

Nemi különbségek a koronária arteriolák sport- adaptációjában

Doktori értekezés

Dr. Török Marianna

Semmelweis Egyetem

Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Várbíró Szabolcs, PhD., egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Pavlik Gábor, az MTA doktora, professzor
emeritus, egyetemi tanár

Dr. Szendrői Attila, PhD, egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnöke:

Prof. Gerő László, egyetemi tanár

Tagok:

Dr. Lengyel Gabriella, egyetemi docens

Dr. Sziller István, főorvos

Budapest

2020

TARTALOMJEGYZÉK

I. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
II. BEVEZETÉS	8
1. A sport általános hatásai	8
1.1. A sportolás jótékony hatásai.....	8
1.2. A mozgásszegény életmód veszélyei	8
2. A fizikai aktivitás fajtái	9
2.1. Statikus (izometriás) terhelés és mozgásformák	9
2.2. Dinamikus (anizometriás) terhelés és mozgásformák	10
3. Az edzett szív és a hirtelen szívhalál	10
3.1. Az edzett szív jellemzői.....	10
3.2. Nemi különbségek az edzett szívben.....	15
3.3. Az edzett szív állatmodelljei.....	17
3.4. A hirtelen szívhalál.....	19
4. Az erek sport adaptációja.....	21
4.1. Perifériás erek sportadaptációja.....	21
4.2. Koszorúerek sportadaptációja.....	23
4.3. Nemi különbségek az ér működésben	25
4.4. Nemi különbségek az erek sportadaptációjában.....	26
III. CÉLKITŰZÉSEK.....	27
IV. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK.....	28
1. Felhasznált anyagok.....	28
2. Alkalmazott kísérleti állatok.....	28
3. Az edzés indukált balkamra-hipertrofia kisállat modellje	29
4. Echokardiográfia.....	30
5. Invazív vérnyomásmérés	31

6. Rezisztencia koronária arteriolák vizsgálata	31
6.1. Preparátumok előkészítése	31
6.2. Vaszkuláris protokoll.....	33
6.3. Alkalmazott számítási képletek	34
6.4. Rezisztencia koronária arteriolák szövettani vizsgálata	36
6.5. Rezisztencia koronária arteriolák immunhisztokémiai vizsgálata.....	36
7. Statisztika.....	37
V. EREDMÉNYEK.....	38
1. Testtömeg és szívtömeg.....	38
1.1. Edzés független nemi különbségek - testtömeg és szívtömeg.....	38
1.2. Edzés indukált változások - testtömeg és szívtömeg.....	38
1.3. Nemi különbségek az edzés indukált adaptációban - testtömeg és szívtömeg	38
2. Szív morfológia és funkció	39
2.1. Edzés független nemi különbségek – szív morfológia és funkció.....	39
2.2. Edzés indukált változások – szív morfológia és funkció.....	40
2.3. Nemi különbségek az edzés indukált adaptációban – szív morfológia és funkció.....	40
3. Intramurális koronária erek morfológiája és biomechanikai működése.....	43
3.1. Edzés független nemi különbségek – intramurális koronária erek morfológiája és biomechanikai működése	43
3.2. Edzés indukált változások – intramurális koronária erek morfológiája és biomechanikai működése	44
3.3. Nemi különbségek az edzés indukált adaptációban – intramurális koronária erek morfológiája és biomechanikai működése.....	44
4. Rezisztencia erek elasztikus és nem kontraktilis tulajdonságai, simaizom és kollagén tartalma és a lamina elasztika interna morfológiája.....	46

4.1. Edzés független nemi különbségek – rezisztencia erek elasztikus és nem kontraktilis tulajdonságai, simaizom és kollagén tartalma és a lamina elasztika interna morfológiája	46
4.2. Edzés indukált változások – rezisztencia erek elasztikus és nem kontraktilis tulajdonságai, simaizom és kollagén tartalma és a lamina elasztika interna morfológiája	46
4.3. Nemi különbségek az edzés indukált adaptációban – rezisztencia erek elasztikus és nem kontraktilis tulajdonságai, simaizom és kollagén tartalma és a lamina elasztika interna morfológiája	47
5. Vaszkuláris reaktivitás.....	50
5.1. Edzés független nemi különbségek – vaszkuláris reaktivitás.....	50
5.2. Edzés indukált változások – vaszkuláris reaktivitás.....	50
5.3 Nemi különbségek az edzés indukált adaptációban – vaszkuláris reaktivitás..	50
6. Rezisztencia koronária erek érfalának TxA ₂ receptor expressziójának változása	53
6.1. Edzés független nemi különbségek – rezisztencia koronária erek érfalának TxA ₂ receptor expressziójának változása	53
6.2. Edzés indukált változások – rezisztencia koronária erek érfalának TxA ₂ receptor expressziójának változása.....	53
6.3 Nemi különbségek az edzés indukált adaptációban – rezisztencia koronária erek érfalának TxA ₂ receptor expressziójának változása	53
VI. MEGBESZÉLÉS.....	55
1. Edzés független nemi különbségek	55
2. Edzés indukált változások.....	57
3. Nemi különbségek az edzés indukált adaptációban.....	58
VII. KÖVETKEZTETÉSEK.....	64
VIII. ÖSSZEFOGLALÁS	65
IX. SUMMARY	66
X. IRODALOMJEGYZÉK	67

XI. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	82
XII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	84

I. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ADE	adenozin	adenosine
AMP	adenozin monofoszfát	adenosine monophosphat
ANP	pitvari natriuretikus peptid	atrial natriuretic peptide
Angp2	Angiopoetin 2	angiopoietin 2
ANOVA	variancia analízis	analysis of variance
AWT	balkamra elülső falvastagság	anterior wall thickness
BK	bradikinin	bradykinin
CI	szívindex	cardiac index
CO	perctérfogat	cardiac output
CO ₂	szén-dioxid	carbon dioxide
CytC	citokróm-c	cytochrome c
E2	17- β -ösztadiol	17- β estradiol
EDPVR	balkamrai végdiasztolés nyomás-térfogat összefüggés meredeksége	end-diastolic pressure- volume relationship
EF	ejekciós frakció	ejection fraction
E _{inc}	inkrementális elasztikus modulus	incremental elastic modulus
eNOS	endoteliális nitrogén- monoxid szintáz	endothelial nitric oxide synthase
ERK1/2	extracelluláris szignál- regulált kináz 1/2	extracellular signal- regulated kinases 1/2
ER α	ösztrogén receptor alfa	estrogen receptor alpha
ER β	ösztrogén receptor béta	estrogen receptor beta
ESPVR	végzsisztolés nyomás- térfogat összefüggés meredeksége	end-systolic pressure- volume relationship
FFA	szabad zsírsavak	free fatty acids

FMD	áramlás indukálta vazodilatáció	flow mediated dilation
FS	frakcionális rövidülés	fractional shortening
HIF-1- α	hipoxia indukált faktor-1- α	hypoxia-inducible factor 1 alpha
HK	HÍM KONTROLL	male sedentary
HR	szívfrekvencia	heart rate
HÚ	hím úszó	male exercised
IGF-1	inzulin szerű növekedési faktor-1	insulin-like growth factor 1
IL-1 β	interleukin-1 β	interleukin-1 β
L-NAME	N ^o -nitro-L-arginin-metil- észter	N ^o -Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride
LV	balkamra	left ventricle, left ventricular
LVEDD	balkamrai végdiasztolés átmérő	left ventricular end-diastolic diameter
LVEDV	balkamrai végdiasztolés térfogat	left ventricular end- diastolic volume
LVESD	balkamrai végszisztolés átmérő	left ventricular end-systolic diameter
LVESV	balkamrai végszisztolés térfogat	left ventricular end-systolic volume
MHC	miozin nehéz lánc	myosin heavy chain
mTOR	emlős rapamycin-célpont	mammalian target of rapamycin
N ₂	nitrogén	nitrogen
NK	nőtény kontroll	female sedentary
nKR	normál Krebs-Ringer	normal Krebs-Ringer
NO	nitrogén-monoxid	nitrogen monoxide
NRF1	nukleáris respirációs faktor-1	nuclear respiratory factor 1

