére a tromboxán A<sub>2</sub> receptor agonista U46619 vegyületet alkalmaztuk 3 µM koncentrációban. A nyomás-átmérő összefüggéseket az intraluminalis nyomás lépcsőzetes emelésével vizsgáltuk a 0-10-20-30-40-50-60-70-80-90-100 Hgmm tartományban.

50 Hgmm intraluminalis nyomás mellett a kénhidrogén-donor NaHS 10-30-100-300-1000 µM koncentrációban került alkalmazásra 5 percnként emelkedő dózisban; az érátmérő-változásokat a vizsgálat alatt mindvégig percnként regisztráltuk. Az endogén kénhidrogén-szintézis inhibitor propargylglycin (PAG) 10 mM dózisban való alkalmazásával az endogén H<sub>2</sub>S termelés lehetséges hatását vizsgáltuk az agyi érszegmensek tónusára. A nemszelektív anionkicserélő inhibitor 4,4'-Diisothiocyano-2,2'-stilbenedisulfonic acid (DIDS) irodalmi adatok alapján képes a H<sub>2</sub>S-előidézte vazorelaxációt csökkenteni. A DIDS alkalmazására 300 µM dózisban, 20 perces előkezelés formájában került sor az érszegmensek 1000 µM NaHS kezelése előtt. A vizsgálatok végén Ca<sup>2+</sup>-mentes Krebs oldatban inkubáltuk a cerebri anterior szegmenseket, majd rögzítettük a maximális relaxáció értékét.

### 3.4. Anyagok

A sejtenyésztés során használt médiumot (Dulbecco's modified eagle medium, DMEM) standard, alacsony glukóztartalmú és glukózmentes változatban, valamint a főtális marhaszérumot (Fetal bovine serum, FBS), penicillin-streptomycint a Sigma-Aldrich/Merck KGaA (Darmstadt, Germany)-től szereztük be. Az érszegmenseken használt U46619 beszerzési helye a Tocris Bioscience (Bristol, UK), a nátrium-hidroszulfidot (NaHS), propargylglycint (PAG), és a 4,4'-Diisothiocyantostilbene-2,2'-disulfonic acid disodium (DIDS)-et a Sigma-Aldrich/Merck KGaA (Darmstadt, Germany)-től rendeltük.

A normál Krebs-Ringer oldat összetétele a következő volt (mmol/l):  $\text{Na}^+$  144;  $\text{K}^+$  4.7;  $\text{SO}_4^-$  1,2;  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  1,2;  $\text{Mg}^{2+}$  1,2;  $\text{HCO}_3^-$  24;  $\text{Ca}^{2+}$  2,5; glukóz 5,5; és EDTA 0,02. A  $\text{Ca}^{2+}$ -mentes oldathoz:  $\text{Na}^+$  144;  $\text{K}^+$  4,7;  $\text{SO}_4^-$  1,2;  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  1,2;  $\text{Mg}^{2+}$  1,2;  $\text{HCO}_3^-$  24; glukóz 5,5; and EDTA 0,025, EGTA 2,0.

### 3.5. Statisztika

Az eredmények átlag  $\pm$  SEM formában kerültek feltüntetésre. A  $p < 0,05$  értéket fogadtuk el szignifikáns különbségnek. A statisztikai analízist GraphPad Prism 8 szoftverrel (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) készítettük. Az *in vitro* vizsgálatok adatait páratlan t-teszt, egyutas vagy faktoriális ANOVA segítségével vizsgáltuk, mellé Bonferroni-, Newman-Keuls vagy Tukey post-hoc tesztet végeztünk. Az *ex vivo* arteriográfos vizsgálatoknál egyutas vagy kétutas ANOVA készült Tukey post-hoc tesztel.

