

Szakmai jelentés

„ A sziv és tüdő iszkémiás-reperfúziós károsodásának új aspektusai, az iszkémiás poszt kondicionálás terápiás lehetőségei” c. OTKA pályázat (K-7438sz) során végzett kutató munkáról.

Az OTKA pályázatban vállalt kísérletes munka elvégzését nagyban nehezítette, hogy 2007-től intézetvezetői kinevezésem lejárta után teljesen váratlanul nyugdíjaztak, másik 17 professzor társammal együtt ,így aktiv társprofesszori állásom megszűnt. Innen kezdve emeritusz professzorként végeztem kutatói munkámat, miközben az adminisztratív és a laboratóriumi asszisztenciámat lényegesen lecsökkentették. Szerencsére az évtizedek alatt felépített jó kapcsolataim továbbra is lehetővé tették , hogy másik laboriumokkal és munkatársakkal együtt dolgozhassak / PTE ÁOK Genetikai Intézet, Biokémiai Intézet, Szívgyógyászati Klinika/ / a kísérletes munka elvégzéséhez. Ennek eredményeként 2010 szeptemberében megszerveztem a VI. International Symposium on Myocardial Cytoprotection / ISMC /nemzetközi kongresszust Pécsen , melyben az OTKA pályázatomban résztvevő intézeti és külföldi kutatók előadásokat tartottak és posztereket mutattak be. Minden évben szerepeltünk a MKT Balatonfüredi Kardiológus Kongresszusán az Experimentális szekcióban, melynek hallgatóimmal együtt tagjai voltunk Az OTKA utazási támogatásomból csak a pályázatban résztvevő fiatal PhD hallgatók kongresszusi, illetve külföldi tanulmányútját támogattam /Dr. Balatonyi Borbála USA, Kovács Viktoria Ooluu Finnország) .Nyugdíjas státuszom kizárta azt , hogy napidíjban részesüljek, így az erre tervezett összeget a dologi kiadásokra helyeztem át.

A pályázati időszakban végzett kísérletes munkából Dr. Balatonyi Borbála témavezetésemmel elkészítette PhD téziseit, melyet 2013. június 8-án, „The role of the endogenous antioxidant enzyme, glutathione S-transferase in cultured cardiomyocytes under oxidative stress conditions” címmel 100%-on megvédett.

A továbbiakban az elvégzett kísérletes munka rövid összefoglalóját szeretném ismertetni.

Az oxidatív stressz és az endogén adaptációs mechanizmusok vizsgálata mind állatkísérletekben, mind izolált szívizomsejteken, meghatározta az elmúlt években végzett kutatói munkánkat. Az iszkémiát követő reperfúziós károsodások csökkentése ma sem megoldott feladat, így az oxidatív stressz további szereplőinek vizsgálata alapvető fontosságú. Jól ismert, hogy az endogén védelemben az antioxidáns enzimeknek van meghatározó szerepe (SOD, kataláz, glutathion peroxidáz), melyek közül az utóbbi években egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a **glutathion-S transzferáz /GST/ szerepének** az oxidatív stressz elleni védelemben. Az enzim az oxidatív stressz hatására keletkező toxikus molekulákat a redukált glutathion felhasználásával alakítja át kevésbé ártalmas termékekké. Számos védő mehanizmus között a glutathion-S-transzferáz (GST) kulcsfontosságú szerepet tölt be az elektrophilek és az oxidatív stressz fellépése során keletkező káros anyagcsere termékek nagy kapacitású inaktivációjában valamint a mitogén aktivált protein kináz (MAPK) jelátviteli utak szabályozásában és ezáltal a stresszre adott sejtválaszban, a sejtproliferáció és az apoptózis irányításában. Habár szívizomsejteken a GSH elhasználódásának hatása jól ismert különböző patológiai állapotokban, a **GST aktivitásának szerepe a szívizomsejtek apoptózisára és a jelátviteli utak megváltozására még pontosan nem meghatározott.**

Vizsgálatok izolált szívizomsejteken: a sejtek életképességének vizsgálata

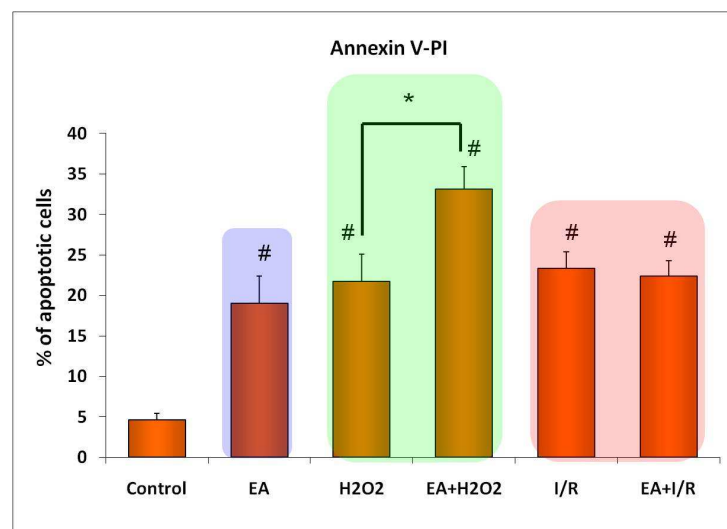
Kísérletes munkánkban előtérbe helyeztük a citoszólban található glutathion-S transzferáz (GST) antioxidáns enzim szerepének tisztázását a sejtek oxidatív károsodásában és az endogén adaptációt indukáló posztkondicionálás folyamatában. Az oxidatív stressz létrehozására kidolgoztunk hidrogén-peroxiddal (H_2O_2), illetve in vitro iszkémia-reperfúzió szimulálásával (amit iszkémiás puffer és komplett szérummentes médium – CSFM cseréjével oldottunk meg) jól reprodukálható modellt, melyben tanulmányoztuk a GST gátló etakrinsav (EA) és a posztkondicionálás hatását.^{1,2,3} Az újszülött patkányokból izolált primer szívizomsejteket random módon 6 csoportba osztottuk az alkalmazott kezelések szerint. Vizsgálati csoportjainkban mértük a sejtek életképességét (MTT assay) és az apoptózis mértékét flow citometriás módszerrel. A kísérleti protokollt és mért paramétereket az 1. ábrán összegeztük.