NÚ	nőstény úszó	female exercised
O ₂	oxigén	oxygen
PGC-1 α	peroxiszóma proliferátor- aktivált receptor gamma koaktivátor 1 α	peroxisome proliferator- activated receptor gamma coactivator 1-alpha
PI3K	foszfoinozitol-3-kináz	phosphoinositide 3-kinases
PPAR α	peroxiszóma proliferátor- aktivált receptor- α	peroxisome proliferator- activated receptor α
PRSW	verőmunka – végdiasztolés térfogat összefüggés meredeksége	preload recruitable stroke work
PS	picrosirius	picrosirius
PWT	balkamra hátsó falvastagság	posterior wall thickness
RF	resorcin-fuchsin	Resorcin-Fuchsin
SMA	simaizom-aktin	smooth musc superoxide dismutase le actin
SOD	szuperoxid-dizmutáz	superoxide dismutase
SV	pulzustérfogat	stroke volume
TGF- β	transzformáló növekedési faktor- β	transforming growth factor beta
TNF- α	tumornekrózis-faktor- α	umor necrosis factor α
VEGF	vaszkuláris endoteliális növekedési faktor	vascular endothelial growth factor
α -MHC	α -miozin nehéz lánc	myosin heavy chain alpha
β -MHC	β -miozin nehéz lánc	myosin heavy chain beta

II. BEVEZETÉS

1. A sport általános hatásai

1.1. A sportolás jótékony hatásai

A rendszeres sportolás kardiovaszkuláris rendszerre és a csontanyagcserére kifejtett pozitív hatásai már régóta ismertek: többek között növeli az állóképességet és lassítja az öregedéssel járó csontritkulást (1). Csökkenti a szívinfarktus és a cukorbetegség kialakulásának esélyét, jótékony hatással van az anyagcserére, mivel növeli a HDL/LDL arányt, javítja az inzulin érzékenységet és a testsúlyt optimális szinten tartja (2-4); a sportélettani kutatások témakörében naponta jelennek meg újabb és újabb eredmények, melyekben a rendszeres edzés egyéb kedvező hatásairól számolnak be.

Ilyen újabb eredménynek számít a sport szerepe a daganat ellenes terápiában: az elmúlt években megnőtt az érdeklődés a rákos betegek non-invazív terápiái iránt, mint például a sebészeti beavatkozások előtt és után végzett rendszeres (legalább heti háromszori) edzés. Ez jótékony hatással van a betegek érzelmi állapotára, önellátó képességükre és javítja az életminőségüket. Segít a pácienseknek tolerálni a kezelésekkkel járó mellékhatásokat, csökkenti a kóros fáradtság érzését és a posztoperatív komplikációk számát (5, 6). Nemcsak a daganat ellenes terápiában van a rendszeres sportnak kiemelkedő szerepe, hanem a daganat kialakulásának kockázatát is csökkenti a rendszeres edzés; többek között a kolorektális tumorokét és a mellrákét is (7, 8).

Továbbá a rendszeres sport jótékony hatással van az agyi működésre, kognitív funkciókra, csökkenti az agyi infarktus és a demencia kockázatát (9-11). A mentális egészségre kifejezetten jó hatással van, a stressz csökkentésével, a szervezet energiaszintjének növelésével javítja az életminőséget (12).

1.2. A mozgásszegény életmód veszélyei

A rendszeres sportolás hiánya sajnos ma jelentős népegészségügyi probléma. Az ebből fakadó elhízás, a cukorbetegség és következményes kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás a népesség több mint felét veszélyeztetik. Epidemiológiai vizsgálatok szerint a rendszeres sportolás fordított arányban áll az általános halálozással (13).

A mozgásszegény életmód az egész szervezetre káros hatással van: kifejezetten a mozgatórendszerre, az anyagcserére, az idegrendszerre és a szív-érkeringési rendszerre (13). Gyermekkorban, fiatal felnőtt korban végzett edzés hiányában nem képződik megfelelő mennyiségű és minőségű csont ásványi anyagtartalom, ami a későbbiekben súlyos és már fiatalabb korban jelentkező csontritkuláshoz vezet. A mozgáshiányból fakadó tartáshibák az életminőséget jelentősen rontják (13). A rendszeres edzés hiányából fakadó anyagcserezavar az elhízás, és a következményes cukorbetegség, mely később érlemeszesedéshez és szívinfarktushoz vezet. Az elhízás következtében a koleszterin szint emelkedik, HDL/LDL arány csökken, ami tovább súlyosbítja a helyzetet (14). A sportolás hiányának az idegrendszert érintő hatásai többek között a szorongás, általános fáradtság, alvászavarok (13). Ezzel ellentétben a sportolás kifejezett pozitív hatással bír a vegetatív idegrendszerre (a szív-keringési rendszer szabályozásán keresztül): alacsonyabb nyugalmi pulzusszám és légzésszám, valamint fizikai és pszichés terhelésekre, ingerekre adott gazdaságosabb válasz (13, 15). A szív-érkeringési rendszerre kifejtett hatásai a mozgásszegény életmódnak a lakosság körében is jól ismertek, ennek ellenére sajnos a magyar lakosság egy felmérés szerint 53%-a egyáltalán nem, 24%-a pedig csak havi 1-4 alkalommal végez fizikai aktivitást, azaz a lakosság 2/3-a definiáltan nem mozog eleget (13, 16).

2. A fizikai aktivitás fajtái

Fizikai aktivitás közben a terhelési feltételek megváltoznak a kardiovaszkuláris rendszerben. Fontos megemlíteni, hogy elméletileg két féle terhelés létezik: a különböző terhelés alatt a vérkeringési rendszer változása és az így létrejövő szívizom-hipertrofia eltérő lesz (Morganroth-hipotézis) (17). Sportolás közben azonban az esetek többségében az izomműködés statikus és dinamikus jellege keveredik, váltakozva jelenik meg (18).

2.1. Statikus (izometriás) terhelés és mozgásformák

Izometriás terhelés során az izmok tónusa növekszik, melynek következtében a teljes perifériás ellenállás jelentősen megnő, míg a perctérfogat csak kevésbé fokozódik. A megnövekedett perifériás ellenállás miatt a szisztolés és diasztolés vérnyomás jelentősen megemelkedik (190-200/140-150 Hgmm-t is elérheti) (18). Ez elsősorban

statikus izomműködést igénylő sportokra: súlyemelés, karate, judo, atlétika (dobószámok) vagy sziklamászásra jellemző.

2.2. Dinamikus (anizometriás) terhelés és mozgásformák

Dinamikus terhelés során a perctérfogat, a pulzustérfogat, a pulzus szám és az áramlási sebesség jelentősen emelkedik a megnövekedett vénás visszaáramlás következtében. A vázizmokban az erek tágulnak, így a teljes perifériás ellenállás csökken. A perctérfogat emelkedése miatt a szisztolés vérnyomás nő, a teljes perifériás ellenállás csökkenése miatt a diasztolés vérnyomás kezdetben nem változik, majd csökken (18). Az anizometriás mozgás elsősorban az állóképességi sportágakra (futás, úszás, kajak-kenu, kerékpár) és sportjátékokra jellemző.

3. Az edzett szív és a hirtelen szívhalál

Rendszeres edzéshez a szervezet adaptálódik, melynek egyik legszembetűnőbb jele az úgynevezett edzett szív. A nemzetközi kutatások kiemelten foglalkoznak az edzett szívvel.

A sportteljesítmény fokozására irányuló beavatkozások tervezésén túlmenően, ennek egyik oka az is, hogy a sportolók körében előforduló tragikus hirtelen halál mindig szív eredetű (19).

3.1. Az edzett szív jellemzői

Edzett szívnek nevezzük a rendszeres edzés hatására bekövetkező fiziológias szívizom-hipertrofiát (20).

Fontos kiemelni, hogy a szívmegegyobbodás lehet patológias vagy fiziológias. Kiváltó faktorok különbözőek a két hipertrofia esetén. A magas vérnyomás- illetve billentyű betegségek nyomás- vagy térfogat-túlterhelést hoznak létre, a kompenzációként létrejövő hipertrofiával a kardiovaszkuláris funkció fenntartása cél, mely később szisztolés és diasztolés szívelégtelenséghez vezet. Ezzel szemben a fiziológias szívizom-hipertrofiánál a rendszeres sport a kiváltó tényező, ahol a szív szisztolés funkciója javul (20-24). A patológias szívizom-hipertrofia esetében, ahol apoptózis és nekrozis következtében a kardiomiociták mennyisége csökken, a kötőszövet pedig felszaporodik (intersticiális fibrózis), addig az edzett szívnél a

szívmegnagyobbodást elsősorban a kardiomiociták hipertrófiája váltja ki, a kötőszövet felszaporodása nélkül (20, 22-24). A patológiás szívizom-hipertrófiánál a főtális génprogram aktiválódik, ez az aktiváció az edzett szívnél elmarad (20). További fontos különbség a két szívmegnagyobbodás között, hogy amíg a rendszeres edzés elhagyása után az edzett szív visszafejlődik, addig a kóros kötőszövet felszaporodás visszafejlődése a patológiás hipertrófia esetén nem lehetséges (22-25).

A rendszeres sportolás eredményeként létrejött edzett szív morfológiája, funkciója és szabályozása is megváltozik.