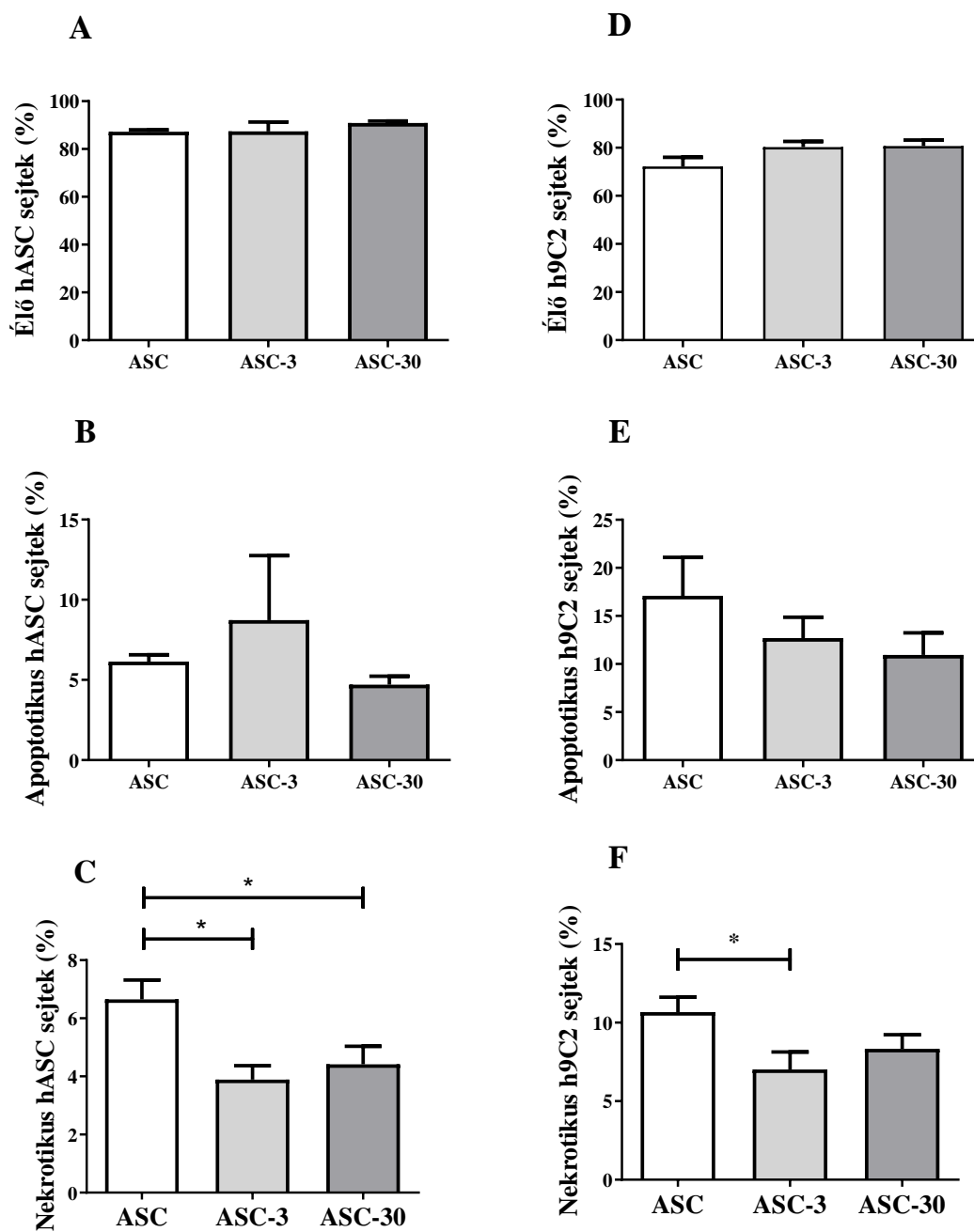
## 4. Eredmények

### 4.1. In vitro iszkémia-reperfúzió modell

#### 4.1.1. NaHS kezelés hatása a terápiás hASC és a posztiszkémiás H9c2 sejtek túlélésére

A H9c2 kardiomioblasztokkal történt együtt tenyésztés után a nekrotikus hASC sejtek aránya szignifikánsan csökkent a NaHS-előkezelt csoportokban (1. ábra, C). A kedvező hatás kifejezettebb volt a 3  $\mu\text{M}$  kezelés után, mint a 30  $\mu\text{M}$  előkezelést követően, a kezeletlen csoporthoz viszonyítva (kontroll:  $6.648 \pm 0.67\%$ , 3  $\mu\text{M}$  NaHS:  $3.892 \pm 0.48\%$ ; 30  $\mu\text{M}$  NaHS:  $4.415 \pm 0.62\%$ ). Az élő és apoptotikus sejtek aránya nem változott szignifikánsan (1. ábra, A-B).

Ezen túlmenően, a 3  $\mu\text{M}$  NaHS kezelést követően alkalmazott hASC sejtek csökkentették a nekrotikus H9c2 sejtek arányát a 24 órás kokultivációt követően, a kezeletlen hASC sejtekkel együtt tenyésztett H9c2 sejtekhez képest (kontroll:  $10.67 \pm 0.96\%$ ; 3  $\mu\text{M}$  NaHS:  $7.020 \pm 1.11\%$ ). A 30  $\mu\text{M}$  NaHS előkezelt hASC sejtek nem idézték elő ezt a kedvező hatást a H9c2 sejtek túlélésében ( $4.415 \pm 0.62\%$ , 1. ábra, F). A H9c2 sejtek élő és apoptotikus populációiban nem volt észlelhető szignifikáns változás, hasonlóan a hASC sejtekhez (1. ábra, D-E).

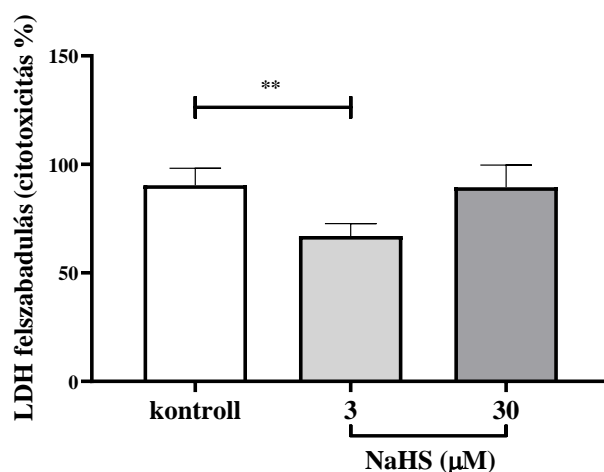


**1. ábra, A-C:** az élő, apoptotikus és nekrotikus H9c2 sejtek aránya; a megfelelő hASC csoporttal történt 24 órás kokultivációt követően. ASC: kezeletlen hASC sejtek, ASC-3: hASC sejtek 3  $\mu$ M NaHS előkezeléssel, ASC-30: hASC sejtek 30  $\mu$ M NaHS előkezeléssel. **D-F:** az élő, apoptotikus és nekrotikus hASC sejtek aránya. ASC: kezeletlen hASC sejtekkel együtt tenyésztett H9c2 sejtek, ASC-3: 3  $\mu$ M NaHS előkezelt hASC sejtekkel együtt tenyésztett H9c2 sejtek, ASC-30: 30  $\mu$ M NaHS előkezelt hASC sejtekkel együtt tenyésztett H9c2 sejtek (átlag  $\pm$  SEM, n=6, repeated measures ANOVA Newman-Keuls post-hoc tesztel, \*p<0.05)