1. ábra

Az etakrinsav koncentrációját, megelőző kísérleteink alapján választottuk 150 µM-nak, a kezelési időt pedig 4 órának.

Eredményeink összefoglalása látható a 2. ábrán, miszerint a **GST enzim gátlás etakrinsavval jelentősen növelte az apoptotikus** sejtek számát, a H₂O₂-vel kezelt sejtekben szintén szignifikáns változást találtunk, míg az oxidatív stressz és GST gátlás együttesen (dupla stressz hatás) az élő sejtek számának további csökkenését idézte elő.



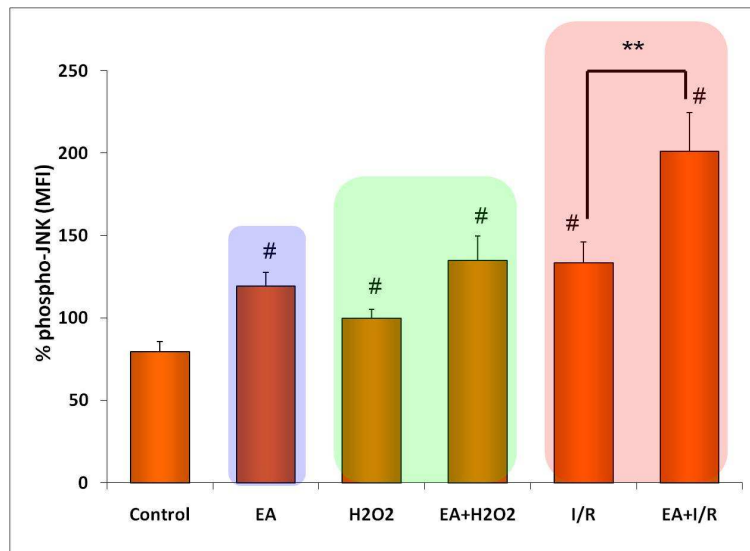
2. ábra

(Róth E et al. *Effect of glutathione S-transferase inhibitor on oxidative stress and ischaemia-reperfusion-induced apoptotic signalling of cultured cardiomyocytes.*, Experimental & Clinical Cardiology Vol.16; No 3; 92-96;, 2011 **IF: 0.580**)

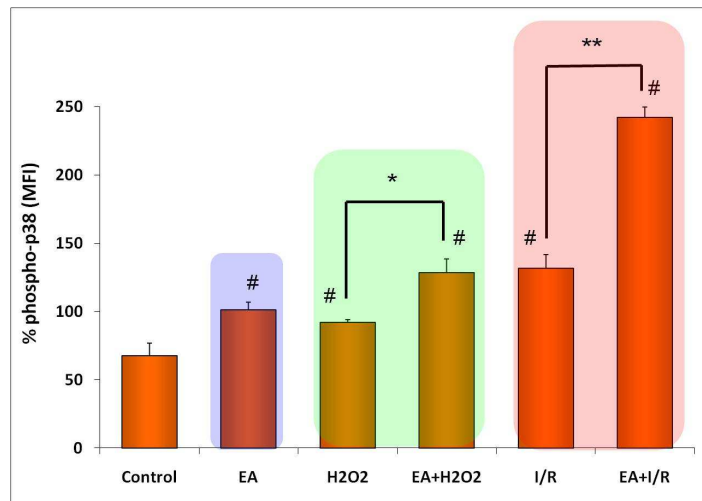
A MAP kinázok vizsgálata izolált szívműködéseken.

A glutation S-transzferáz (GST) oxidatív stresszben betöltött szerepének további vizsgálatára újszülött patkány szívműködés sejt kultúrán a sejthalálhoz vezető **szignál mechanizmusok tanulmányozása során** meghatároztuk a mitogén aktivált protein kinázok (MAPK) közül a proapoptotikus JNK, p38 és az antiapoptotikus ERK és Akt/PKB aktivitását flow citometriás módszerrel. Vizsgáltuk a H₂O₂-vel kezelt, a szimulált iszkémia-reperfúzióknak kitett csoportokat, illetve az úgynevezett dupla stressz hatását, mikor az említett beavatkozásokat GST gátló EA-val is kiegészítettük. ^{4,5,6}

Eredményeink szerint kiemelt fontosságúnak tartjuk hogy a GST gátló EA szignifikánsan emelte a JNK és a p38 MAP kináz foszforilációját. Kimutattuk, hogy a proapoptotikus JNK és p38 aktivitását az oxidatív stressz, a szimulált iszkémia-reperfúzió és a GST gátlás egyaránt fokozza, míg az úgynevezett dupla stressz esetén ezek együttes hatása további szignifikáns aktivitás fokozódáshoz vezet.



3. ábra



4. ábra

(Balatonyi Borbála és mtsai.: *A glutation S-transzferáz gátlásának hatása oxidatív stresszel károsított szívizomsejtekre.*, *Cardiologia Hungarica* 2011; 41; No 5 : 319-324, 2011)

