

**EXTRAKORPORÁLIS KERINGÉS INDUKÁLTA
GYULLADÁSOS VÁLASZREAKCIÓ ÉS OXIDATÍV
STRESSZ**

Ph.D értekezés tézisei

Dr. Gasz Balázs

Klinikai doktori iskola vezető: Prof. Dr. Nagy Judit

Programvezető: Prof Dr. Róth Erzsébet

Témavezető : Prof. Dr. Róth Erzsébet

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar Sebészeti
Oktató és Kutató Intézet

Pécs, 2006

BEVEZETÉS

A szívsebészeti műtétek többsége extrakorporális keringés (EKK) alkalmazását teszi szükségessé, amely előnyei ellenére számos nemkívánatos hatást okoz. Az EKK legfontosabb következménye, hogy gyulladással válaszreakciók kialakulását idézi elő. Alkalmazása során számos afiziológias körülménnyel kell számolni, mint a vér nagyfelszínű idegen anyaggal való találkozása, a kardioplégia, a szív direkt hűtése, a tüdő keringésének kirekesztése, az extrém mértékű heparin, valamint protamin adása, jelentős mértékű hemodilúció.

Bár az EKK által előidézett gyulladással kapcsolatos reakciók és oxidatív folyamatok vizsgálata számos tanulmány tárgyát képezi a létrejövő folyamatok minden részlete még nem ismert. Jelentős tanulmányok számolnak be olyan törekvésekről, amelyek az EKK gyulladást okozó hatásait kívánják csökkenteni, ezen próbálkozások eredményei azonban nem meggyőzőek, alkalmazásuk nem terjedt el a gyakorlatban.

EKK használata során egyrészt a komplement rendszer aktivációja alakul ki, melyet legfőképpen az idegen felület, valamint a heparin és heparin-protamin komplex aktiváló hatása indít el. A fehérvérsejtek aktivációja a komplement rendszer révén valamint ettől függetlenül is kialakulhat EKK hatására, továbbá bekövetkezik az iszkémia-reperfúzió miatt is

Az aktiválódott neurofilek oxigén szabadgyököket, arachidonsav metabolitokat, proteolitikus enzimeket, valamint olyan faktorokat termelnek, melyekkel a gyulladással kapcsolatos reakció további fokozódását okozzák. Monociták és limfociták ugyancsak alapvető szerepet játszanak az EKK pathomechanizmusában, azonban aktivációs állapotuk pontos dinamikája nem ismert.

A fehérvérsejt aktiváció során a fehérvérsejtek felszínükön adhéziós molekulákat expresszálnak, melyek a leukociták endotheliumhoz kötődését és extravazális migrációját befolyásolják

Az EKK fehérvérsejtekhez hasonlóan a trombociták aktivációjában is változást eredményez. Aktivációjukkor leukocita-trombocita konjugátumok képződése révén intravaszkuláris obstrukciók képződhetnek, valamint trombocita degranuláció hatására további szöveti károsodáshoz, koagulopathiához vezethet.

Gyulladásos sejtaktiváció hatására pro- illetve antiinflammatorikus citokinek termelődnek, melyeknek jelentős szerepük ismeretes a gyulladásos folyamatok irányításában, fenntartásában. A pro és antiinflammatorikus citokinek aránya alapvető fontosságú szövődménymentes gyógyulás szempontjából. Bizonyos citokinek megemelkedett koncentrációja bizonyítottan káros, szervelégtelenséghez, szervkárosodáshoz vezethet.

A pro, illetve antiinflammatorikus citokinek aránya fontos a gyulladásos reakció megítélés szempontjából, és ennek időbelisége EKK követően kevésbé vizsgált.

Irodalmi adatok alapján egyértelműnek tűnik, hogy a miokardium bizonyos körülmények között képes citokinek termelésére. Ezen jelenség még nem tisztázott EKK –el illetve nélkül végzett koszorúsérműtéteknél.

A sejtek általánosságban védelmi mechanizmussal rendelkeznek a szabadgyökök károsító hatásával szemben, enzimatis és nem-enzimatis antioxidáns rendszereik révén. Az EKK egyik legfontosabb hatása a szabadgyökök fokozott termelődése, melynek mennyisége meghaladja az endogén antioxidáns rendszer kapacitását és így az oxidatív stressz kialakulásához vezet..

Az oxidatív stressz során kialakuló sejtkárosodás, illetve a károsító hatásra adott sejtszintű válasz fontos tényezője a poly (ADP-ribose) polymeráz (PARP)enzim. A poly(ADP-ribose) képződése hisztonok és transzkripciós fehérjék funkcióját befolyásolja. Oxidatív stressz során azonban, ezen enzim aktiválódása NAD és ATP túlzott mértékű felhasználódásához vezet, így súlyos esetben sejthalál jöhet létre.