#### 4.1.2. NaHS előkezelés hatása a hASC sejtek antioxidáns hatékonyságára

A hASC sejtek 30 perces kezelése 3  $\mu\text{M}$  NaHS alkalmazásával növelte a túlélésüket 120 perces, 2 mM  $\text{H}_2\text{O}_2$  kezelést követően (kontroll:  $90.33 \pm 3.93\%$ ; 3  $\mu\text{M}$  NaHS:  $66.98 \pm 2.88\%$ ). A kedvező hatás a 30  $\mu\text{M}$  NaHS előkezelést kapott csoportban elmaradt (30  $\mu\text{M}$  NaHS:  $89.46 \pm 5.11\%$ , 2. ábra).

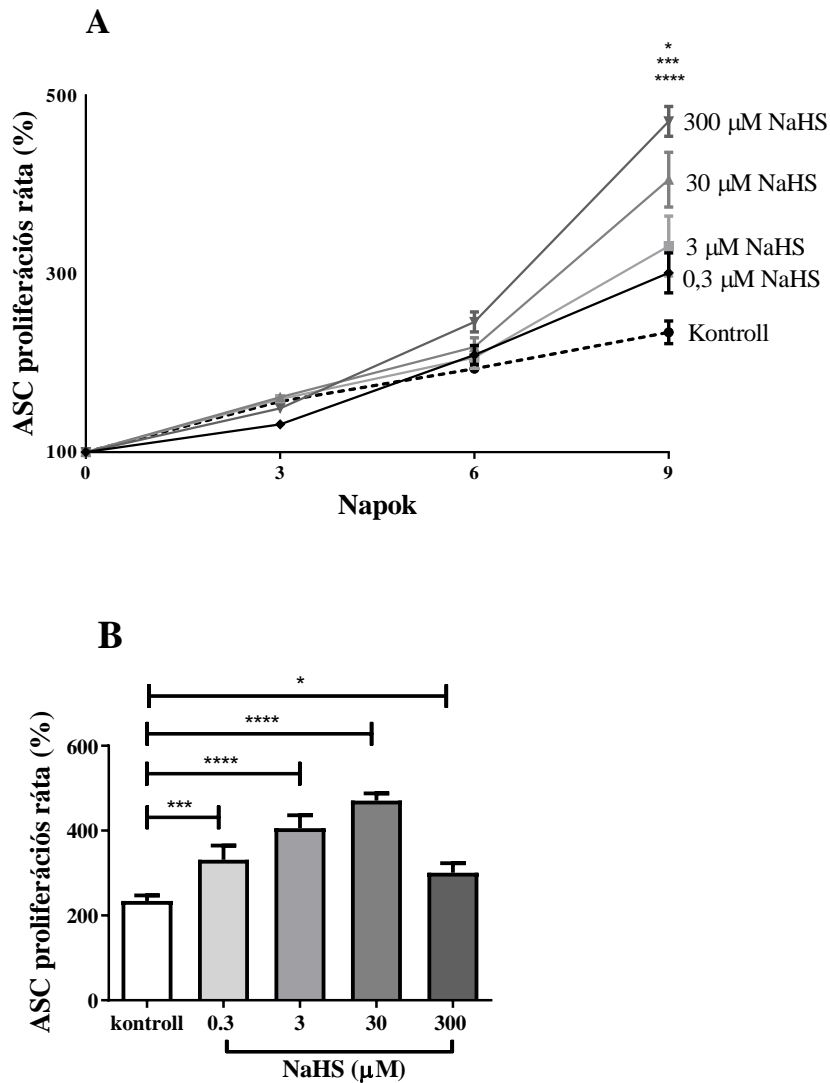


**2. ábra.** LDH-kiáramlás aránya a hASC sejtekből  $\text{H}_2\text{O}_2$  kezelést követően (átlag  $\pm$  SEM,  $n=4$ , egyutas ANOVA Bonferroni post-hoc teszttel, 3  $\mu\text{M}$  NaHS vs. 30  $\mu\text{M}$  NaHS  $*P<0.05$ ; control vs. 3  $\mu\text{M}$  NaHS  $**P<0.01$ )