3.1.1. Strukturális változások

A szívizom-hipertrófia az egyik legszembetűnőbb adaptációja a szervezetnek a rendszeres testmozgás hatására. Fizikai aktivitás közben a terhelési feltételek megváltoznak a kardiovaszkuláris rendszerben, mely hosszútávon elsősorban a balkamra növekedéséhez vezet. A Morganroth-hipotézis szerint a létrejövő szívizom-hipertrófia morfológiája szempontjából nem mindegy, hogy izometriás (statikus) vagy izotóniás (dinamikus) terhelés történik (17). Statikus terhelés hatására a megnövekedett teljes perifériás ellenállás a szív kamráinak nyomásterhelését okozza, mely következtében a kamrák falvastagsága növekszik, változatlan kamrai volumen mellett, azaz koncentrikus szívizom-hipertrófia jön létre (26). Ezzel szemben dinamikus terhelés hatására a megnövekedett perctérfogat és vénás visszaáramlás valamint a csökkent teljes perifériás ellenállás következtében elsősorban volumenterhelés jön létre, mely során a kamrák térfogata nő, változatlan vagy enyhén emelkedett falvastagság mellett, azaz excentrikus hipertrófia áll elő (26). Ma a Morganroth-hipotézis ilyen szélsőségesen alkalmazva már erősen vitatott, mert sportolás közben a statikus és dinamikus terhelés keverten jelentkezik, így sportolás hatására kialakuló edzett szív morfológiai változása, geometriai mintázata sokkal bonyolultabb, mint az a leegyszerűsített Morganroth-hipotézisből következne (18, 27).

A strukturális változásokat összefoglalva elmondható, hogy rendszeres fizikai aktivitás hatására a szívtömeg nő, mely elsősorban a balkamra növekedésének köszönhető (28). Az edzés intenzitásától függően, akár 41-43%-kal is emelkedhet a balkamra tömege (29). Ezzel párhuzamosan a testtömegre vagy a testfelszínre vonatkoztatott bal kamrai tömeg jelentősen emelkedik, mely nem csak az abszolút

szívtömeg növekedés, hanem a rendszeres edzés hatására bekövetkező testtömeg csökkenés következménye is (25, 29). A bal kamra tömegnövekedésével párhuzamosan a bal kamra fala is szignifikánsan vastagabbá válik sportolóknál a nem edzettekkel összehasonlítva. Humán tanulmányok szerint ugyanakkor, a kimutatható és szignifikáns falvastagodás az edzett szív esetén mindig normál érték határon belül (<15 mm) marad (23). A létrejött balkamrai falvastagodás szimmetrikus és mind szisztolében, mind diasztolében kimutatható (30). Humán vizsgálatokban a falvastagodás mellett a balkamra végdiasztolés átmérőjének megnövekedett értékét találták sportolás hatására (31), míg a fiziológias szívizom-hipertrofia állatmodelljében a végszisztolés átmérő csökkenéséről illetve változatlan végdiasztolés térfogatról számoltak be (30). Az ellentmondás hátterében a különböző modell (humán vs. állat) és a sportolás típusa (kevert (vízilabdások, evezősök, kerékpárosok és triatlonisták) vs. úszás) állhat.

A fiziológias szívmegegyobbodás edzés hatására ugyanakkor nem csak a bal kamrát érinti, a jobb kamra térfogata, tömege és falvastagsága is nő; a pitvarok megegyobbodnak, térfogatuk nő, mellyel párhuzamosan az aorta kezdeti szakaszának érátmérőjének növekedését is leírták már (24, 32). Ugyanakkor az erre vonatkozó irodalmi adatok nem egyértelműek, így további vizsgálatokat igényelnek.

További morfológiai remodelláció, hogy gazdagabb lesz a koszorúér hálózat, hiszen a megegyobbodott szívizomtömeg vérellátási igényét fedezni kell (33). A koszorúér hálózat adaptációját mutatja, hogy rendszeres edzés hatására nő a miokardiális véráramlás és a transzport kapacitás; növekszik az erek mérete és száma (33). Nemcsak a megegyobbodott szívizommal arányosan nő a koszorúér ellátás, hanem nő az egy felület egységre eső erek száma is (34-36). Az angiogenezis folyamatában döntő tényező a kor, az edzés hatására bekövetkező kapilláris növekedés csak a fiatal állatok edzésével érhető el, idősebb állatokon már nem megfigyelhető (36).

3.1.2. Funkcionális változások

Az edzett szív edzettségi jelei funkcionális szempontból a jobb kontraktilitási és tágulékonysági képesség, valamint a gazdaságosabb anyagcsere (13).

A szív szisztolés és diasztolés funkcióját nehéz megfelelően és precízen jellemezni, mert az echokardiográfiás mérések eredményei elő- és utóterheléstől függenek. Mégis az echokardiográfia egyszerű mivolta és non-invazív jellege miatt igen elterjedt mérési

módszer a sportolók körében. Szívultrahangos vizsgálatok során a szisztolés funkciót a verőtérfogattal (SV), az ejekciós frakcióval (EF) és a frakcionális rövidüléssel (FS) jellemezhetjük. Ezen értékek jelentős emelkedést mutatnak a rendszeres sportolás hatására (20, 30, 31). Továbbá vizsgálhatjuk a bal kamrai falvastagságokat (AWT, PWT), balkamrai végátmérőket (LVEDD, LVESD) és végtérfogatokat (LVEDV és LVESV) diasztolésban és szisztolésban. Rendszeres edzés hatására a bal kamrai falvastagságok szignifikánsan emelkednek, a végszisztolés térfogat szignifikánsan csökken változatlan végdiasztolés térfogat mellett (20, 21). A diasztolés funkciót, azaz a relaxációs képességet az E/A hányadossal jellemezhetjük. A korai (E) és a késői (A) diasztolés telődés hányadosának növekedését figyelhetjük meg sportolók körében (37). Az életkor előrehaladtával az E/A arány csökken, mely csökkenés időskorban a rendszeres testmozgás hatására mérséklődik vagy elmarad (38).

A szívultrahangnál sokkal pontosabb eredményeket kaphatunk a nyomás-térfogat analízis segítségével, mellyel elő- és utóterheléstől független hemodinamikai paraméterekkel jellemezhetjük a szív in vivo szisztolés és diasztolés funkcióját, valamint mechanoenergetikai tulajdonságait (21). A módszer invazív jellege miatt csak állatkísérletes eredmények állnak rendelkezésre. Ilyen elő- és utóterheléstől független kontraktilitási paraméter az ESPVR (végszisztolés nyomás-térfogat összefüggés meredeksége), PRSW (a verőmunka – végdiasztolés térfogat összefüggés meredeksége) és dp/dt_{max} -EDV (balkamrai nyomás növekedés maximális sebessége és végdiasztolés térfogat összefüggés meredeksége), melyek az edzett szív állatmodelljében szignifikánsan emelkedtek tartós, intenzív úszó edzés hatására (21, 25, 39). A diasztolés funkció a nyomás-térfogat analízis segítségével szintén jól jellemezhető: mind az aktív relaxáció, mind a bal kamrai falmerevség jól mérhető (21). Az aktív relaxáció ATP-függő folyamat, mely első sorban a szarkoplazmatikus retikulum Ca^{2+} felvételének függvénye (20). A bal kamrai nyomáscsökkenés időkonstansa a τ , mely szignifikánsan csökken az edzett szív állatmodelljében (21). A diasztolés falmerevséget a miokardium intra- és extracelluláris összetevőinek változásai befolyásolják (mint pl. ödéma, fibrózis), és az EDPVR-értékkel (balkamrai végdiasztolés nyomás-térfogat összefüggés meredeksége) jellemezhetjük, a fiziológiás szívizom-hipertrófia esetén nem mutat szignifikáns eltérést a kontroll csoporthoz képest (20).

Egy új vizsgáló módszer, a speckle-tracking echokardiográfia áttörést jelenthet a szív vizsgáló módszerei között, mert a non-invazív módszer ellenére a nyomás-térfogató analízis módszeréhez hasonlóan pontos jellemzést adhat a szív funkciójáról, annak térbeli megoszlásáról (30, 40). A speckle tracking, vagy más néven, a kétdimenziós nem-Doppler strain echokardiográfia lényege, hogy egy speciális szoftver segítségével számos pontban egyszerre méri a miokardiális deformációt, ugyanis minden szívizomszövet egyedi echomintázattal (speckle pattern) rendelkezik (30). Ezen új módszer lehetőséget teremt arra, hogy a sportolás hatására létrejött változásokat részletesen jellemezzük, ne csak állatmodelleken, de élsportolóknál is.