A szabadgyökök továbbá fontos szerepet játszanak a jelátviteli folyamatokban. Az oxidatív stressz számos modelljében vizsgált antioxidáns szereket a

szignál transzdukció befolyásolásával érik el kedvező hatásukat. Az EKK generálta jelátviteli utak kevésbé tisztáztak az irodalomban.

Az EKK által generálódó gyulladási folyamatok - a sokk, sepsis pathomechanizmusában is ismeretes - klinikailag is manifesztálódó kórképet szisztémás gyulladási válaszreakció szindrómát (SIRS) okozhatnak. A gyulladási folyamatok celluláris, humorális tényezői bizonyos esetekben annyira felerősödnek, hogy többszervi elégtelenség (MOF) kialakulását eredményezik.

Számos próbálkozás történt a EKK-mediálta gyulladási folyamatok csökkentésére, azonban ez idáig egyetlen irodalmi adat sem szól valamely stratégia kizárólagos előnye mellett.

CÉLKITŰZÉS

Vizsgálataink célja a EKK által okozott gyulladási folyamatok klinikai, patofiziológiai és biokémiai aspektusainak vizsgálata, valamint ezen ismeretek alapján olyan lehetséges stratégia kidolgozása, mely az EKK káros, gyulladást generáló hatásait ellensúlyozni tudja.

A tézisek első részében célul tűztük ki az EKK bizonyos szövődményeinek, nemkívánatos klinikailag is manifesztálódó hatásainak monitorozását, valamint ezek összehasonlítását EKK nélkül operált betegek (u.n. off-pump technikával operált, OP) posztoperatív klinikai paramétereivel.

Az EKK gyulladást generáló folyamatai közül számos tényező részvétele nem tisztázott kellőképpen, vagy szerepük ellentmondásos.

Az alábbi gyulladási paraméterekkel kívántuk igazolni hipotézisünket, miszerint EKK-t követően nagymértékű és hosszan tartó pro-inflammatorikus folyamatok generálódnak, melyeket az anti-inflammatorikus mediátorok kimerülésük miatt nem tudnak ellensúlyozni. A pro-inflammatorikus túlsúly szisztémás oxidatív károsodással jár, melyek együttes hatásukkal felelőssé tehető a posztoperatív időszakban bekövetkező nemkívánatos eseményekért, szövődményekért. A feltett kérdések megválaszolására az alábbi vizsgálatokat végeztük el:

- A pro és antiinflammatorikus citokinek egymáshoz viszonyított arányának és időbeli dinamikájának monitorozása

- A károsodó miokardiális szövet részvételének meghatározása a pro-inflammatorikus folyamatok fenntartásában
- Interleukin -12 szintjének mérése a celluláris immunreakciókra.
- Az EKK és OP műtét hatása a fehérvérsejtek adhéziós molekula expressziójára.
- Különböző leukocita populációk aktivációjának vizsgálata EKK –el illetve enélkül végzett koszorúsérműtétek során és az ezt követő egy hét alatt.
- CD97 expresszió mérése különböző leukocita populációkon
- Az oxidatív károsodás mértékének és időbeliségének monitorozása.
- Antioxidáns enzimek aktivitásának mérése EKK –vel és OP technikával operált betegeknél.
- PARP enzim szisztémás aktivációjának vizsgálata

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálatainkba 25 felnőtt, EKK védelmében végzett koronária bypass műtéten átesett beteget, valamint 25 OP technikával operált beteget vontunk be, akiknél a lényegesebb pre, peri és posztoperatív paramétereket vizsgáltuk. További 30 elektív CABG műtéten átesett beteget (20 EKK, 10 OP) vizsgáltunk laboratóriumi, biokémiai paraméterek tekintetében.

Pre- és posztoperatív adatok

A két csoport betegeinek életkorát, koszorúsér betegségük súlyosságát, előzetes műtéteiket, a diabétesz arányát, a preoperatív EURO score-t és a preoperatív ejekciós frakcióit hasonlítottuk össze.

A felvarrt graftok számát, műteti időt, posztoperatív vérvesztésüket, transzfúziós igényt, lélegeztetés időtartamát, az intenzív ápolás, a kórházi tartózkodás idejét regisztráltuk, a valamint a betegek posztoperatív 6. napon mért ejekciós frakcióit (EF) regisztráltuk a két csoport esetén

Vérminta vételek

Mindkét csoport betegeitől perifériás vénából vérmintákat vettünk az alábbi időpontokban: az anesztézia kezdete előtt, a reperfüzió 5., 30. percében, és 1.,2.,3., 7. posztoperatív napokon.

Ezen kívül a reperfüzió 5. percében sinus coronarius-ból (CS) további vérmintákat vettünk.

Citokinek koncentrációjának mérése

Citokinek (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) plazmaszintjét flow citometrián alapuló (CBA Human Inflammatory Kit, BD, USA) módszerrel határoztuk meg és a minta fehérvérsejt számára korrigáltuk.

A CS-ból származó mintákat az azonos időben levett perifériás vérminák citokin koncentrációjához viszonyítottuk (%).