### 3.1. A kénhidrogén hatása a hASC sejtek szaporodásra

#### 4.2.1. NaHS előkezelés hatása a hASC sejtek proliferációjára

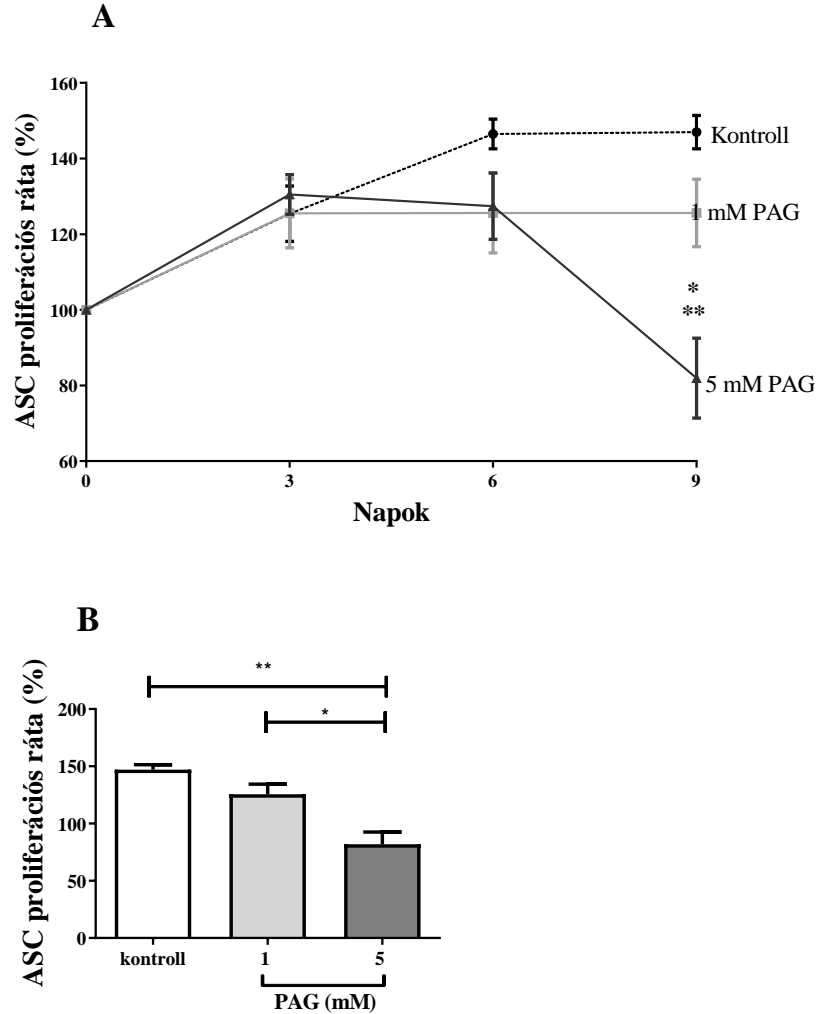
0,3-30  $\mu\text{M}$  NaHS alkalmazása szignifikánsan, koncentráció-függő módon növelte a hASC sejtek proliferációját, a különbség a 9. napon vált szignifikánssá (kontroll  $234.5 \pm 12.69\%$ ; 0.3  $\mu\text{M}$  NaHS:  $331,2 \pm 33.72\%$ ; 3  $\mu\text{M}$  NaHS:  $405.6 \pm 30.7\%$ ; 30  $\mu\text{M}$  NaHS:  $470.9 \pm 16.71\%$  a kilencedik napon). A kedvező hatás a legmagasabb vizsgált NaHS koncentráció esetén (300  $\mu\text{M}$ ) elmaradt ( $301.0 \pm 22.47\%$ , 3. ábra).



**3. ábra.** NaHS előkezelés hatása a hASC sejtek proliferációjára. **A:** proliferációs ráta a 3., 6. és 9. napon vizsgálva; **B:** proliferációs ráta a 9. napon vizsgálva (átlag  $\pm$  SEM, n=4, kétutas ANOVA Bonferroni post-hoc teszttel; kontroll vs. 300  $\mu$ M NaHS: \*P<0.05, kontroll vs. 0.3  $\mu$ M NaHS: \*\*\*P<0.001.; kontroll vs. 3  $\mu$ M ill. 30  $\mu$ M NaHS: \*\*\*\*P<0.0001.).

#### 4.2.2. Propargylglycin (PAG) kezelés hatása a hASC sejtek proliferációjára

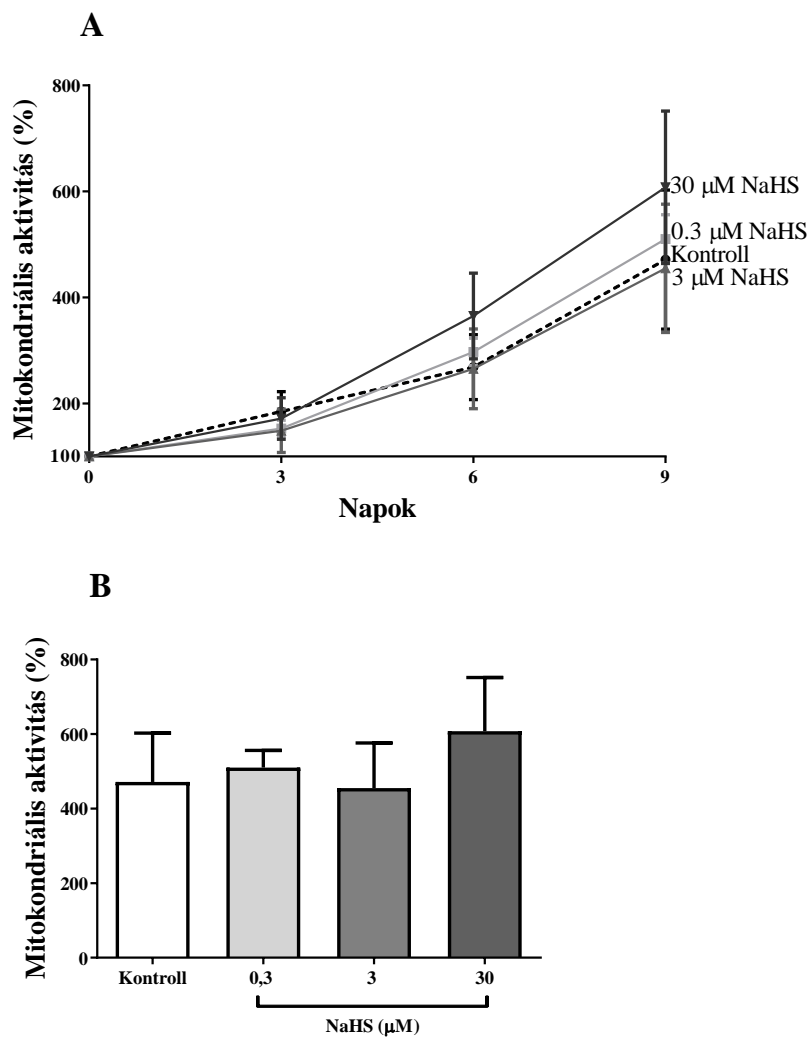
Az endogén kénhidrogén-szintézis inhibitor PAG alkalmazása csökkentette a sejtek proliferációját, a különbség a 9. napon vált szignifikánssá (kontroll:  $147.0 \pm 4.43$  %; 1 mM PAG:  $125.6 \pm 8.92$  %; 5 mM PAG:  $81.92 \pm 10.59$  % a 9. napon, 4. ábra).