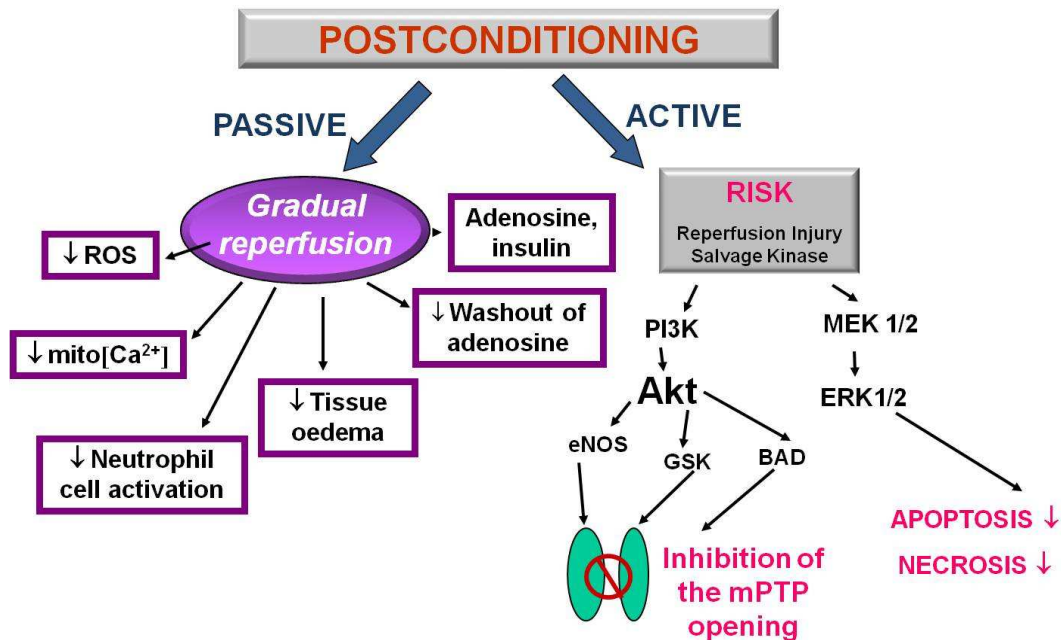
A MAP kinázok szerepének további tisztázására, illetve korábbi eredményeink megerősítésére az izolált szívizomsejteken létrehozott oxidatív stresszt és GST gátlást hasonló kísérleti protokoll szerint **MAP kinázok gátlószereinek alkalmazásával egészítettük ki.**^{7, 8, 9, 10} Eredményeink szerint a **proapoptotikus JNK és p38 farmakológiai gátlása szignifikánsan csökkentette az izolált kardiomiociták apoptózisát**, míg az antiapoptotikus ERK/p42-44 gátlása szignifikánsan növelte az apoptotikus sejtek számát a GST gátlás esetén, csakúgy mint az oxidatív stresszel (H₂O₂), vagy szimulált I/R-val kezelt csoportokban. A proapoptotikus JNK és p38 MAPK-ok gátlásának védő hatása dupla stressz esetén (GST gátlás oxidatív stresszel vagy szimulált I/R-val) elvész, tehát úgy tűnik, hogy a GST aktivitása szükséges a sejt túléléshez szívizom-sejttenyészetben, különböző oxidatív stressz állapotokban.

(Borbála Balatonyi et al. *Influence of mapk inhibitors on the oxidative stress of isolated cardiomyocytes.*, *Journal of Proactive Medicine* Vol 2; No 1; p09-17., 2013)

A poszt kondicionálás vizsgálata izolált kardiomiocitákon.

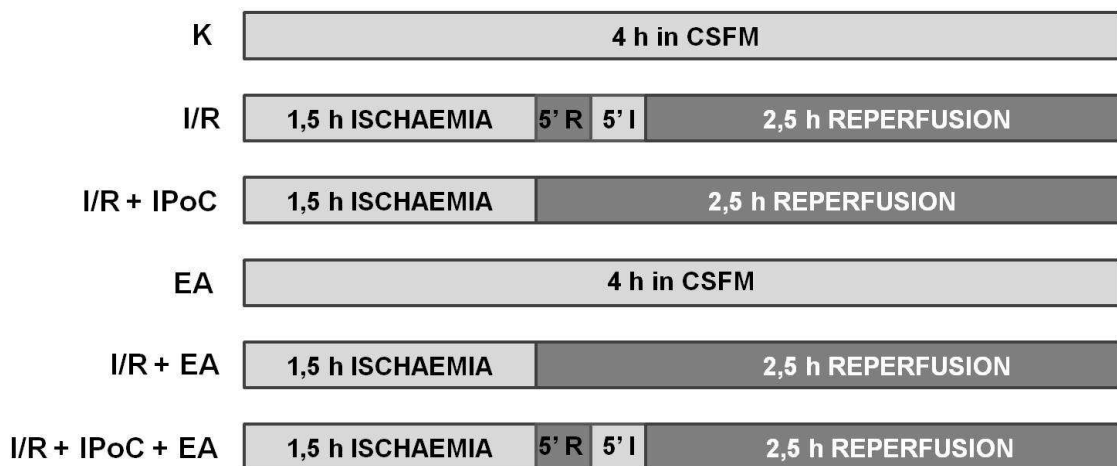
A szívizom iszkémia-reperfúzióval szembeni védelem egyik ígéretes módszerét az iszkémiás poszt kondicionálást (IPoC), melyet már a klinikai gyakorlatban is alkalmaznak, ugyancsak izolált szívizom sejttenyészetben, hasonló kísérleti körülmények között

vizsgáltuk.^{11, 12, 13, 14, 15} Az eljárás során rövid iszkémiás és reperfúziós ciklusokat alkalmazunk közvetlenül a keringés helyreállítás kezdetén. Ezen eljárás a keringésre kifejtett passzív hatásával, illetve az úgynevezett RISK kinázok aktivációjával fejt ki a reperfúziós károsodásokkal szembeni protektív hatását.



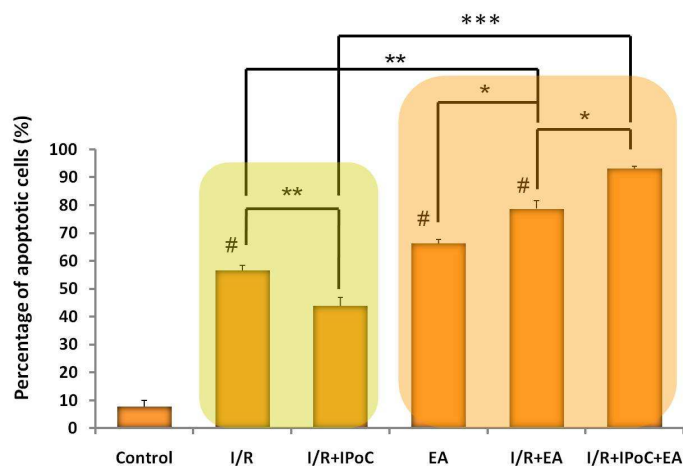
5. ábra

Kísérleti csoportjaink a következők voltak:



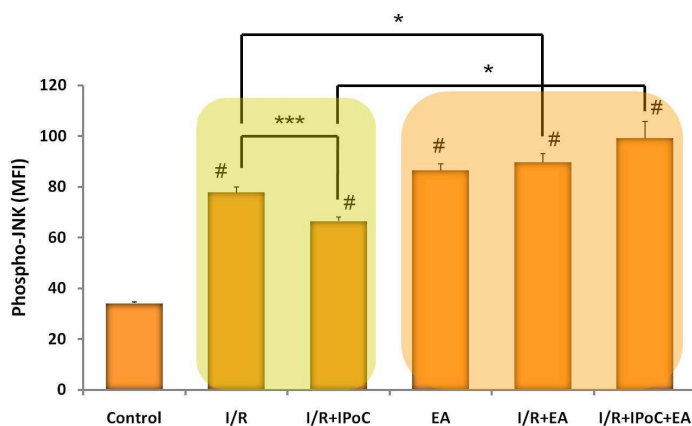
6. ábra

Az iszkémiás posztkondicionálás szignifikánsan emelte az élő és az apoptotikus sejtek arányát, míg hasonló védő hatást nem sikerült kimutatni, ha GST gátló EA-at adtunk a médiumhoz a szimulált I/R-val kezelt és IPoC-on átesett csoportban./ 7.ábra/.