3.1.3. Regulációs változások

Az edzett szív regulációs változása elsősorban a pulzusszámban nyilvánul meg. Rendszeres sportolás hatására nem csak a nyugalmi, hanem a terheléses pulzusszám is alacsonyabb a nem edzettekhez képest: rendszeres sportolást nem végzők körében a nyugalmi pulzusszám átlagosan 70-75/perc, míg a sportolóké mindössze 45-55/perc (41). A megváltozott pulzusszám háttérében a megváltozott vegetatív idegrendszeri működés áll – mely igyekszik a szervezetet gazdaságosabban működtetni – növekszik a paraszimpatikus aktivitás (míg a szimpatikus aktivitás csökken). Az alacsonyabb nyugalmi és terheléses pulzusszám hosszabb szív ciklust eredményez, ugyanakkor nem egységesen nő meg a szív ciklus hossza a szisztolé és a diasztolé alatt; szisztolé ideje nem változik, míg a diasztolé ideje nő. Ismerve a koszorúér keringés sajátosságát, hogy a bal kamra falában a szisztolé egy szakaszában az áramlás megszűnik és csak a diasztolé alatt lesz teljes intenzitású, látható, hogy az alacsonyabb pulzusszám hosszabb idejű koszorúér szöveti perfúziót jelent, mely segíti a kamrai izomzat jobb teljesítményét, regenerálódását és csökkenti a koszorúér-betegségek kialakulásának kockázatát (13).

3.1.4. Molekuláris változások

Az edzett szív morfológiai és funkcionális változásainak háttérében a szívizomszövetben végbemenő változások is felelősek. Szemben a patológiás szívizomhipertrófiával, ahol a kötőszövet (kollagén) halmozódik fel, addig az edzett szív esetén a szívmegegyesülést a kardiomiociták méretének és számának növekedése okozza. A

patológiás hipertrófia markerek, mint az ANP (pitvari natriuretikus peptid), α -MHC (α -miozin nehéz lánc) és β -MHC (β -miozin nehéz lánc) génexpressziója nem változik sportolás hatására. Szintén nem emelkedik a gyulladásos markerek expressziója (IL-1 β (interleukin-1 β), TNF- α (tumornekrózis-faktor- α) és TGF- β (transzformáló növekedési faktor- β)) és a mitokondriális funkcióval összefüggő markerek expressziója (PGC-1 α (peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma koaktivátor 1 α), NRF1 (nukleáris respirációs faktor-1), PPAR α (peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor- α), valamint a CytC (citokró-m-c)) sem mutat változást rendszeres edzés hatására (ventrikuláris súlyegységre számolva) (20). Ezzel szemben, a fiziológiás hipertófia esetén az inzulin/IGF-1/Akt (inzulin szerű növekedési faktor-1) a PI3K (foszfoinozitol-3-kináz), az AMP-aktivált protein-kináz (adenozin monofoszfát) és mTOR (emlős rapamycin-célpont) jelátviteli utak aktivációja mutatható ki (42-47).

3.2. Nemi különbségek az edzett szívben

Kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás tekintetében igen jelentős kockázat különbséget találunk fiatal, felnőtt férfiak és nők között: menopauza előtt a nők esetében alacsonyabb ezen betegségek bekövetkeztének a kockázata, mely kockázat különbség a menopauza után megszűnik. Ezen jelentős nemi különbség miatt nem meglepő, hogy a nemzetközi kutatások élvonalába mind fiziológiás (pl. edzett szív), mind patológiás állapotokban (pl. szívelégtelenség, cukorbetegség) keresik a nők és férfiak közötti különbségeket és ezek lehetséges magyarázatát.

Ezek tükrében nem meglepő, hogy az edzett szív kialakulásában is jelentős nemi különbségeket találunk. Ezen különbségek mind strukturális, funkcionális és molekuláris szinten is kimutathatók.

3.2.1. Strukturális különbségek

Ha az abszolút szív méreteket vizsgáljuk, akkor a férfiak/hímek jelentősen nagyobb értékekkel rendelkeznek a nőkkel/nőstényekkel összehasonlítva. Ez a nemi különbség nemcsak sportolók körében, hanem az átlag populációban is jelen van (48). A legtöbb emlős állat esetén a hímek nagyobb testméretekkel rendelkeznek (49, 50). Ugyanakkor, ha a testméretre vonatkoztatott szívtömegeket vizsgáljuk, akkor az eredmények már nem ennyire egyértelműek. Állatkísérletekben és emberben is leírták már, hogy a

nőstények/nők relatív szívtömege (valamint a falvastagság és kamra átmérők is) nagyobb a fiziológiás szívizom-hipertrófia esetében (39, 51-53). Ugyanakkor számos régebbi tanulmány szerint valamivel nagyobb bal kamra izomtömeg található férfiakban, mint nőkben edzés hatására (54, 55), mely nem csak abszolút, hanem a testtömegekre vonatkoztatott szívtömegekben is megjelenik (56).

3.2.2. Funkcionális különbségek

Az ejekciós frakció nőknél és férfiaknál is nő edzés hatására, de a növekedést a két nemnél eltérő adaptációs mechanizmus váltja ki: férfiak esetén változatlan végdiasztolés térfogat mellett csökken a végszisztolés térfogat, míg nőknél a végdiasztolés térfogat emelkedik (57). Az ejekciós frakció női sportolók körében nagyobb férfiakkal összehasonlítva (58).

3.2.3. Regulációs különbségek

Edzés hatására a nyugalmi és a terheléses pulzusszám is csökken. Ugyanakkor az átlag populációban és a sportolók körében is a nők magasabb pulzusszámmal rendelkeznek a férfiakkal összehasonlítva (59). Ezzel ellentétesen, a pulzus variabilitás a férfiak esetén magasabb mind az átlag populációban, mind pedig a sportolók körében (59).

3.2.4. Molekuláris különbségek

A 17- β -ösztradiol (E2) és receptorai, az ösztrogén receptor alfa (ER α) és béta (ER β) részt vesznek a fiziológiás és patológias szívizom-hipertrófia kialakulásában. Patológias szívizom megnagyobbodás állatmodellje esetén (az aorta transzverzális beszűkítésével) a szelektív ER α agonista (16 α -lakton-ösztradiol) gátolja a miokardiális hipertrófia és fibrózis kialakulását nőstény, ovariektomizált egerekben (60). Az ER β deléciója mindkét nemben fokozta a patológias szívizomhipertrófia mértékét, ugyanakkor a fibrózis csak nőstény egerek esetén fokozódott az ER β deléciója hatására, hím egyedekben ezzel ellentétesen csökkent a fibrózis mértéke (61). Hasonlóan a patológias szívizom-hipertrófiához, a fiziológiás szívmeagnagyobbodás esetén is az ösztrogén receptor béta játssza a fontosabb szerepet a szabályozásban. Annak ellenére, hogy a receptor deléciója mindkét nemben gátolta a szívizom-hipertrófia kialakulását edzés

hatására, az ER β csak nőstény állatokban fokozta a pro-hipertrofikus jelátviteli útvonalak aktiválódását, az oxidatív foszforilációt végző fehérjeláncok működését, míg ezek a változások hím állatokban hiányoztak (51).

További lényeges különbséget találunk a hímek és nőstények között az edzett szív szubsztrát felhasználásában. Edzés hatására nőstényekben növekszik a plazma szabad zsírsav (FFA) szintje, és ezzel párhuzamosan nő a kardiális FFA felvétel és csökken a kardiális glükóz felhasználás. Hímek esetén ugyanakkor rendszeres sportolás hatására nem növekszik a plazma FFA szintje és így nem csökken a kardiális glükóz felvétel sem (62, 63).

3.3. Az edzett szív állatmodelljei

A teljesítmény-élettani vizsgáló módszerek egy jelentős része jellegük és invazivitásuk miatt nem alkalmazhatók sportolókon. Továbbá egyes kérdések vizsgálata az alanyok élethosszig tartó utánkövetését igényelné, mely humán vizsgálatok esetén nehezebben megvalósítható. Ezen hátrányok és okok miatt van feltétlen helye a sportélettani kutatásokban az állatkísérletes modelleknek.

Mára számos állatkísérleti modellt dolgoztak ki noninvazív és invazív teljesítmény-élettani vizsgálatok céljára. A leggyakrabban használt rágcsáló (patkány vagy egér) modellek mellett, gyakran találkozunk kutya vagy sertés állatmodellekkel a sportolás hatásainak vizsgálatában (64-66).

Ahhoz, hogy a kísérleti állatmodellekből kapott eredményeket helyesen tudjuk értékelni, fontos szempont, hogy a különböző kísérletek megismételhetőek és összehasonlíthatóak legyenek; az állatok felhasználásának minden aspektusát pontosan meghatározzuk és standardizáljuk, beleértve az edzésformát (pl.: futópad, futókerék, úszás), az edzésprogram típusát (kényszerített vagy önkéntes testmozgás), az edzés alkalmak hosszát (rövid vagy hosszú edzésprogram) az edzésprogram időtartamát (edzés a kimerülésig vagy egy kiszabott időtartamig) illetve az edzések gyakoriságát. Továbbá, szintén meg kell határozni az állatok speciális elhelyezését, diétáját; valamint, ha az állatok teljesítményének fenntartásához kellemetlen ingereket alkalmaznak (pl.: alacsony intenzitású elektromos áramütés, sűrített levegő befűvése), az ingerek

erősségét és frekvenciáját is szükséges meghatározni és a kontrollok esetében álbeavatkozásokat alkalmazni (67).