CD97 és adhézios molekulák expressziójának meghatározása

A mintákból szeparált fehérvérsejteket FITC-el jelölt CD97, CD11a, CD18 specifikus monoklonális antitestekkel (BD, USA) inkubáltuk 15 percig, majd a mintákat BD FacsCalibur típusú áramlási citométerrel mértük

Szabadgyöktermelő kapacitás vizsgálata

A fehérvérsejtek szabadgyök termelő kapacitását a szabadgyökök és luminol reakcióján alapuló, chemiluminescens módszerrel határoztuk meg. Továbbá fehérvérsejtek cérium klorid jelölődését is mértük, konfokális lézer mikroszkóppal.

Lipid peroxidáció, antioxidáns enzimek aktivitásának, redukált glutation szintjének meghatározása

Hemolizátumból malondialdehyd (MDA) koncentrációját, superoxid dizmutáz (SOD), kataláz aktivitását (CAT), redukált glutation (GSH) határoztuk meg gyári kit segítségével.

PARP aktiváció mérése

Mononukleáris sejteket izoláltunk Ficoll-Paque segítségével. Primer (PAR) és szekunder antitest jelölést követően a sejteket áramlási citométerrel mértük.

Statisztikai analízis

Szignifikáns eltérések megállapítására a két csoport adatai között a páros egy csoport egyes időpontjainak adatai közt páratlan Student féle T próbát alkalmaztunk.

EREDMÉNYEK

Az intubációs idő szignifikánsan magasabb volt az EKK csoportban az OP csoporthoz képest. Jelentősen nagyobb volt a posztoperatív vérveszteség volt regisztrálható az EKK csoportban, azonban szignifikáns eltérés nem mérhető az OP csoporttal összehasonlítva. 18 EKK mellett végzett műtéten és 11 off-pump operáción átesett beteg szorult transzfúzióra, valamint a transzfúziók mennyisége szignifikánsan magasabbnak mutatkozott EKK esetén. A két betegcsoport EF is szignifikánsan különböztek egymástól, az OP technikával operált betegnél detektálható kedvezőbb EF. Az EKK védelmében végzett műtét alatt és ezt követően mérhető troponin I és CK-MB szintek többszöröse voltak az OP csoport esetén mérhető enzimszintekénél.

Citokinek plazmaszintjének változása

A pro és antiinflammatorikus citokinek arányát egy adott proinflammatorikus citokin és IL-10 hányadosának segítségével határoztuk meg. Minden hányados nagyjából hasonlóképpen változott mindkét csoportban. Az EKK csoportban a korai reperfüzió idején csökkenés regisztrálható majd a hányados értéke jelentősen emelkedni kezdett a 1 posztoperatív hét végéig. Az OP csoport betegeinél az arányszám fokozatosan csökken az 1., 2. posztoperatív napig majd normalizálódik.

A CS citokin koncentrációja az EKK csoportban meghaladta a perifériás vénás vér citokin szintjeit, szignifikáns különbséggel IL-1, IL-6, IL-8 és TNF esetében. OP csoport CS citokin szintjei praktikusán hasonlóak voltak a perifériás véréhez.

CD97 és adhéziós molekulák expressziója

EKK korai csökkenést követően jelentős emelkedést okozott myeloid sejtek CD97 expressziójában. OP csoportban a myeloid sejtek CD97 prezentációja az iszkémia alatt csökken, majd a vizsgált időszak alatt preoperatív érték körül marad.

A hagyományos operáción átesett csoportnál (EKK) a CD97 pozitív limfociták aránya fokozatosan emelkedik a 3. posztoperatív napig ($30,12 \pm 5,86\%$, preoperatív érték $8,3 \pm 1,56\%$)

Az EKK nélküli csoportban a CD97 pozitív limfociták aránya a reperfúzió 30 percében éri el csúcspontját és az 1. posztoperatív napon is emelkedett marad ($10,44 \pm 1,97\%$, preoperatív érték $7,9 \pm 0,65\%$).

A műtét ideje alatt a vizsgált integrinek expressziója inkább csökkenni látszik a leukocitákon, mely csökkenés általában kifejezettebb az EKK csoportban. A posztoperatív 1. naptól kezdve az adhézions molekula expressziója fokozatosan emelkedik mindkét csoportot elemezve. Mindhárom leukocita populáció esetén az EKK csoportban szignifikáns eltérés állapítható meg a posztoperatív 2. napon, és ugyanezen időpontban jelentős az eltérés a OP csoporthoz viszonyítva is.

Oxigén szabadgyökök termelődése

EKK extrém mértékben növelte a fehérvérsejtek szabadgyöktermelő kapacitását, a legnagyobb arányú emelkedést a 2. posztoperatív napon okozva. OP műtét ugyancsak szignifikánsan emelte a szabadgyöktermelő kapacitást, ez azonban jelentősen kisebb mértékű volt mint EKK esetén. Hasonló eredményeket kaptunk konfokális mikroszkóppal végzett vizsgálatainkkor is.