**4. ábra.** PAG kezelés hatása a hASC sejtek proliferációjára **A:** proliferációs ráta a 3., 6. és 9. napon. **B:** proliferációs ráta a 9. napon. (átlag  $\pm$  SEM; n=4; egyutas ANOVA Tukey's post-hoc teszttel, 1 mM vs 5 mM PAG \*P<0.05, control vs. 5 mM PAG \*\*P<0.01).

### 4.2.3. A 9 napos NaHS kezelés hatása a sejtek teljes mitokondriális aktivitására

A hASC sejtek mitokondriális aktivitása nem növekedett a proliferációval párhuzamosan a 9 napos vizsgálat alatt (kontroll:  $471.4 \pm 131.3\%$ ;  $0.3 \mu\text{M}$  NaHS:  $510.0 \pm 46.1\%$ ;  $3 \mu\text{M}$  NaHS:  $455.0 \pm 121.1\%$ ;  $30 \mu\text{M}$  NaHS:  $607.9 \pm 144.00\%$  a 9. napon, 5. ábra).

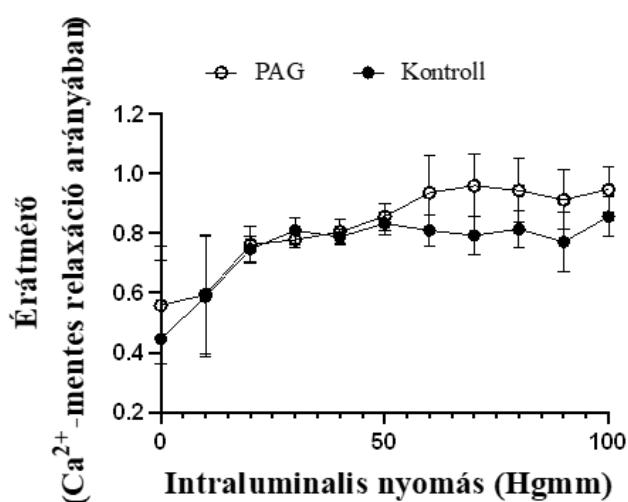


**5. ábra:** A 9 napos NaHS kezelés hatása a hASC sejtek teljes mitokondriális aktivitására **A:** a mitokondriális aktivitás változásai a 9 napos NaHS kezelés, **B:** mitokondriális aktivitás a NaHS kezelés 9. napján (átlag $\pm$  SEM; n=6, ns)

### 4.3. Patkány ACA érszegmensek *ex vivo* vizsgálata nyomás arteriográffal

#### 4.3.1. Az endogén kénhidrogén szerepe a patkány ACA szegmensek értónusára

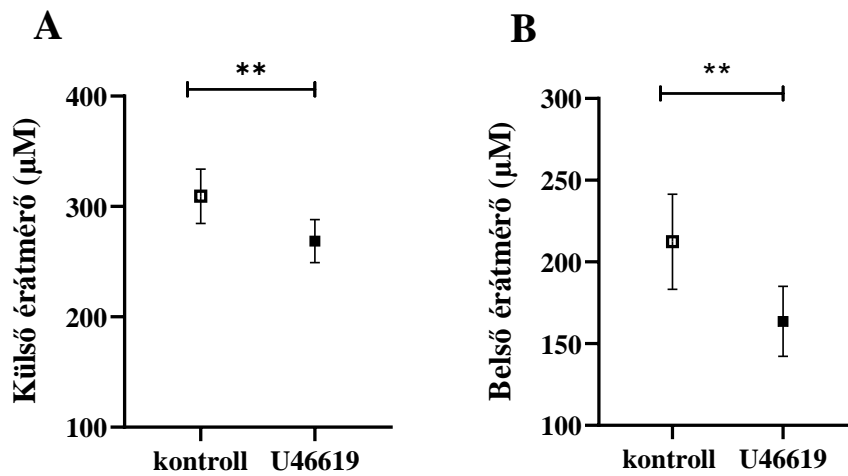
10 mM PAG kezelés enyhe, nem-szignifikáns emelkedést idézett elő 50 Hgmm intraluminalis nyomás felett (50 Hgmm: kontroll:  $0,834 \pm 0,04\%$ , PAG:  $0,857 \pm 0,04\%$ ; 100 Hgmm: kontroll:  $0,856 \pm 0,06\%$ , PAG:  $0,948 \pm 0,07\%$ , 6. ábra).