A leggyakoribb kísérleti állatmodellek, a patkány és egérmodellek esetén használt edzésformák a futókerekes edzés, a futópados edzés és az úszás.

3.3.1. A futókerekes edzés

Futókerekes edzés során a kísérleti állat nincs kényszerítve az edzésre, „maga dönti el”, hogy mennyi testmozgást végez. Ez a fajta edzés modell, csak olyan állatok esetén alkalmazható, melyek belső késztetést éreznek a kerék használatára: sikeres például patkányok, egerek és hörcsögök esetében. Igen kedvelt kísérleti modell a hosszú távú edzés a kardiovaszkuláris rendszerre, az anyagcserére, a neuromuszkuláris és immunológiai rendszerre kifejtett hatásának vizsgálatára (68, 69). Előnye, hogy minimális beavatkozást igényel a megfigyelő részéről, valamint nincs szükség kellemetlen ingerek leadására. Hátránya, hogy az edzés mennyisége, mértéke nem egységes a különböző állatoknál. Sokszor bonyolult technika kell a mozgásmennyiség és annak napi eloszlásának jellemzésére (67).

3.3.2. A futópados edzés

Futópados edzés során az állat kényszerítve van a mozgásra. Emiatt kellemetlen stimulusokra (pl. áramütés) lehet szükség az állatok testmozgásra való motiválásához. Ezen állatmodell segítségével az akut és krónikus edzés hatásait is vizsgálhatjuk (70, 71).

A futópados edzés egyik legnagyobb előnye a futókerekes edzéssel vagy az úszással szemben, hogy az állat által végzett külső munka teljesítményét pontosan kiszámíthatjuk (72). A metabolikus ráta (oxigén felvétel és szén-dioxid termelés) meghatározásával szubmaximális és maximális terhelés is kialakítható, kiszámolható a hatékonyság és az akut terhelésre adott válasz az állat maximális aerob erejéhez viszonyítva. További előnye, hogy pontosan szabályozhatjuk az edzés intenzitását és időtartalmát is. Hátránya a kényszerített testmozgás illetve hogy a kísérleti berendezés drága (67).

3.3.3. Az úszó edzés

Sok szárazföldi állat rendelkezik az úzás veleszületett képességével, így az úzás, mint edzés modell, kiválóan alkalmazható egereknél és patkányoknál egyaránt. Hasonlóan a futópados edzéshez, kényszerített mozgásformának minősül. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy a patkányok és az egerek számára a víz fiziológiás közeg, tehát elvileg nem jelent additív stresszt az úztatásuk. Alkalmazható az állatok saját súlyával, de farokra rögzíthető súlyokkal is nehezíthetjük (73-76).

Előnyei között sorolhatjuk, hogy a futópados és futókerekes edzéshez képest a mozgás egységesebbnek tekinthető, valamint a szükséges felszerelés kevésbé költségigényes és összetett. Egyértelmű hátránya, hogy egyes állatok nem folyamatosan úsznak, hanem a víz alá is merülnek („búvárkodnak”), mely válasz menekülési vagy túlélési stratégiaként értelmezhető, melyet az állat alkalmaz. Ezért az ilyen típusú viselkedés megzavarhatja az eredmények értelmezését azáltal, hogy az ilyen magatartást folytató állatok szakaszos hipoxiát szenvednek el. Az ilyen zavaró tényezők minimalizálhatók a víz megfelelő mélységével, de ha a búvárkodási viselkedést így sem lehet kiküszöbölni, érdemes megfontolni ezen állatok kizárását a vizsgálatból (67).

Az úszó edzés nem csak az edzés akut és krónikus hatásainak vizsgálatára, hanem különböző pszichiátriai kutatásokban is előszeretettel használt modell (pl. depresszió modell) (77). Fontos hangsúlyozni, hogy krónikus úszó edzés során, amikor az állatok hozzá lettek szoktatva a hosszú időtartamú edzésprogramhoz, nem emelkedik meg az állatok kortizol szintje, ami az elszendvedett stressz alacsony szintjére utal és így biztosak lehetünk benne, hogy a létrejövő változásokat az edzés hozza létre (21).

3.4. A hirtelen szívhalál

Definíció szerint a hirtelen szívhalál egy olyan nem traumás, nem erőszakos, váratlan esemény, amely hirtelen szívmegállással jár. Gyakran edzés közben vagy közvetlenül utána következik be (78). Az esetek többségében korábban nem kimutatható, klinikai tüneteket nem okozó, de legalábbis a rutin vizsgálatok által föl nem fedett kongenitális szívbetegség áll a háttérben. Az esetek 1/3-ban kongenitális koronária anomália okozta szívizom-hipertrófiát találunk a hirtelen szívhalál háttérében (79). Érdekes módon férfiak esetén a leggyakoribb ok a hipertrófiás kardiomiopátia, négyszer gyakrabban fordul elő, mint nők esetén (36% (férfiak) vs. 11% (nők)). Ezzel szemben a

leggyakoribb okok nők esetén a kongenitális koronária anomália (17% (férfiak) vs. 33% (nők)), aritmogén jobb kamrai kardiomiopátia (4% (férfiak) vs. 13% (nők)) és a hosszú QT szindróma (1,5% (férfiak) vs. 7% (nők)) (80).

Mivel az esetek nagy részében patológiás szívizom-hipertrófiát találunk a hirtelen szívhalálban elhunyt sportolóknál, rendkívül fontos, hogy a fiziológiás szívizom-hipertrófiát – az edzett szívet – elkülönítsük a patológiás állapotoktól. A non-invazív vizsgálatok közül az echokardiográfiát használhatjuk a sportolók kardiális státuszának megítélésére, rendszeres után követésre. Ha felmerül bármilyen patológiás elváltozás gyanúja, akkor további képalkotó eljárásokra, mint például szív MRI vizsgálatra lehet szükség.

4. Az erek sport adaptációja

A vaszkuláris rendszer sport adaptációjáról jóval kevesebb ismeret áll rendelkezésünkre, mint az edzett szívről. Nem beszélhetünk egységes adaptációról az egész érhalozaton belül, lényeges különbségeket találunk az erek lokalizációja és az érátmérője függvényében (81). Ennek elsődleges oka, hogy azokban az erekben, melyek sportolás közben aktív munkát végző izmokban helyezkednek el, illetve azok vérellátásáért felelősek, más hemodinamikai erők hatnak, mint a többi érre. Más éradaptációt várunk egy periodikusan megnövekedett áramlású perifériás izombeli értől, egy zsigeri értől, melyben sporttevékenység alatt az áramlás csökken, vagy például a sportolás közben végig folyamatosan aktív munkát végző edzett szívben elhelyezkedő koszorúerektől.

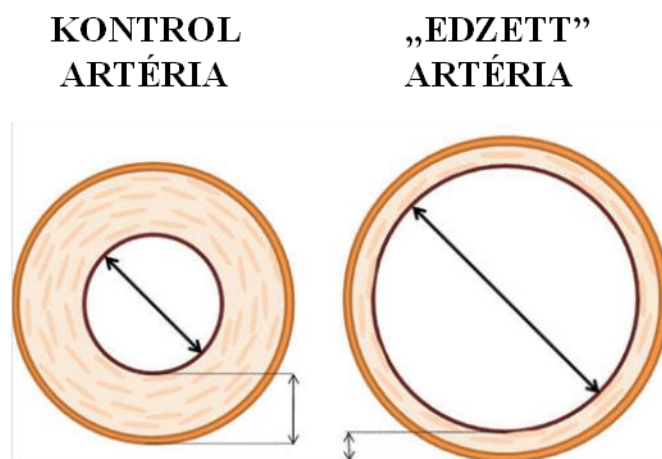
Az érrendszer sportadaptációját az edzés közbeni hemodinamikai változások hozzák létre, mint a vérnyomás és az endoteliális nyírófeszültség változásai. Ugyan tartós edzés hatására az átlagos artériás középnyomás nem változik, de edzés közben a szisztolés vérnyomás nő, a diasztolés vérnyomás nem változik, vagy csökken, azaz a pulzusnyomás nő. A pulzusnyomás hatására az erekben nő a falfeszülés, és mivel az artériás vérnyomás pulzáló jellegű, így ciklikus falfeszülés változást eredményez az erekben (81). A ciklikus falfeszülés és az ismétlődő nyírófeszültség emelkedés hatására emelkedik az endoteliális nitrogén-monoxid szintáz (eNOS) expressziója és az eNOS foszforilációja, aminek következtében emelkedik a nitrogén-monoxid (NO) függő vazodilatáció (82, 83).