Malodialdehid koncentrációja

MDA szintje EKK követően a reperfúzió korai időszakától a 3. posztoperatív napig szignifikáns mértékben emelkedik. OP műtét során azonban csak enyhe emelkedés volt észlelhető.

Antioxidáns enzimek aktivitásának, a redukált glutation szintjének változása

A SOD aktivitása eltérően alakult a két csoport esetén, míg az OP csoport SOD aktivitása növekedett és a legmagasabb aktivitás az 1 napon volt mérhető, addig az EKK csoport SOD aktivitása fokozatosan csökkent a 2. posztoperatív napig és csak a 7. napra érte el a kontroll értéket. CAT aktivitásában nem detektálható szignifikáns változás egyik csoportban sem. A GSH szintje mindkét csoportban a korai időszaktól kezdve csökkenés mutat. Az EKK mellett operált betegekben a posztoperatív első hét végéig alacsony GSH szintek regisztrálhatók, míg OP műtéten átesett betegek GSH szintje az 1. posztoperatív napon normalizálódik

PARP aktivitásának változás

PAR ellenes antitestek kötődése kifejezetten fokozódott hagyományos műtét esetén a korai reperfüzió időszakától kezdve a 2. posztoperatív napig. OP műtét hatékonyan csökkentette a PARP aktivációját.

ÖSSZEGZÉS

- *A vizsgált betegpopulációban* a posztoperatív vérveszteség, transzfúziós igény, intubációs idő, posztoperatív ejekciós frakció értéke kedvezőtlenebbül alakult EKK –el végzett műtét esetén
- Annak ellenére, hogy a korai reperfüzió alatt az antiinflammatorikus hatások a proinflammatorikus citokinek emelkedő szintjének hatását ellensúlyozni képesek, a posztoperatív napok során döntően proinflammatorikus folyamatok dominálnak
- Ezen megfigyelésünk a posztoperatív gyulladás ellenes kezelés megfelelő időzítésének jelentőségére hívja fel a figyelmet.
- Megállapíthatjuk, hogy EKK hatására a miokardiumból szignifikáns mennyiségű proinflammatorikus citokin kiáramlás történik.
- Elsőként állapítottuk meg, hogy IL-12 szintjét off-pump műtét csökkenti az EKK műtéthez viszonyítva
- EKK keringést követően a leukociták CD97 és adhéziós molekula expressziója jelentősen növekedett, mely a fehérvérsejtek elhúzódó aktíválódására utal.
- Az aktivált leukociták fokozódó szabadgyöktermelésükkel oxidatív stressz állapotát alakítják ki EKK követően
- Fokozódó és elhúzódó oxidatív hatások mellett az antioxidáns enzimek csökkenő aktivitása detektálható
- Az oxidatív stressz szisztémás PARP aktivációhoz vezet EKK keringést követő posztoperatív napok során. Off-pump technika csökkentette a PARP enzim aktivitását.

Manuscripts related to thesis

1. Gasz B., Benkő L., Jancsó G., Lantos J., Szántó Z., Alotti N., Róth E.: Gyulladásos válaszreakciók monitorozása extracorporalis keringésben, illetve anélkül végzett koronária revascularizációt követően. *Cardiologia Hungarica* 2004; 34: 102-108.
2. Gasz B., Benkő L., Jancsó G., Lantos J., Szántó Z., Alotti N., Róth E.: Comparison of inflammatory response following coronary revascularisation with or without cardiopulmonary bypass. *Exp. Clin. Cardiol.* 2004; 9: 26-30.
3. [Gasz B.](#), [Lenard L.](#), [Benko L.](#), [Borsiczky B.](#), [Szanto Z.](#), [Lantos J.](#), [Szabados S.](#), [Alotti N.](#), [Papp L.](#), [Roth E.](#): Expression of CD97 and adhesion molecules on circulating leukocytes in patients undergoing coronary artery bypass surgery. [Eur Surg Res.](#) 2005; 37: 281-9. [IF:0.75](#)
4. B. Gasz , L. Lenard , B. Racz , L. Benko , B Borsiczky , B. Cserepes , J Gal , G. Jancso , J. Lantos, S. Ghosh, S. Szabados, L. Papp, N. Alotti , E. Roth.: Effect of cardiopulmonary bypass on cytokine network and myocardial cytokine-production. *Clin Card* 2006; 29: 311-316 [IF:1.069](#)
5. [Gasz B.](#), [Racz B.](#), [Roth E.](#), [Borsiczky B.](#), [Ferencz A.](#), [Tamas A.](#), [Cserepes B.](#), [Lubics A.](#), [Gallyas F Jr.](#), [Toth G.](#), [Lengvari I.](#), [Reglodi D.](#): Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide protects cardiomyocytes against oxidative stress-induced apoptosis. *Peptides.* 2006 Jan; 27: 87-94 [IF: 2,511](#)
6. Gasz B, Rác B, Róth E, Borsiczky B, Tamás A, Boronkai Á, Tóth G, Lengvári I, Reglődi D. PACAP inhibits oxidative stress-induced activation of MAP kinase dependent apoptotic pathway in cultured cardiomyocytes. *Ann NY Acad Sci* 2006;1070:273-7 [IF.: 1,789](#)