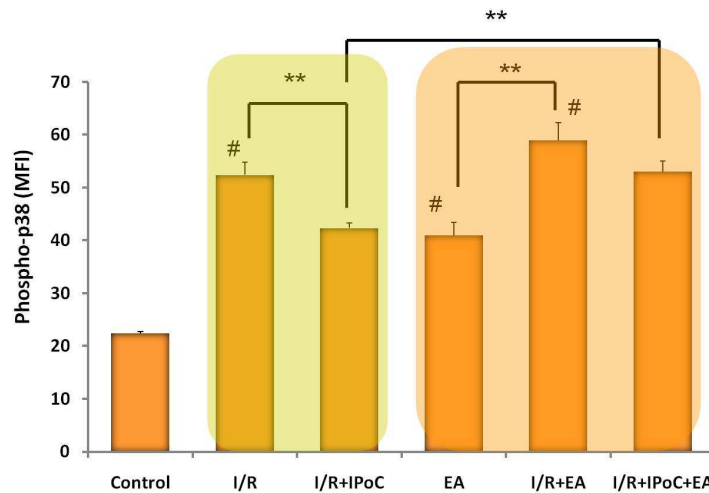


7. ábra

A mitogén aktivált protein kinázok foszforilációjának meghatározása során azt találtuk, hogy a GST gátlás, valamint a szimulált I/R már önmagában szignifikánsan megemelte a proapoptotikus JNK és p38 aktivációját. Ha EA-at is adtunk a szimulált I/R-val kezelt sejtekhez a JNK és a p38 aktivációja még tovább fokozódott. **Az iszkémiás posztkondicionálás (IPoC) szignifikánsan csökkentette a JNK és a p38 foszforilációját a szimulált I/R-n átesett csoportban, azonban ha a GST enzimet is gátoltuk ez a kedvező változás nem jött létre / 8,9 ábra/.**

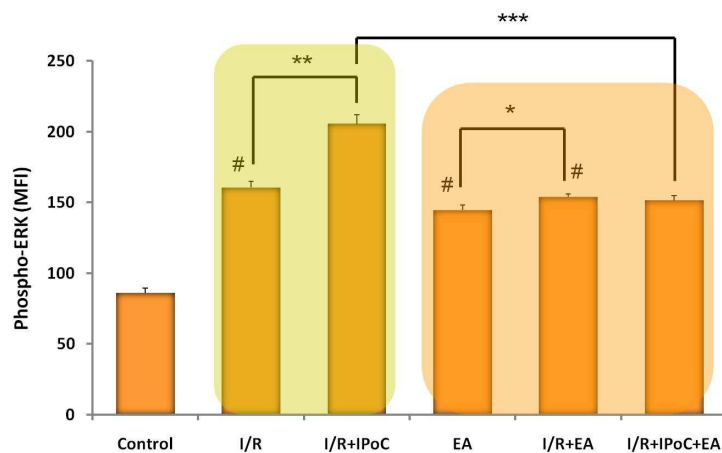


8. ábra



9. ábra

Az ERK/p42-44 foszforilációja szignifikánsan emelkedett az iszkémia-reperfúziós csoportban, melynek további szignifikáns emelkedését mutattuk ki a posztkondicionálást követően. Ez a kedvező változás a GST enzim egyidejű gátlásával már nem mutatható ki./ 10.ábra/.



10. ábra

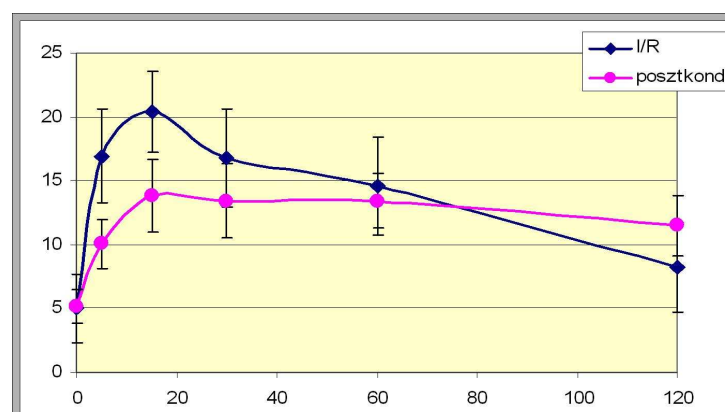
Eredményeink alapján megállapítható, hogy az iszkémiás posztkondicionálás védő hatásának kialakulásában meghatározó szerepet játszhat a szignifikánsan csökkenő proapoptotikus JNK és p38, valamint a fokozódó antiapoptotikus ERK/p42-44 MAP kináz aktivációja. A GST gátlás markánsan csökkentette a posztkondicionálás ezen védő hatását, ami növekvő mértékű apoptózist és csökkenő mértékű kardiomiocita sejttúlélést eredményezett. Ennek magyarázata lehet, hogy az iszkémiásan posztkondicionált

csoporthoz a GST gátlást követően a proapoptikus JNK és p38 aktivációja nem csökkenthető.

(Balatonyi B, Gasz B, Kovács V, Lantos J, Jancsó G, Marczin N, Róth E.: *The role of the inhibition of Glutathione S-Transferase /GST/ in the protective mechanisms of ischemic postconditioning.*, Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 2013; 91(8):625-32., 2013 IF:1.953)

A poszt kondicionálás vizsgálata állatkísérletekben.