6. ábra: PAG kezelés hatása az értónusra. Nyomás-átmérő összefüggés. (n=4, ns.)

#### 4.3.2. U46619 prekontrakció

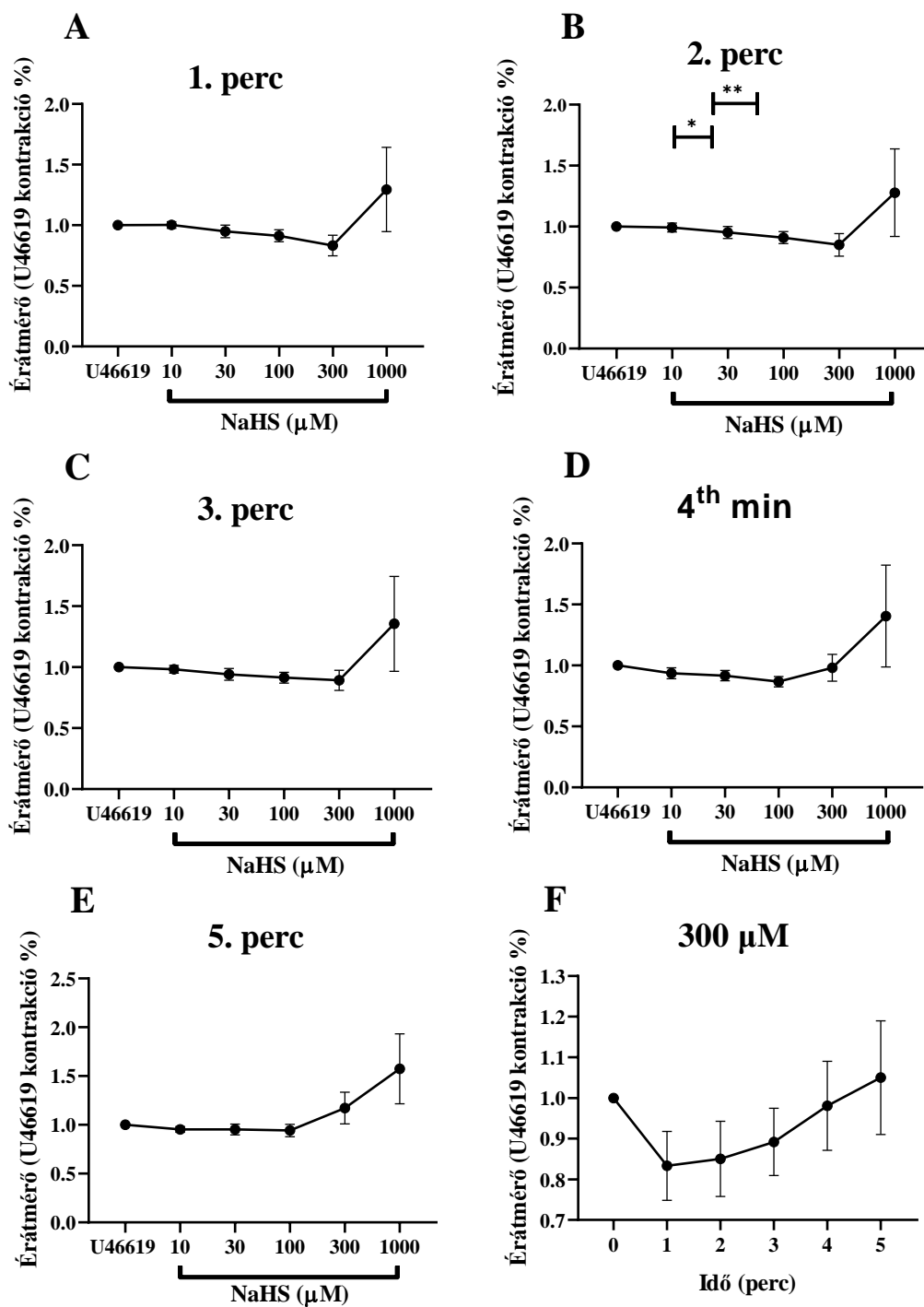
U46619 alkalmazása  $3 \times 10^{-6}$  M koncentrációban percek alatt szignifikánsan csökkentette a külső és belső értónusokat, és hosszan tartó vazokonstriktiót hozott létre 50 Hgmm intraluminalis nyomás mellett vizsgálva (Külső átmérő: kontroll:  $309.3 \pm 24.62 \mu\text{M}$ , U46619:  $268.7 \pm 19.42 \mu\text{M}$ ; belső átmérő: kontroll:  $212.3 \pm 29.01 \mu\text{M}$ , U46619  $163.7 \pm 21.43 \mu\text{M}$ ; 15 perccel az U46619 hozzáadása után, 7. ábra).