4.1. Perifériás erek sportadaptációja

A perifériás ereket, mint pl. az a. brachialis vagy a. femoralis méretük és elhelyezkedésük miatt könnyebben vizsgálhatjuk, mint a koszorúereket. Ebből fakadóan humán vizsgálatok eredményei is jelentős számban rendelkezésünkre állnak (pl. áramlás mediálta vazodilatáció (FMD) vizsgálatok).

4.1.1. Strukturális változások

A krónikus edzés hatására létrejövő legfontosabb morfológiai változások a perifériás muszkulokután osztó-arteriák esetén az érátmérő növekedése és az érfal vékonyodása (1. ábra) (84).



1. ábra Perifériás erek strukturális adaptációja

A kontrol artériához képes edzés hatására az ér átmérője növekszik és az érfal vékonyodik. Fontos megemlíteni, hogy nyugalmi helyzetben nem mindig látható a megnagyobbodott érátmérő (84).

A perifériás erek esetén azon erek átmérője lesz nagyobb, melyek az aktív munkát végző izmot látják el: teniszjátékosok domináns karjának artéria szubkláviájának nagyobb az átmérője, mint a másik karjéé (81, 84).

4.1.2. Funkcionális változások

Érdekes módon, a perifériás erek strukturális adaptációjától eltérően a funkcionális adaptációval kapcsolatban egymásnak ellentmondó eredményeket találhatunk. Számos vizsgálatban az erek vaszkuláris reaktivitásának növekedéséről olvashatunk akut és tartós edzés hatására egyaránt (85, 86). Mind akut, mind krónikus edzés hatására az áramlás mediált dilatáció növekedéséről számolnak be a perifériás erekben (87, 88). Ezzel ellentétesen egyes kutatók az úgynevezett „atléta paradoxonról” számolnak be, mely szerint az endotél funkció a rendszeres sportolás elején javul, majd a strukturális adaptáció eredményeként az erek vaszkuláris funkciója visszatér a normál értékre, így tartós edzés hatására már nem látható különbség az edzett és kontroll erek vaszkuláris funkciója között (84). A krónikus edzés hatására létrejövő funkcionális változások

ellentmondásos eredményeinek háttérében állhat az artériák különböző típusa (brachiális artéria vs. femoralis artéria), az eltérő vizsgálati módszerek (FMD vizsgálatok vs. MRI-mérések) vagy a különböző típusú sportok (aerobik edzés vs. evezés).

4.1.3. Molekuláris változások

A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) kiemelt szerepet játszik a rendszeres edzéshez kapcsolódó angiogenezisben: a mechanikai, kémiai és transzkripciós mediátorok koordinációjáért a VEGF felelős (89). Korábbi vizsgálatok azt mutatják, hogy a VEGF mRNS azonnali növekedése következik be edzés hatására az érintett szövetekben (89). A VEGF növekedése szorosan összekapcsolódik a hipoxia-indukált faktor-1-alfa (HIF-1- α) működésével, az edzés közben a szöveti oxigén szint olyan mértékben csökken, ami már elegendő a HIF-1-alfa aktiválódásához, mely a VEGF aktiválódásához vezet (89).

Az edzés szívérrendszeri protektív hatásában kulcsszerepet játszik az endoteliális nitrogén-monoxid szintáz (eNOS). Genetikai deléciója (90) vagy farmakológiai gátlása (91) megszüntetni a karidoprotektív hatását. Rágcsálók szívében az eNOS 80%-ban a koronária endotéliumában helyezkednek (92).

A vaszkuláris mitokondriális respirációs kapacitás, valamint az antioxidáns hatás (szuperoxid-dizmutáz (SOD) szintje nő edzés hatására) növekszik az edzés hatására (93).

4.2. Koszorúerek sportadaptációja

Rendszeres sportolás hatására a szívizom megnagyobbodik. A megnövekedett szívizomtömegnek a vérellátási igénye nő, melyért a koszorúerek felelősek. Ez maga után vonja, hogy a koszorúereknek is feltétlen adaptálódnia kell a rendszeres edzés hatására megváltozott hemodinamikai helyzethez.

4.2.1. Strukturális változások

A nagyobb, kondukt erek átmérője növekszik, melyet humán boncolási eredmények is bizonyítanak (33, 94). Ugyanakkor a rezisztencia erek szintjén már egymásnak ellentmondó eredményeket találunk. Számos vizsgálatban, hasonlóan a perifériás

erekhez az érátmérő növekedéséről és az érfal vékonyodásáról olvashatunk (95, 96), míg mások falvastagodásról számolnak be, változatlan vagy csökkenő érátmérő mellett (97). Az ellentmondó eredmények hátterében a különböző állatmodellek és különböző mérettartományú erek állhatnak.

4.2.2. Funkcionális változások

A koronária erek funkcionális működésének megváltozását edzés hatására 2 nagy csoportra oszthatjuk: a vazodilatációs és kontrakciós képesség változásai.

Kutya és sertés kísérletekben az adenzin fokozta a koronária áramlást, amely azt mutatja hogy az edzés a koszorúér áramlás kapacitását növeli (95). Nem csak az endotél független relaxáció, hanem az endotél függő dilatáció (bradikinin és szerotonin hatására) javulását is leírták edzett sertésekben (81, 98, 99). Ezekkel az eredményekkel párhuzamosan edzett sertések koronária arterioláiban fokozódott az endoteliális NOS és SOD expressziója (100, 101). A nitroprusszid-nátrium - mely közvetlen a simaizmokokon keresztül okoz vazodilatációt - ezzel ellentétesen nem okozott relaxációs különbséget az edzett és kontroll sertések koronária artériái között (99), ami megerősíti, hogy az edzés a NO produkcióra van hatással (81). Humán vizsgálatok során a nitroglicerinnel vazodilatátor hatására a koronária artériák tágulási kapacitása fokozódott futókban, míg nyugalomban nem volt különbség az érátmérők között (84).

Nem csak a dilatációs, hanem a kontrakciós képesség is változik edzés hatására. Állatkísérletes kutatások során mind sertés, mind patkány koronária arteriolákon fokozott miogén tónust tapasztaltak (81, 99, 102). Továbbá az α -adrenoreceptor mediált vazokonstriktió nőtt a koronária erekben, valamint emelkedett a nyugalmi plazma noradrenalin koncentráció, mely célja a fokozott vazodilatációs kapacitás kompenzálása (84).

4.2.3. Molekuláris változások

A testmozgás okozta kardiomiocita növekedéshez kapcsolódó kapilláris-szám növekedésért az Akt fehérje aktivációja lehet felelős. A ciklikus nyírófeszültség növekedés aktiválja az Akt fehérjét, mely az angiopoetin-2 (Ang2) és a VEGF fehérjéket aktiválja, melyek nem csak az angiogenezisért felelősek, hanem aktívan részt vesznek a koszorúerek strukturális és funkcionális remodellációjának szabályozásában is rendszeres edzés hatására (89). Ugyanakkor az Akt jelátvitel jelentős szerepet játszik

a szív hipertrófiájában is, így az egyik összekapcsoló mechanizmus lehet a miociták növekedése révén kialakuló kapilláris növekedésben (89). A rendszeres testmozgás serkenti az angiogenezist mind a ciklikus nyírófeszültség növekedés/Akt tengelyen keresztül, mind a HIF-1- α helyi indukációján keresztül: ugyanis a kardiomiocita növekedés meghaladhatja a kapilláris növekedés mértékét, mely elméletileg enyhe hipoxiás állapotot válthat ki, mely aktiválja a HIF-1- α -t, mely további kapilláris-szám növekedéshez vezet (89).

A rendszeres edzés nem csak a VEGF-re, hanem a koronária erek eNOS aktivitására is hatással van. Szívelégtelenség esetén a krónikus edzés csökkentette a reaktív oxigén származékok koncentrációját és növelte a nitrogén-monoxid szenzitizációját és elérhetőségét (103). Edzés hatására megfigyelhető megnövekedett NO mediálta vazodilatáció egyik lehetséges magyarázata az lehet, hogy az eNOS gén expressziója is növekszik koronária arteriolákban (104). A NO biológiai aktivitás a szuperoxid-dizmutáz aktivációjától függ, mert gátolja a NO elbontásáért felelős szuperoxid anion kialakulását (105, 106). Edzés hatására a koszorúerekben a SOD1 aktivációja fokozódik, míg a SOD2 és kataláz protein szintekben nem található különbség (101).