In vivo állatkísérletes vizsgálataink során Whistar patkányokon tanulmányoztuk a poszt kondicionálás védő hatását az oxidatív stressz kialakulására és az életfontos szervekben indukálódó anti- és pro-inflammatorikus MAP kinázok változására. Célunk volt, hogy az úgynevezett távoli poszt kondicionálás (remote postconditioning) kialakulását, az állat modellünkben tanulmányozzuk. Whistar patkányokon infrarenalis aorta leztorítást végeztünk (1 óra), melyet 2 órás keringés helyreállítás követett. A reperfüzió megindulása előtt 4x15 szekundumos iszkémiás-reperfüziós ciklussal váltottuk ki a poszt kondicionálást, melynek hatását a perifériás vérből kimutatható oxidatív stressz paraméterekkel (lipidperoxidáció, fehérvérsejtek mieloperoxidáz aktivitása) és a különböző szervekből (vázizom, máj, szív, tüdő, vese) nyert homogenizátumok western-blottal történő feldolgozásával mutattuk ki. A perifériás vér a poszt kondicionált csoportban lényegesen alacsonyabb lipidperoxidációs aktivitást mutatott, jelezve a poszt kondicionálás kedvező hatását az oxidatív stressz kialakulására./ 11. ábra /.

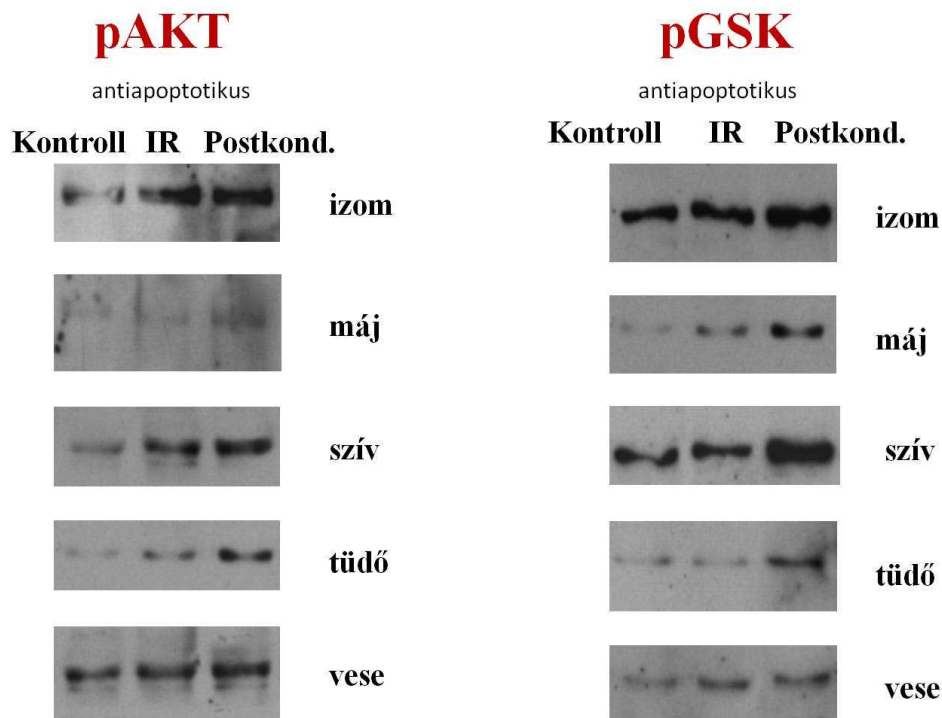


11. ábra

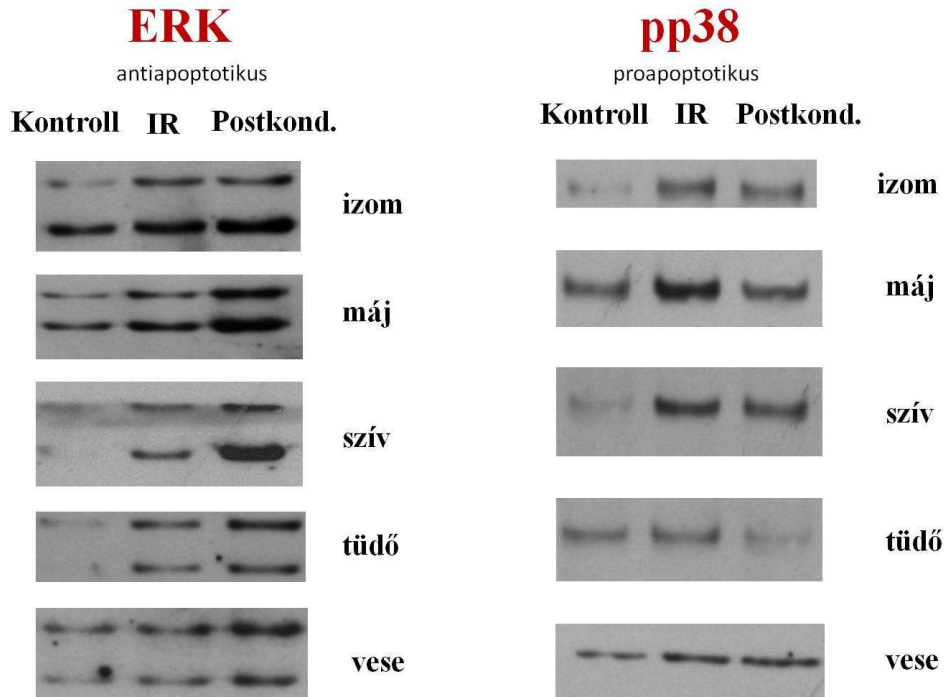
Hasonlóan kedvező változásokat találtunk a mieloperoxidáz aktivitás csökkenésében is, mely a neutrofil granulociták kevésbé stimulált állapotát mutatták.

A különböző szövetekből nyert homogenizátumok feldolgozása során egyértelmű bizonyítékát találtuk a távoli posztkondicionálás kialakulásának, melyet az antiapoptotikus MAP kinázok fokozott foszforilációja igazolt.

Az ábrákon /12. 13. ábra/ az anti- és proapoptotikus MAPK-ok aktivációja látható a különböző szervekben. Eredményeink igazolták, hogy az aorta abdominalis elzárásával és felengedésével létrehozott posztkondicionálási stimulusok, a vizsgált szervekben növelték az antiapoptotikus ERK/p42-44 foszforilációját (vázizom, máj, szív vese), a GSK foszforilációját (vázizom, szívizom), valamint az Akt aktivitását (vázizom, szív és vese). Kísérleteink a RISK kinázok jelentős szerepét igazolták a sejtprotekcióban rámutatva a remote posztkondicionálás gyakorlati jelentőségére.