**7. ábra.** U46619 hatása az érszegmensekre, **A:** külső, **B:** belső átmérők (átlag ± SEM, n=9; páros t-test, control vs. U46619: \*\*p <0.01)

#### 4.3.3. Exogén kénhidrogén hatása az ACA szegmensek értónusára

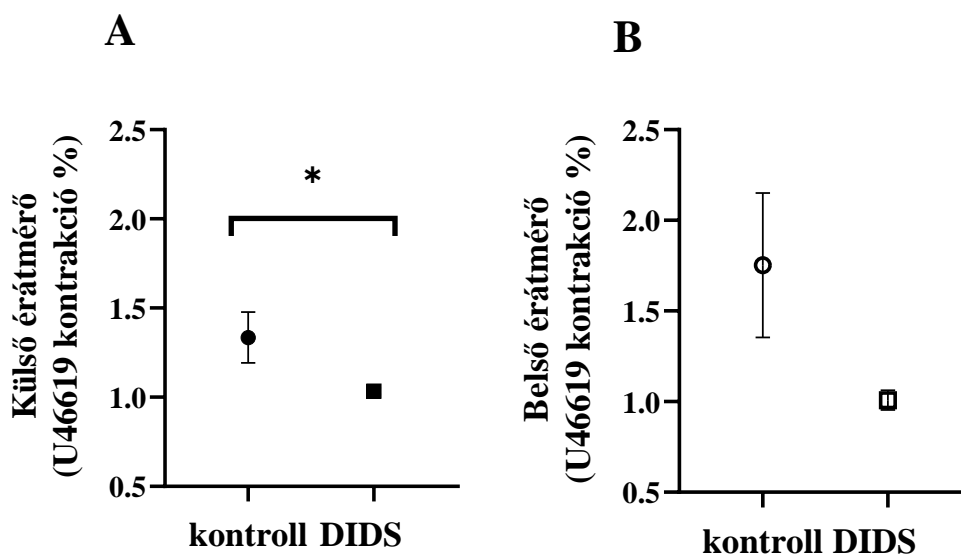
Az érszegmenseket körülvevő szervfürdőbe NaHS-t juttattunk be a 10 μM – 1000 μM végső koncentrációban, az alkalmazott dózis 5 percenkénti emelésével. A hatást percenként dokumentáltuk a belső érátmérők változásával. Adataink alapján bifázisos érválasz volt látható: enyhe vazokonstrikció az alacsonyabb tartományokban, majd kifejezett vazorelaxáció a magasabb koncentrációk (300 μM felett) esetén (8. ábra, A-E). A vazokonstrikció átmenete vazodilatációba megfigyelhető a 300 μM tartományban (1. perc:  $0.8331 \pm 0.08\%$ ; 2. perc:  $0.8504 \pm 0.09\%$ ; 3. perc:  $0.8919 \pm 0.08\%$ ; 4. perc:  $0.9807 \pm 0.11\%$ ; 5. perc:  $1.172 \pm 0.16\%$ , 8. ábra, F).



**8. ábra.** 10 μM-1000 μM NaHS kezelés hatása az értékmérőkre. **A-E:** belső értékmérők minden alkalmazott NaHS dózist követően az 1.-5. percben (átlag ± SEM, n=5, egyutas ANOVA és Tukey's post-hoc teszt, 2. perc: 10 μM vs 30 μM: \* p < 0.5; 30 μM vs 100 μM: \*\* p < 0.01). **F:** 300 μM NaHS kezelés hatása 1-5 perccel a hozzáadást követően (átlag ± SEM, n=5, ns).

#### 4.3.4. DIDS hatása az NaHS okozta érválaszra

A sejtek DIDS előkezelése gátolta az 1000  $\mu$ M NaHS által előidézett vazodilatációt, a változás szignifikáns volt a külső átmérő tekintetében (*Külső átmérő*: kontroll:  $1.335 \pm 0.15\%$ ; DIDS:  $1.034 \pm 0.02\%$ , 9. ábra, A; *belső átmérő*: kontroll:  $1,753 \pm 0.4\%$ , DIDS:  $1,008 \pm 0.05\%$ , 9. ábra, B).

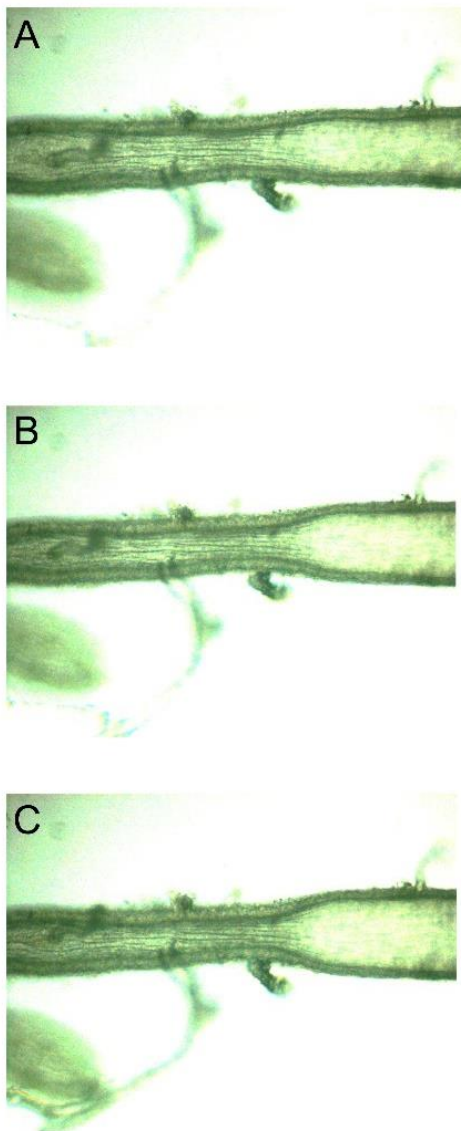


**9. ábra.** DIDS kezelés hatása a NaHS által előidézett vazorelaxációra. A: külső érátmérő (átlag  $\pm$  SEM, n=5, páratlan t-teszt, control vs. DIDS, \* p < 0.5); B: belső érátmérő (átlag  $\pm$  SEM, n=5, control vs. DIDS, ns).