Manuscripts not related to thesis

1. Jancsó G, Cserepes B, Gasz B, Benkő L, Ferencz A, Borsiczky B, Lantos J, Dureja A, Kiss K, Szeberényi J, Róth E.: Effect of Acetylsalicylic Acid on Nuclear Factor-kappaB Activation and on Late Preconditioning Against Infarction in the Myocardium. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005; 46: 295-301. [IF: 1,576](#)
2. Szántó Z., Benkő L., Gasz B., Ferencz A., Horváth Ö. P., Molnár F. T., Róth E.: Politetrafluoroetilén alkalmazása hosszú szakaszú légszópótlásban. *Magyar Sebészet* 2003; 56; 68-72
3. Jancsó G., Gasz B., Lantos J., Cserepes B., Róth E.: Az aszpirin szerepe a myocardium endogén adaptációjában: barát vagy ellenség? *Cardiologia Hungarica* 2003; 33: 232-239.
4. Jancsó G., Jaberansari M. T., Gasz B., Szántó Z., Cserepes B., Róth E.: Bradykinin and angiotensin converting enzyme inhibition in cardioprotection. *Exp. Clin. Cardiol.* 2004; 9: 21-25.
5. Szanto Z, Benko L, Gasz B, Jancso G, Roth E, Lorinczy D: Differential scanning calorimetric examination of the tracheal cartilage after primary reconstruction with continuous sutures - A preliminary study. *Thermochemica Acta* 2004;417:171-174. [IF: 1,161](#)

6. [Mazlo M, Gasz B, Szigeti A, Zsombok A, Gallyas F.](#): Debris of "dark" (compacted) neurones are removed from an otherwise undamaged environment mainly by astrocytes via blood vessels. [J Neurocytol.](#) 2004; 33: 557-67. [IF: 1,669](#)
7. [Benko L, Danis J, Shamiyeh A, Czompo M, Gasz B, Ferencz A, Jancso G, Roth E.](#): Laparoscopic devascularization of the stomach and the abdominal esophagus with ligasure system in a porcine model. [Magy Seb.](#) 2006; 59: 45-9
8. [Borsiczky B, Fodor B, Racz B, Gasz B, Jeges S, Jancso G, Roth E.](#): Rapid leukocyte activation following intraarticular bleeding. [J Orthop Res.](#) 2006; 24: 684-9 [IF: 2,72](#)
9. [Ferencz A, Racz B, Gasz B, Benko L, Jancso G, Kurthy M, Roth E.](#): Intestinal ischemic preconditioning in rats and NF-kappaB activation. [Microsurgery.](#) 2006; 26: 54-7 [IF: 0,812](#)
10. Rácz B, Tamás A, Kiss P, Toth G, Gasz B, Borsiczky B, Ferencz A, Gallyas F Jr, Róth E, Reglődi. Involvement of ERK and CREB signalling pathways in the protective effect of PACAP on monosodium glutamate-induced retinal lesion. [Ann NY Acad Sci](#) 2006;1070;:507-11 [IF.: 1,789](#).
11. Rácz B, Gallyas F Jr, Kiss P, Toth G, Hegyi O, Gasz B, Borsiczky B, Ferencz A, Roth E, Tamás A, Lengvári I, Lubics A, Reglődi D. The neuroprotective effects of PACAP in monosodium glutamate-induced retinal lesion involves inhibition of proapoptotic signaling pathways. [Regulatory Peptides](#) 2006;137:20-6 [IF.: 2,531](#).
12. Gallyas F, Gasz B, Szigeti A, Mazlo M, Pathological circumstances impair the ability of "dark" neurons to undergo spontaneous recovery [Brain Res](#) 2006;1110:211-20 [IF: 2,389](#)
13. [Muhl D, Furedi R, Cristofari J, Ghosh S, Bogar L, Borsiczki B, Gasz B, Roth E, Lantos J.](#) Evaluation of oxidative stress in the thrombolysis of pulmonary embolism. [J Thromb Thrombolysis.](#) 2006; 22:221-8 [IF:1,066](#)
14. [Szigeti A, Bellyei S, Gasz B, Boronkai A, Hocsak E, Minik O, Bognar Z, Varbiro G, Sumegi B, Gallyas F Jr.](#) Induction of necrotic cell death and mitochondrial permeabilization by heme binding protein 2/SOUL. [FEBS Lett.](#) 2006;580(27):6447-54 [IF:3,609](#)