12. ábra



13. ábra

(Róth E, Lantos J, Kürthy M, Jancsó G: *A reperfüziós károsodás csökkentésének lehetőségei az endogén adaptáció indukálásával.*, Aneszteziológia és Intenzív Terápia 2010; 41: 24-26., 2010)

A Glutation S-transzferáz P1 gén polimorfizmusának szerepe szív-műtétet követő perioperatív akut miokardiális infarktuson átesett betegeknél

A GST enzim gátlásának az oxidatív stressz, illetve iszkémiás posztkondicionálás során kifejtett hatásáról már születtek eredményeink.^{16, 17, 18, 19, 20} Újabb irodalmi adatok szerint a GST genetikai polimorfizmusai valószínűleg meghatározzák többek között a cardiovasculáris betegségekre való hajlamot és a feltételezések szerint e betegségecsoport gyógyhajlamát is.^{21, 22, 23, 24}

A citoszólikus GST családnak mai ismereteink szerint hét alcsoportja különböztethető meg (Mú, Pi, Téta, Alfa, Szigma, Omega és Zéta), melyek genetikai polimorfizmusa összefüggésbe hozható az oxidatív stresszel és gyulladásos folyamatokkal szembeni sejtszintű védekezés károsodásával.

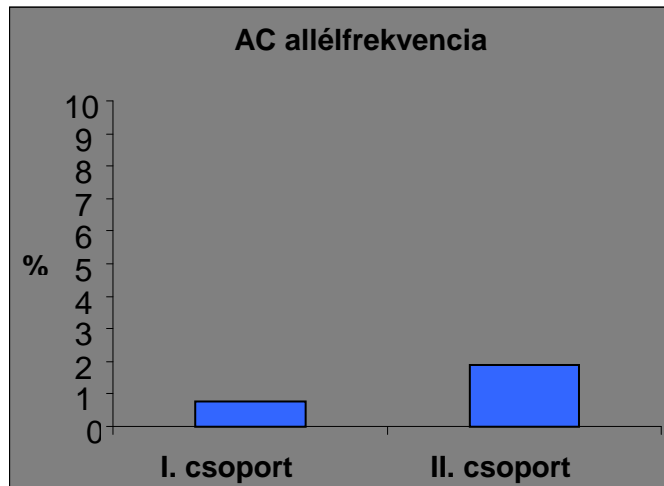
Vizsgálatainkban célul tűztük ki koronária bypass műtéten átesett betegek perioperatív időszakban fellépő miokardiális infarktus gyakoriságát a GSTP polimorfizmusával.

A PTE-ÁOK Szívgyógyászati Klinikáján 2009-2010 között, illetve a Zala Megyei Kórház Szívsebészeti Osztályán 2010 január és július között 758 beteg közül az irodalmi kizárási kritériumok alapján (meglévő műtét, szív teljesítmény adatok, laboratóriumi paraméterek, társbetegségek stb.) **132 szívműtéten átesett beteget vontunk be a vizsgálatba.** A betegeket két csoportra osztottuk aszerint, hogy a beavatkozás után 24 órán belül fellépett-e akut miokardiális infarktus (beteg=54), vagy akik esetében szövődmény, komplikáció nem hátráltatta a gyógyulást (kontroll=78). A miokardiális infarktus diagnózisát a fellépő mellkasi fájdalom, az ECG vizsgálat során megfigyelt ST elevációs eltérések, illetve a vérben megnövekedett CK-MB és troponin I értékek alapján azonosítottuk.

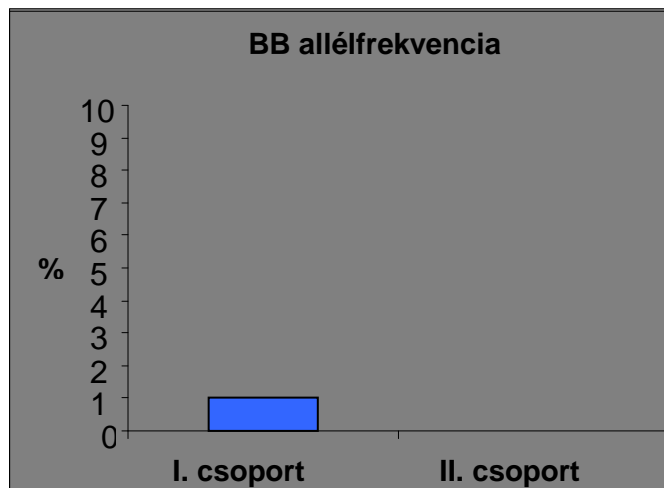
A genetikai vizsgálatok elvégzéséhez 8-10 ml EDTA-val alvadásgátolt vérré volt szükség. A vérből rutin kisózásos módszerrel DNS-t izoláltunk. Az egyes SNP-k vizsgálatát általunk tervezett RT-PCR módszer segítségével végeztük. A kapott genotípus- és allélfrekvenciák meghatározása, eloszlásának statisztikai összehasonlítása történt meg a tanulmányba bevont beteg és kontroll egyének között. Az egyes variánsok és a betegség közötti esetleges összefüggések megállapításához logisztikus regressziós analízist alkalmaztunk, egyéb tényezők (klinikai és laboratóriumi paraméterek, nem, kor) figyelembe vételével. A statisztikai kiértékelés SPSS 11.0 statisztikai programmal történt.

Eredmények:

A GSTP1 gén AA, AB, illetve BC allélok gyakoriságában nem mutatkozott különbség a csoportok között, míg az AC heterozigóta allél (14. ábra) kombináció közel háromszoros gyakorisággal (18.5 vs. 7.7%) fordult elő a szövődményes csoportban. Az kontroll csoportban 14.1% -os gyakorisággal előforduló BB allél kombinációra (15.ábra) a szövődményes csoportban egyetlen esetet sem találtunk.