4.3. Nemi különbségek az ér működésben

Jelentős nemi különbséget találhatunk a koronária erek biomechanikájában nőstény és hím patkányok között (107). Változatlan belső átmérő és megnagyobbodott falvastagság mellett a falfeszülés csökkent hím állatokban a nőstényekkel összehasonlítva intramurális koronária arteriolákon (107). Ezzel párhuzamosan, nőknél intrakoronáriális echokardiográfiás vizsgálatok során kisebb koronária artéria méretet, kisebb intima vastagságot találtak férfiakkal szemben (108, 109). Az elasztikus modulus kisebb, a disztenzibilitás nagyobb volt hím állatokban a nőstényekhez képest, ami arra utal, hogy a hím állatok koronária artériái rugalmasabbak a nőstényekhez képest (107). Ezzel szemben epikardiális ereken, az elasztikus modulus nőknél volt magasabb férfiakhoz képest (110).

Nem csak a biomechanikai működésben, hanem az erek funkciójában is nemi különbségeket lelhetünk fel. Az ösztrogén hatását, deplécióját majd pótlását intramurális koronária artériákon már vizsgálták korábban nőstény patkányokban (111). Ovariektómia hatására a spontán tónus nőtt az erekben, melyet az ösztrogén pótlás helyre állított. A hormon depléciónak a disztenzibilitást is csökkentette (111, 112). Az ösztrogén pótlás csökkentette a falfeszülést és az elasztikus moduluszt (111).

A tesztoszteron szintén hatással van az ér működésére (113, 114). Idős férfiaknál fokozta az endoteliális dilatációt (113). Koszorúér betegségben szenvedő férfiak esetén a tesztoszteron adása fiziológiás dózisban növelte a koronária érátmérőt és áramlást (114). Ugyanakkor a tesztoszteron hatását, deplécióját majd pótlását az ér biomechanikai tulajdonságaira korábban még nem vizsgálták. Munkacsoportunk a jövőben tervezi az intramurális koronária arteriolák ilyen jellegű vizsgálatát is.

4.4. Nemi különbségek az erek sportadaptációjában

Az erek sportadaptációjának nemi különbségeiről elsősorban funkcionális eredmények állnak rendelkezésre. Az erek működéséért az érfal endotél és simaizom sejtjei felelősek, melyek szabályozásáért a tesztoszteron és az ösztrogén is felelős (115).

A tesztoszteron férfiakban mind túl magas, mind túl alacsony dózisban káros hatással van az érműködésre. Magas dózisban rontja az endotél funkciót, növeli a valószínűségét az akut koronária eseményeknek. Túl alacsony dózisban fokozódik az agyvérzés és a koronária betegségek kockázata. Optimális tesztoszteron szint mellett koronária erekben fokozódik a NO-ra adott vazodilatátor válasz (115).

Az ösztrogén, az optimális tesztoszteron szinthez hasonlóan javítja az endoteliális funkciót nők esetén: az eNOS foszforilációja révén fokozza a NO termelést. Továbbá az ösztrogén szinergista kapcsolatban állhat a hosszú távú edzéssel: posztmenopauzában az ösztrogén adása mellett végzett testedzés hatására jobban javult az endotél funkció (FMD), mint ösztrogén nélkül (116).

Az edzés hatására kialakuló endotél függő és endotél független vazodilatáció nemi különbségeiről megoszlanak a vélemények: egyes kutató csoportok nem találtak különbséget, míg mások jelentős nemi különbségekről számolnak be (117, 118). Az endotél függő dilatációt tanulmányozó vizsgálatokban hosszú távú testedzés hatására a férfiakban javul az áramlás indukálta dilatáció, míg posztmenopauzás nőknél változatlan marad (119). Továbbá nem csak rendszeres testedzés hatására, hanem a sportolás akut hatásaként is jelentős nemi különbségeket találhatunk az FMD-ben. Azokban, akik nem sportolnak rendszeresen, akut fizikai terhelés hatására az FMD csökken, és ez a csökkenés nőknél nagyobb mértékű férfiakkal összehasonlítva.

III. CÉLKITŰZÉSEK

A kardiovaszkuláris morbiditásban és mortalitásban menopauza előtt jelentős nemi különbség található, a kockázat alacsonyabb a nők körében a férfiakhoz képest. Ennek hátterében egyértelműen az ösztrogén védő hatása szerepel. Szintén védő hatású a kardiovaszkuláris kockázat szempontjából a rendszeres sport. Hatására a kardiovaszkuláris rendszer adaptálódik a megterheléshez, intenzív és rendszeres edzés hatására a szív megnagyobbodik, ún. edzett szív jön létre. A megnagyobbodott szív értelemszerűen maga után vonja a koszorúér keringés megváltozását is, ugyanakkor erről az adaptációs folyamatról még keveset tudunk. Ha a férfiak és a nők között különbség van kardiovaszkuláris kockázat szempontjából (menopauza előtt), akkor felvetődik a kérdés, hogy felelhető-e nemi különbség az erek sporthoz való alkalmazkodásában. Ezért vizsgálataink során a fiziológias szívizom-hipertrofia kisállat modelljében a következő kérdésekre kerestük a választ:

- 1) Vannak-e nemi különbségek a fiatal, felnőtt hím és nőstény patkányok intramurális koronária rezisztencia artériák morfológiájában és működésében?
- 2) Változnak-e ezen tulajdonságok intenzív edzés hatására?
- 3) Vannak-e e tekintetben nemi különbségek?

IV. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

1. Felhasznált anyagok

Az anesztéziához Pentobarbitált (Euthasol, CEVA, Santé Animale, Liboume, Franciaország) alkalmaztunk. Az *in vitro* nyomás-angiométeres vizsgálatokhoz szükséges normál Krebs-Ringer (nKR) oldat összetétele mmol/literes koncentrációban: 119 NaCl, 4,7 KCl, 1,2 NaH₂PO₄, 1,17 MgSO₄, 24 NaHCO₃, 2,5 CaCl₂, 5,5 glükóz és 0,0345 EDTA. A kalciummentes Krebs oldat összetétele mmol/l-ben: 92 NaCl, 4,7 KCl, 1,18 NaH₂PO₄, 20 MgCl₂, 1,17 MgSO₄, 24 NaHCO₃, 5,5 glükóz, 2,0 EGTA és 0,025 EDTA. Az oldatok hőmérsékletét 37 °C-on tartottuk és 5% CO₂-t, 20% O₂-t és 75% N₂-t tartalmazó gáz keverékkel buborékolattuk a fiziológiás oxigenizáció elérésére és a 7,4-es pH érték stabilizálásához. Az oldatokhoz szükséges sókat a Reanal Laborvegyészeti Kft-től (Budapest, Magyarország), az U46619, adenzin, bradikinin acetát és az N⁰-nitro-L-arginin-metil-észter hidroklorid (L-NAME) a Sigma-Aldrich-től (Budapest, Magyarország) származtak.

2. Alkalmazott kísérleti állatok

A kutatásaink során felhasznált összes állatot a National Society for Medical Research által megfogalmazott „Laboratóriumi állatokkal való bánásmód alapelvei” és az Institute of Laboratory Animal Resources által kidolgozott, illetve a National Institutes of Health által publikált “Írányelvek a laboratóriumi állatok kezelésében és felhasználásában” (National Institutes of Health Publication No. 86-23, 1996) elveknek megfelelően tartottuk és kezeltük. Kísérleteinket az állatkísérletekért felelős Állatkísérleti Tudományos Etikai Tanács hivatalosan engedélyezte (engedélyszám: PEI/001/2374-4/2015/).