Lectures and abstracts

1. Gasz B, Benkő L, Jancsó G, Lantos J, Alotti N, Róth E: Oxidatív stressz és gyulladásos válaszreakciók mértékének vizsgálata hagyományos és pumpa nélküli koronária műtétekben. [Cardiologia Hungarica](#) 2003; 33 (Suppl.2.): A55
2. Gasz B, Benkő L, Jancsó G, Lantos J, Alotti N, Róth E. Biological benefit of the off-pump coronary surgery: Review of oxidative stress and inflammatory response parameters in conventional and off-pump cardiac surgery. [Eur. Surg. Res.](#) 2003; 35: 267-268

3. Gasz B., Benkő L., Jancsó G., Lantos J., Cserepes B., Alotti N., Róth E.: Comparison of invasivity in conventional and off-pump coronary artery surgery focusing on oxidative stress and inflammatory response parameters. *Exp. Clin. Card.* 2003; 8; 39
4. Gasz B., Benkő L., Jancsó G., Lantos J., Alotti N., Róth E.: Hagyományos és pumpa nélkül végzett koszorú érműtéteket követően kialakuló gyulladásos válaszreakciók összehasonlítása. *Magyar Sebészet* 2003; 56: 163.
5. Gasz B., Benkő L., Jancsó G., Lantos J., Lénárd L., Szabados S., Alotti N., Papp L., Róth E.: A fehérvérsejtek adhéziós molekula expressziójának változása extrakorporális keringés hatására. *Cardiologia Hungarica* 2004; 34: C67
6. Gasz B., Lénárd L., Jancsó G., Lantos J., Szabados S., Alotti N., Papp L., Róth E.: Extrakorporális keringéssel illetve off-pump technikával végzett koronária-bypass műtét során kialakuló oxidatív stressz monitorozása. *Cardiologia Hungarica* 2004; 34: D14
7. Gasz B., Jancsó G., Lantos J., Rác B., Lénárd L., Szabados S., Papp L., Róth E.: Oxidative stress and PARP activation in patients undergone coronary surgery. *Shock* 2005; 23(S2);58.
8. Gasz B., Jancsó G., Benkő L., Lantos J., Ferencz A., Lénárd L., Szabados S., Alotti N., Papp L., Róth E.: Change in cytokine balance during coronary surgery. *Shock* 2005; 23(S2);68.
9. Gasz B., Jancsó G., Benkő L., Lénárd L., Szabados S., Papp L., Róth E.: Cytokine network and myocardial production of cytokines during cardiac surgery. NATO Advanced Research Workshop „Stress induced biochanges in the heart: From genes to bedside” February 2-7, 2005, Antalya, Turkey. Congress publication
10. Gasz B., Rác B., Lénárd L., Cserepes B., Jancsó G., Szabados S., Sümegi B., Alotti N., Papp L., Róth E.: Poly (ADP-ribose) polymerase enzim aktivációjának összehasonlítása extrakorporális keringéssel illetve off-pump technikával végzett koszorúsérműtétek állatkísérletes modelljében. *Cardiologia Hungarica* 2005; 35: A40.
11. Gasz B., Rác B., Lénárd L., Cserepes B., Jancsó G., Szabados S., Sümegi B., Alotti N., Papp L., Róth E.: Off-pump technikával végzett koszorúsérműtétek csökkentik a poly (ADP-ribose) polymerase enzim aktivációját. *Magyar Sebészet* 2005; 58: 283.
12. Lantos J., Jancsó G., Gasz B., Róth E.: Leukocita aktiváció katéteres koronária elzárásos modellben. *Cardiologia Hungarica* 2003; 33 (Suppl.2.): A88
13. Jancsó G, Borsiczky B, Szántó Z, Cserepes B, Gasz B, Z Karosi, Sólymos A, Kiss K, Szeberényi J, Róth E. Nukleáris faktor-kB és aktivátor protein-1 aktivációja a miokardium ischaemiás preconditionálásában. *Cardiologia Hungarica* 2003; 33 (Suppl.2.): A86
14. Szántó Z., Benkő L., Gasz B., Ferencz A., Molnár F. T., Róth E.: Outcomes of different suturing techniques in tracheal replacement. *Eur. Surg. Res.* 2003; 35: 241
15. Lantos J, Jancsó G, Gasz B, Róth E: A closed chest model to follow up the leukocyte function during myocardial ischemia reperfusion. *Eur. Surg. Res.* 2003; 35: 290
16. Jancsó G, Gasz B, Cserepes B, Szántó Z, Borsiczky B, Róth E Activation and nuclear translocation of nuclear factor-kB and activator protein-1 in the preconditioned myocardium. *Eur. Surg. Res.* 2003; 35: 291-292