#### 4.3.5. Szabad oldalágon kialakuló áramlás szerepe az ACA szegmensek értónusára

Bizonyos ACA preparátumokban, ahol kicsiny szabad oldalágak maradtak a mérés idejére, nyomáskülönbség és intraluminalis áramlás alakult ki a proximalis kanülált vég és az oldalág közötti szakaszon. Ennek eredményeként vazokonstriktió jelent meg az érintett érszakaszon, míg ettől distalisan az 1000  $\mu$ M NaHS kezelés okozta vazodilatáció volt megfigyelhető (10. ábra).





**10. ábra.** Szabad oldalágon kialakuló áramlás szerepe az ACA szegmensek értónusára. A-C: felvételek 1 mM NaHS kezelés után sorrendben 1, 3, 5 perccel.

## 4. Következtetések

A kénhidrogén szerteágazó hatásai az emlős és humán szervezet számos szövet- és sejttípusán nyertek már bizonyítást. Jelen munkánkban lehetséges szerepét vizsgáltuk a terápiás hASC sejtek előkezeléseként *in vitro* sejterápiás modellünkben. A kezelés hatására a terápiás sejtek és a posztisztkémiás sejtek túlélése is javult. A terápiás sejtek *in vitro* proliferációjára ugyancsak pozitív hatással volt az exogén kénhidrogén-donorral (nátrium-hidroszulfid, NaHS) kezelés. Az endogén kénhidrogén-szintézist gátló propargylglycin (PAG) kezelés a sejtek proliferációját csökkentette.

További kísérleteinkben a kénhidrogén hatását vizsgáltuk izolált patkány a. cerebri anterior szegmenseken *ex vivo* nyomás-arteriográf használatával. PAG kezelés enyhe vazodilatációs tendenciát idézett elő 50 Hgmm intraluminalis nyomás felett. NaHS használata mellett bifázisos érválasz igazolódott: alacsonyabb kénhidrogén-dózisok vazokonstriktiót váltottak ki, míg 300  $\mu$ M feletti koncentrációk alkalmazása esetén vazodilatációt észleltünk. A háttérben a kénhidrogén komplex, koncentráció-függő módon érvényesülő érhatásait véleményezzük (elsősorban H<sub>2</sub>S-NO interakció, ioncsatorna-hatások), melyeknek közelebbi vizsgálata továbblépési lehetőséget kínál kísérletes modellünkben.

Összefoglalva, a kénhidrogén sokoldalú kardiovaszkuláris hatása további bizonyítást nyert az általunk tett megfigyeléseken keresztül. A gázotranszmitter molekula pleiotróp hatásainak minél pontosabb megismerése nagy jelentőséggel bír a további kísérletek tervezése szempontjából, ill. a H<sub>2</sub>S lehetséges későbbi felhasználásához az orvostudomány és a gyógyszerfejlesztés területén.

## 5. Saját publikációk jegyzéke

### A doktori értekezéshez kapcsolódó publikációk:

**Dongo, E.**, Hornyák, I., Benkő, Zs., Kiss, L.: *The cardioprotective potential of hydrogen sulfide in myocardial ischemia/reperfusion injury (review)*. Acta Physiol Hung, 2011. **98**(4): p. 369-81.

**Dongo, E.**, Benkő, Zs., Csizmazia, Á., Marosi, G., Grottke, A., Jücker, M., Schumacher, U., Kiss, L.: *H<sub>2</sub>S preconditioning of human adipose tissue-derived stem cells increases their efficacy in an in vitro model of cell therapy for simulated ischemia*. Life Sci, 2014. **113**(1-2): p. 14-21.

Harasztos, L., **Dongó, E.**, and Kiss, L.: *A kén-hidrogén kardiovaszkuláris hatásai és terápiás potenciálja*. 2016: p. 1-8.

**Dongo, E.**; Beliczai-Marosi G., Stensønes Dybvig, A., Kiss, L.: *The mechanism of action and role of hydrogen sulfide in the control of vascular tone*. Nitric Oxide, 2018. **81**: p. 75-87.

**Dongo, E.** and Kiss, L. *The Potential Role of Hydrogen Sulfide in the Regulation of Cerebrovascular Tone*. Biomolecules, 2020. **10**(12).

**Dongo, E.**, Harasztos, L., Nadasy, Gy., Kiss, L.: *The effect of hydrogen sulfide on the contractility of cerebral arterioles. A pilot study*. Physiology International, 2022. DOI:10.1556/2060.2022.00190.

### Az értekezéshez nem kapcsolódó további publikációk:

Kiss, L., **Dongó, E.**, Janicsek, Z., Szepes, M., Benkő, Z., Cselenyák, A., & Lacza, Z. (2010). *Őssejtterápia alkalmazásának eredményei perifériás artériás érbetegségben*. ÉRBETEGSÉGEK / HUNGARIAN JOURNAL OF VASCULAR DISEASES, 17(3), 33–38.

Aszalos, C., **Dongó, E.**, Farkas, Z., Kollár, A., Magyar, P., Várallyay, G., Bereczki, D.,  
Vastagh, I. (2016). Thromboangitis obliterans agyi manifesztációja. Orvosi Hetilap,  
157(30), 1207-1211.