14. ábra



15. ábra

A logisztikus regressziós analízis igazolta, hogy az A allél jelenlétében szignifikáns különbség ($p=0.016$) mutatkozik a csoportok között. Ez a különbség még markánsabb, ha az értékeket nemre és korra korrigáljuk ($p= 0.011$). Az A allél jelenléte tehát egyértelmű rizikó faktort jelent a perioperatív akut miokardiális infarktus kialakulására.^{25 26 27}

Eredményeink alapján feltételezhetjük a B és C allél védő hatását miokardiális oxidatív stresszel szemben, az A allél jelenléte pedig megnövekedett kockázatot jelenthet a perioperatív akut miokardiális infarktus kialakulására.

Az általunk végzett vizsgálatokkal a fent említett allélek hajlamosító és védő mivolta a magyar populációban egyértelműen bizonyíthatóvá válik. Eredményeink tehát hozzájárulnának a szív- és érrendszeri betegségek genetikai hátterének felderítéséhez, és a későbbiekben azok kialakulásának hatékonyabb megelőzéséhez.

(Viktória Kovács et al: *Polymorphisms in glutathione S-transferase are risk factors for perioperative acute myocardial infarction after cardiac surgery: a preliminary study.*, J. of Molecular Cellular Biochemistry 2014., 2014 **IF:2,329**)

¹ Balatonyi Borbála, Gasz Balázs, Subhamay Ghosh, Lantos János, Kovács Viktória, Jávor Szaniszló, Wéber György, Róth Erzsébet, Marczin Nándor. A glutation S-transzferáz gátlásának hatása oxidatív stresszel károsított szívizomsejtekre. *Cardiológia Hungarica* 2011; 41; No 5 : 319-324

² Borbála Balatonyi, Balázs Gasz, Viktória Kovács, János Lantos, Gábor Jancsó, Nándor Marczin, Erzsébet Róth. Influence of MAPK inhibitors on the oxidative stress of isolated cardiomyocytes. *Journal of Proactive Medicine* Vol2; No1; p09-17; 2013.

³ Borbála Balatonyi, Balázs Gasz, Viktória Kovács, János Lantos, Gábor Jancsó, Nándor Marczin, Erzsébet Róth. The role of the inhibition of Glutathione S-transferase /GST/ in the protective mechanisms of ischemic postconditioning. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2013, Published on the web 26 March 2013 Aug;91(8):625-32. doi: 10.1139/cjpp-2012-0411. Epub 2013 Mar 26. **IF.: 1,953**

⁴ B. Balatonyi, V. Kovács, I. Takács, Sz. Horváth, Sz. Jávor, Gy. Wéber, N. Marczin, B. Gasz, E. Róth. Role of glutathione S-transferase in the signal pathways in cardiac myocytes under oxidative stress conditions. (Poster) 45th Annual Congress of the European Society for Surgical Research, Geneva, Switzerland, 9-12 June 2010. *British Journal of Surgery* 2010; 94(S4): 1–63 **IF.: 4,077**

⁵ Balatonyi B, Kovács V, Ghosh S, Takács I, Horváth Sz, Jávor Sz, Wéber Gy, Alotti N, Lantos J, Marczin N, Róth E, Gasz B. A glutation-S-transzferáz szerepe a szignál transzdukcióban, oxidatív stressznek kitett szívizom sejteken. (Poszter) A Magyar Sebész Társaság 60. Kongresszusa, Siófok, 2010. szeptember 8-11. *Magyar Sebészet* 2010; 63(4): 264.

⁶ Balatonyi B, Kovács V, Wéber Gy, Borsiczky B, Gasz B, Róth E, Alotti N, Marczin N. A glutation-S-transzferáz szerepe az oxidatív stressznek kitett szívizomsejtek jelátviteli folyamataiban. (Interaktív poszter) Magyar Szívsebészeti Társaság XVII. Kongresszusa, Pécs, 2010. november 4-6. *Cardiológia Hungarica Suppl.* 2010; 40 : P2

⁷ B. Balatonyi, V. Kovács, Sz. Jávor, B. Borsiczky, Gy. Wéber, E. Róth, B. Gasz, N. Marczin. Influence of MAPK inhibitors on the effect of GST enzyme inhibition on the viability and apoptosis of cardiomyocytes. (Poster) 46th Congress of the European Society for Surgical Research, Aachen, Germany, 25-28. May 2011. *British Journal of Surgery* 2011; 98(S5): 50-69 **IF.: 4,077**

⁸ Balatonyi B, Kovács V, Jávor Sz, Borsiczky B, Wéber Gy, Gasz B, Marczin N, Róth E. A GST enzim gátlás hatásának vizsgálata szívizomsejtek apoptózisára MAPK inhibitorok alkalmazása során. (Előadás) Magyar

Kardiológusok Társasága 2011. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2011. május 11-14. *Cardiologia Hungarica Supplementum F/ 2011; 41 : F22*

⁹ **Balatonyi B**, Kovács V, Jávör Sz, Borsiczky B, Wéber Gy, Róth E, Gasz B, Marczin N. A GST enzim gátlás vizsgálata szívizomsejtek apoptózisára MAPK inhibitorok jelenlétében. (Előadás) Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebészeti Szekció 2011. évi XXIII. Kísérletes Sebész Kongresszusa, Budapest, 2011. június 2-4.

¹⁰ Balatonyi Borbála, Gasz Balázs, Kovács Viktória, Ghosh Subhamay, Fülöp János, Lantos János, Wéber György, Marczin Nándor, Róth Erzsébet. A glutation S-transzferáz enzim gátlás vizsgálata szívizomsejtek apoptózisára MAPK inhibitorok alkalmazása során. (Előadás) Magyar Szívsebészeti Társaság XVIII. Kongresszusa, Budapest, 2011. november 3-5. *Cardiologia Hungarica Suppl. 2011; 41: N2*

¹¹ **B. Balatonyi**, V. Kovács, B. Gasz, J. Lantos, G. Jancsó, N. Marczin, E. Róth. The effect of GST inhibition on cell viability and MAPK pathways on cultured cardiomyocytes in the process of ischaemic postconditioning. (Poster) 75th Anniversary of Albert Szent-Györgyi's Nobel Prize Award, Szeged 22-25. March 2012.