17. Borsiczky B, Kiss K, Jancsó G, Naumov I, Róth E: Enhanced ability to oxidative burst of articular leukocytes during acute haemarthrosis. *Eur. Surg. Res.* 2003; 35: 295-296
18. Róth E, Gasz B, Jancso G, Benko L, Lantos J, Alotti N: Oxidative stress and inflammatory response in conventional and off-pump coronary artery surgery: biological advantages of less invasivity. *Eur. J. Heart Failure* 2003; 2; 179
19. Lantos J., Jancsó G., Gasz B., Benkő L., Borsiczky B., Róth E.: Sejtfelszíni adhéziós molekulák jelentősége a gyulladásoz kórfolyamatokban: kísérletes és klinikai adatok. *Magyar Sebészet* 2003; 56: 149.
20. Szántó Z., Gasz B., Jancsó G., Róth E., Horváth Ö. P., Molnár F. T.: Politraumatózációhoz társuló alapjelenségek kutatása - A tracheasérülések rekonstrukciójának vizsgálata állatkísérletes modellben. *Magyar Sebészet* 2003; 56: 154
21. Borsiczky B., Jancsó G., Gasz B., Lantos J., Benkő L., Róth E.: Végtagcséülésekhez társuló alapjelenségek kutatása – Izületi vérömleny patomechanizmusának vizsgálata. *Magyar Sebészet* 2003; 56: 141.
22. Jancsó G., Gasz B., Lantos J., Cserepes B., Róth E.: Az acetil szalicilsav hatása a szívizom késői prekondicionálásának jelátviteli folyamataira és kardioprotektív szerepére. *Magyar Sebészet* 2003; 56: 164.
23. Jancsó G., Cserepes B., Gasz B., Kiss K., Szeberényi J., Róth E.: Effect of acetylsalicylic acid on the late phase of ischaemic preconditioning in the myocardium. *Exp. Clin. Card.* 2003; 8; 41.
24. Ferencz A., Légner A., Gasz B., Szántó Z., Róth E.: Changes of cytoplasmic and nuclear NF- κ B activation in intestinal tissue following ischemic preconditioning in rats. *Eur. Surg. Res.* 2004; 36(S1): 73.
25. Jancsó G., Lantos J., Gasz B., Borsiczky B., Szántó Z., Benkő L., Cserepes B., Róth E.: Does aspirin block the activation of Nuclear Factor-KappaB in the preconditioned myocardium?. *Eur. Surg. Res.* 2004; 36(S1): 87.
26. Lantos J., Mühl D., Gasz B., Borsiczky B., Bogár L., Róth E.: Oxidative stress and leukocyte activation following thrombolysis in pulmonary embolism. *Eur. Surg. Res.* 2004; 36(S1): 134.
27. Szántó Z., Benkő L., Gasz B., Lőrinczy D., Róth E., Horváth Ö. P.: New method to evaluate different suture techniques on tracheal cartilage in primary airway reconstruction. *Eur. Surg. Res.* 2004; 36(S1): 139-140.
28. Cserepes B., Jancsó G., Lantos J., Gasz B., Róth E.: Az aszpirin hatása a miokardium késői iszkémiás prekondicionálásában. *Cardiologia Hungarica* 2004; 34: C60.
29. Mühl D., Füredi R., Lantos J., Gasz B., Borsiczky B., Róth E., Bogár L.: Oxidatív stressz a subtotalis pulmonalis embólia (PE) trombolitikus kezelése során. *Cardiologia Hungarica* 2004; 34: C83.
30. Füredi R., Mühl D., Lantos J., Gasz B., Róth E., Bogár L.: Pulmonary embolism (PE), thrombolysis and oxidative stress. *Journal der Österreichischen Gesellschaft für Anaesthesiologie, Reanimation and Intensivmedizin* 2004; 54(S2); 84