¹² Balatonyi Borbála, Kovács Viktória, Gasz Balázs, Lantos János, Jancsó Gábor, Marczin Nándor, Róth Erzsébet. A GST gátlás hatása a szívizomsejtek életképességére és a MAPK jelátviteli utakra iszkémiás poszt kondicionálás során. (Poszter) A Magyar Sebész Társaság 61. Kongresszusa, Szeged, 2012. szeptember 13-15. *Magyar Sebészet, 2012; 65 (4): 283.*

¹³ **Balatonyi B**, Kovács V, Gasz B, Lantos J, Jancsó G, Marczin N, Róth E. A GST gátlás hatása a szívizomsejtek életképességére és a MAPK jelátviteli utakra iszkémiás poszt kondicionálás során. (Előadás) Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2012. május 09-12. *Cardiologia Hungarica Supplementum A/ 2012; 42 : A20*

¹⁴ **Balatonyi B**, Kovács V, Jávör Sz, Gasz B, Lantos J, Marczin N, Róth E. A Glutathion S-tranferáz (GST) enzim gátlás hatása az oxidatív stresszben szerepet játszó jelátviteli utakra: vizsgálatok izolált szívizomsejteken. (Előadás) Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság Munkaértekezlet, Budapest, 2012. október 26.

¹⁵ **Balatonyi B**, Kovács V, Gasz B, Lantos J, Jancsó G, Marczin N, Róth E. A GST gátlás hatása a szívizomsejtek életképességére, a MAPK jelátviteli utakra és az iszkémiás poszt kondicionálásra. (Előadás) Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2012. május 08-11. *Cardiologia Hungarica Supplementum B/ 2013; 43 : B14*

¹⁶ Balatonyi B, Gasz B, Kovács V, Lantos J, Jancsó G, Marczin N, Róth E-The role of the inhibition of glutathione-S-transferase in the protective mechanisms of ischemic postconditioning.- *Can J Physiol Pharmacol. 2013 Aug;91(8):625-32. doi: 10.1139/cjpp-2012-0411. Epub 2013 Mar 26. IF:1,953*

¹⁷ Kovács Viktória, Balatonyi Borbála, Subhamay Ghosh, Wéber György, Nasri Alotti, Lantos János, Marczin Nándor, Róth Erzsébet, Gasz Balázs. A Glutathion-S transzferáz gátlásának hatása oxidatív stresszel károsított szívizomsejteken.- *Cardiologia Hungarica Suppl. G/ 2010; 40 : G47*

¹⁸ V. Kovács, B. Balatonyi, S. Ghosh, I. Takács, Sz. Horváth, Sz. Jávör, N. Marczin, Gy. Wéber, E. Róth, B. Gasz. Effect of oxidative stress of glutathione S-tranferase in cardiomyocyte cell culture. *British Journal of Surgery 2010; 94(S4): 1-63 IF:4,077*

¹⁹ V. Kovács, B. Balatonyi, S. Ghosh, I. Takács, Sz. Horváth, Sz. Jávör, N. Marczin, Gy. Wéber, E. Róth, B. Gasz. A glutathion-S-transzferáz gátlásának hatása primer szívizomsejt tenyészetben oxidatív stressz fennállásakor.- *Magyar Sebészet 2010; 63(4): 266.*

²⁰ Kovács V, Balatonyi B, Wéber Gy, Borsiczky B, Gasz B, Róth E, Alotti N, Marczin N. A glutathion-S-transzferáz enzim gátlásának hatása oxidatív stressznek kitett szívizomsejteken.- *Cardiologia Hungarica Suppl. 2010; 40 : P13*

-
- ²¹ Kovács V, Balatonyi B, Borsiczky B, Gasz B, Lantos J, Jancsó G, Marczin N, Róth E. A glutation S-transzferáz P1-gén polimorfizmusának vizsgálata szívűtéten átesett betegeknel.- *Cardiologia Hungarica Supplementum A/ 2012; 42 : A28*
- ²² Kovács Viktória, Balatonyi Borbála, Borsiczky Balázs, Gasz Balázs, Lantos János, Jancsó Gábor, Marczin Nándor, Róth Erzsébet. A Glutathione S-transferase p1 gén polimorfizmusának lehetséges szerepe szívűtéten átesett betegeknel.- *Magyar Sebészet, 2012; 65 (4): 304.*
- ²³ Gasz Balázs, **Kovács Viktória**, Balatonyi B., Borsiczky Balázs, Szabados Sándor, Lantos János, Jancsó Gábor, Marczin N., Róth Erzsébet, Alotti Nasri . A Glutation-S-transzferáz P1 polimorfizmusának szerepe a perioperatív infarktus kialakulásában.- *Cardiologia Hungarica 2012; 42 :K14*
- ²⁴ Gasz B, **Kovács V**, Balatonyi B, Borsiczky B, Szabados S, Lantos J, Jancsó G, Marczin N, Róth E.-A Glutation-S-Transzferáz P1 polimorfizmusának vizsgálata szívsebészeti beteganyagban.- *Cardiologia Hungarica 2013;43:B18*
- ²⁵ **Kovács Viktória**, Balatonyi Borbála, Borsiczky Balázs, Gasz Balázs, Jávor Szaniszló, Nagy Tibor, Hardi Péter, Veres Gyöngyvér Tünde, Dézsi László, Lantos János, Jancsó Gábor, Marczin Nándor, Róth Erzsébet-**GLUTATHION-S-TRANSFERÁZ P1GÉN POLIMORFIZMUS ÉS NYITOTT MELLKASÚ SZÍVMŰTÉT POSZTOPERATÍV SZÖVŐDMÉNYEINEK ÖSSZEFÜGGÉSEI**- *Magyar Sebészet 2013;66(2):70-117. DOI: 10.1556/MaSeb.66.2013.2.5*
- ²⁶ **Kovács V**, Gasz B, Balatonyi B, Jaromi L, Kisfali P, Borsiczky B, Jancso G, Marczin N, Szabados S, Melegh B, Nasri A, Roth E.- Polymorphisms in glutathione S-transferase are risk factors for perioperative acute myocardial infarction after cardiac surgery: a preliminary study.- *Mol Cell Biochem. 2014 Jan 17. IF:2,329*
- ²⁷ Gasz B, Alotti N, Rác B, Balatonyi B, Kovács V, Szabados S, Gallyas F, Reglődi D, Jancsó G, Róth E.: ***Activation of protein and mitogen-activated protein kinase systems and poly (ADP-Ribose) polymerase during and following cardiopulmonary bypass.***, *Experimental and Clinical Cardiology* (accepted for publications 2013. jan. 17. Polymorph M.C. Biochemistry., 2014 **IF:1,10**