31. Lénárd L., Gasz B., Jancsó G., Lantos J., Szabados S., Alotti N., Papp L., Róth E.: Citokin egyensúly változása extracorporalis keringés segítségével, illetve off-pump technikával végzett koronária-bypass műtétek következtében. *Cardiologia Hungarica* 2004; 34: D14.
32. Jancsó G., Cserepes B., Gasz B., Lantos J.: Acetylsalicylic acid in the cell signaling of the late phase of the ischaemic myocardial preconditioning. *Shock* 2005; 23(S2):38-39.
33. Ferencz A., Toldi J., Fehér Z., Gasz B., Jancso G., Roth E.: Detection of oxidative stress and NF-kB activation in preconditioned and autotransplantated small bowel *Shock* 2005; 23(S2):52.
34. Róth E., Jancsó G., Gasz B., Lantos J.: Cell signaling, induction of transcription factors in the endogenous adaptation of the myocardium against oxidative stress. *Shock* 2005; 23(S2):54.
35. Jancsó G., Gasz B., Cserepes B., Lantos J., Dureja A., Róth E.: Effect of acetylsalicylic acid on the delayed protection and on the activation of Nuclear Factor-KB in the preconditioned myocardium. NATO Advanced Research Workshop „Stress induced biochanges in the heart: From genes to bedside” February 2-7, 2005, Antalya, Turkey. Congress publication.
36. Ferencz A., Toldi J., Fehér Z., Gasz B., Benkő L., Jancsó G., Róth E.: NF-kB activation after intestinal preconditioning. 11th Congress of the European Shock Society. Vienna, Austria, January 27-30, 2005. Editor: Heinz Redl, Medimond 2005. p. 85-88.
37. Lantos J., Mühl D., Füredi R., Gasz B., Borsiczky B., Bogár L., Róth E.: Pulmonális embólia trombolízisét kísérő oxidatív stressz és leukocita aktiváció vizsgálata. *Érbetegségek* 2005; S1: 6.
38. Kürthy M., Arató E., Jancsó G., Gasz B., Kollár L., Róth E.: A thrombocyt funkció és az antioxidáns státusz vizsgálata akut verőér elzáródást követően. *Érbetegségek* 2005; S1: 5-6.
39. Jancsó G., Gasz B., Cserepes B., Ferenci K., Seres L., Kékesi V., Róth E.: Sejtszintű adaptáció vizsgálata iszkémiás szívbetegek miokardiumában - Prekondicionálható-e az iszkémiás szívizom? *Cardiologia Hungarica* 2005; 35: A21.
40. Lantos J., Mühl D., Gasz B., Borsiczky B., Füredi R., Bogár L., Róth E.: Leukocita gyulladáshoz kapcsolódó markerek változása pulmonális embólia trombolitikus kezelése során. *Cardiologia Hungarica* 2005; 35: A88.
41. Arató E., Kürthy M., Gábor G., Gasz B., Sinay L., Kollár L., Róth E.: Oxidative stress and leukocyte activation after lower limb revascularization surgery. *Eur. Surg. Res.* 2005; 37(S1): 77
42. Benko L., Danis J., Shamiyeh A., Gasz B., Ferencz A., Wayand W., Roth E.: Novel laparoscopic azygo-portal disconnection procedure with a bipolar feedback controlled sealing system in a porcine model. *Eur. Surg. Res.* 2005; 37(S1): 59
43. Benkő L., Danis J., Hubmann R., Gasz B., Ferencz A., Róth E.: New method in the treatment of acute esophagus variceal bleeding. Early results with esophagus stenting in animal experimental model. *Eur. Surg. Res.* 2005; 37(S1): 8

44. Ferencz A, Racz B, Gasz B, Benkő L, Róth E. Effects of brief ischemic preconditioning protocol to NF-kB activation in bowel cells. *Eur. Surg. Res.* 2005; 37(S1): 104
45. Fodor B., Gasz B., Rác B., Benkő L., Róth E., Borsiczky B.: Intra articularecytokive overload during acute haemarthrosis. *Eur. Surg. Res.* 2005; 37(S1): 122
46. Rác B., Gasz B., Fodor B., Reglődi D., Róth E., Borsiczky B.: Osmotic stress induced signal transduction pathways in chondrocytes during acute haemarthrosis - an in vitro study. *Eur. Surg. Res.* 2005; 37(S1): 61
47. Rác B., Gasz B., Tamás A., Reglődi D., Róth E., Borsiczky B.: Activation of signal transduction pathways in chondrocytes under hyperosmotic conditions. *FEBS Journal Abstract Book 2005*: 312.
48. Cserepes B., Jancsó G., Gasz B., Ferencz A., Rác B., Gaszner B, Lantos J., Róth E.: Urocortin expression after ischaemic preconditioning in cardiac cells. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2005; 38: 1014.
49. Borsiczky B., Rác B., Fodor B., Gasz B., Dávid Sz., Benkő L., Róth E., Intraarticularis citokin túlermelődés akut haemarthrosban. *Magyar Sebészet* 2005; 58: 258.
50. Cserepes B., Jancsó G., Gasz B., Rác B., Ferencz A., Balatonyi B., Gaszner B., Róth E.: Az urocortin a szívizomzat ischaemiás prekondicionálásában. *Magyar Sebészet* 2005; 58: 281.
51. Ferencz A, Rác B, Benkő L, Róth E. Rövid ciklusú ischémiás prekondicionálás hatása az NF-kB aktivációra bélsejtekben. *Magyar Sebészet* 2005; 58: 282.
52. Lantos J., Mühl D., Füredi R., Gasz B., Borsiczky B., Bogár L., Róth E.: Pulmonalis embólia trombolízisét kísérő gyulladásos folyamatok vizsgálata. *Magyar Sebészet* 2005; 58: 266.
53. Rác B., Gasz B., Cserepes B., Ferencz A., Fodor B., Dávid Sz., Reglődi D., Róth E., Borsiczky B.: Ozmotikus stressz indukálta jelátviteli útvonalak vizsgálata chondrocytákon. *Magyar Sebészet* 2005; 58: 270-271.
54. Füredi R., Mühl D., Lantos J., Gasz B., Bogár L., Róth E.: A pulmonális embólia trombolitikus kezelésére adott szisztémás gyulladásos válasz a leukocita aktiváció tükrében. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2005; 35(S2): 14.
55. Mühl D., Füredi R., Gecse K., Bogár L., Gasz B., Lantos J.: Hogyan változik a thrombocyta aggregatio és a fibrinogén szint különböző thrombolytikumok hatására pulmonalis embóliában? *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2005; 35(S2): 14-15