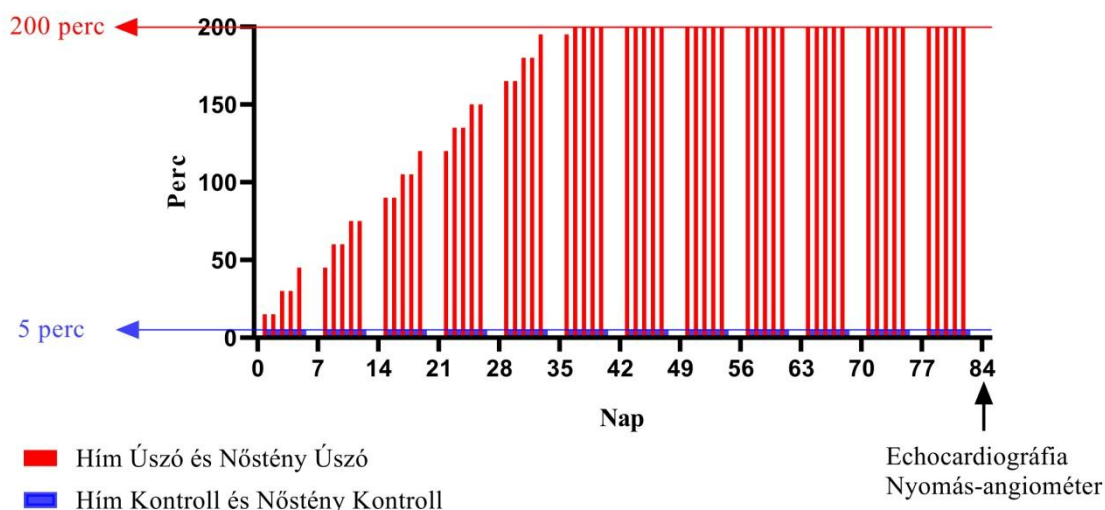
Vizsgálatainkat 12 hetes, fiatal felnőtt hím és nőstény Wistar patkányokon végeztük. Az állatokat állandó hőmérsékletű (22±2 °C) állatházban (Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Kísérleti Kutató Laboratórium állatháza), 12 óránként váltakozó világos-sötét ciklus mellett tartottuk. A patkányok részére ad libitum táp és ivóvíz állt rendelkezésre. Egy hetes akklimatizáció után, az állatokat 4

csoportba osztottuk: hím kontroll (HK, n=8), hím úszó (HÚ, n=8), nőstény kontroll (NK, n=8) és nőstény úszó (NÚ, n=8) csoport.

3. Az edzés indukált balkamra-hipertrófia kisállat modellje

Az úszó csoportokba tartozó állatok (HÚ és NÚ) tartós és intenzív úszóedzés-programban vettek részt, kompenzatórikus szívizom-hipertrófia fejlődése céljából (21). Az így létrejött szívizom megnagyobbodás fiziológiásnak tekinthető, mentes a kötőszövet felszaporodásától, az apoptózistól, valamint a sportolás befejezése után rövid időn belül visszafejlődik (25).

Az úszóedzés röviden ismertetve: az állatokat egy sima falú, 30-32 °C-os vízzel teli tartályba helyeztük. A tartályt 6 különálló rekeszre osztottuk, melyben a patkányok egyesével úsztak. A rekeszek méretei (20 x 25 cm-es felszíni terület, 45 cm-es mélység) biztosították, hogy az állatok ne tudjanak egymáshoz kapaszkodni és a falnak támaszkodni. Az úszóedzés első napján a patkányok 15 percet úsztak, a vízben töltött időt minden második napon 15 perccel emeltük, amíg el nem értük a maximális napi 200 perc úszási időt. A teljes edzés-program a hozzászoktatási periódussal együtt 12 hétig tartott, heti ötszöri edzéssel és 2 pihenőnappal (**2. ábra**), a 12 hetes periódus alatt a kontroll nőstény és hím állatok napi 5 percet töltöttek a vízben, szintén heti ötször. Az állatok testtömegét és állapotát rendszeresen ellenőriztük.



2. ábra Edzésprogram

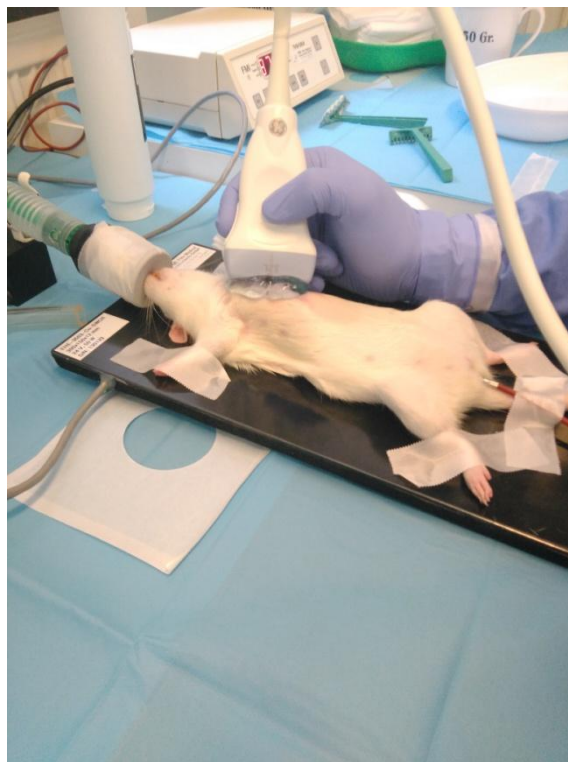
A fokozatos hozzászoktatási periódust követően (35 nap) az edzett hím és nőstény állatok 200 percet úsztak hetente ötször. A kontroll állatok heti ötször 5 percet töltöttek a vízben.

4. Echokardiográfia

Az edzésprogram befejezése után transztorakális szívultrahangos vizsgálatot végeztünk a korábban leírtak alapján (30). Isoflurán anesztéziát (1,5 % isoflurán 98,5 % oxigén) követően az állatok testhőmérsékletét egy fűthető műtőasztal segítségével állandó hőmérsékleten (37 °C) tartottuk (**1. kép**). Kétdimenziós hossz- és keresztmetszeti, valamint M-mód felvételeket készítettünk egy 13 MHz-es lineáris ultrahangfej (GE 12L-RS, GE, Healthcare, Horten, Norway) segítségével. A rögzített felvételeken egy képelemző szoftverrel (EchoPac, GE Healthcare, Horten, Norway) balkamrai (LV) elülső (AWT) és hátsó (PWT) falvastagságot szisztolében (index: s) és diasztolében (index: d), balkamrai végdiasztolés és végszisztolés átmérőket (LVEDD, illetve LVESD), valamint balkamrai végdiasztolés és végszisztolés térfogatot (LVEDV, illetve LVESV) mértünk.

Számított paraméterek:

- *Balkamrai szívizomtömeg (LV-mass) (g) =*
$$[[(\text{LVEDD} + \text{AWT}d + \text{PWT}d)^3 - \text{LVEDD}^3] * 1.04] * 0.8 + 0.14$$
- *Relatív szívtömeg (g/kg) = LV-mass/BW*
- *Frakcionális rövidülés (FS) (%) = (LVEDD - LVESD)/LVEDD * 100*
- *Pulzustérfogat (SV) (ml) = LVEDV - LVESV*
- *Perctérfogat (CO) (ml/min) = HR * SV*
- *Relatív pulzustérfogat (ml/kg) = SV/BW*
- *Ejekciós frakció (EF) (%) = (LVEDV - LVESV)/LVEDV * 100 (a Teicholz módszer alapján számítottuk (120)).*



1. kép Transztorakális szívultrahang vizsgálat isoflurán anesztéziában

5. Invazív vérnyomásmérés

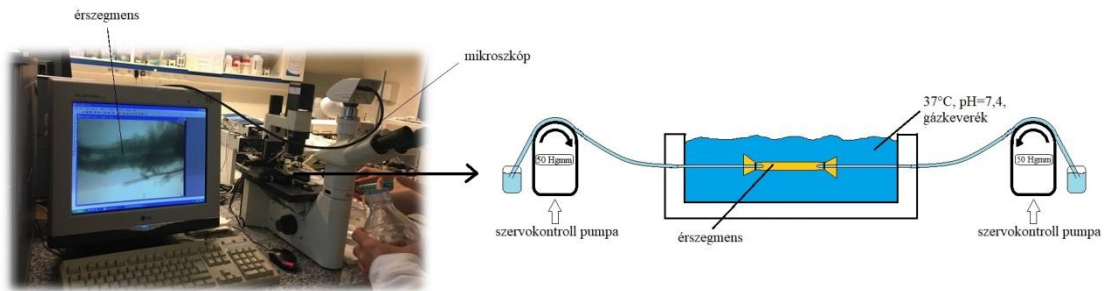
A 12 hét edzést követően pentobarbital altatásban (45 mg/testsúly kg, ip., Euthasol, CEVA, Santé Animale, Liboume, Franciaország) a jobb oldali karotis artériába helyezett kanülön keresztül mértük az állatok vérnyomását (Gold Pressure Head). Ezt követően a kanülön keresztül 150 ml hideg, oxigenizált Krebs oldattal perfundáltuk az ereket, hogy ne tartalmazzanak vért a nyomás-anigométeres vizsgálataink során. A mellkas megnyitása után a szívet eltávolítottuk, súlyát megmértük, majd hideg, oxigenizált Krebs oldatba helyeztük.

6. Rezisztencia koronária arteriolák vizsgálata

6.1. Preparátumok előkészítése

A koszorúerek biomechanikai és funkcionális tulajdonságait, ezek nemi különbségeit nyomás-angiométerrel (**3. ábra**) vizsgáltuk. Ehhez a hideg, oxigenizált Krebs oldatban elhelyezett szív bal leszálló koronária hálózatából intramurális rezisztencia koronária

artériolát (<200 μm külső átmérő) preparáltunk, mely csak korlátozott számban tartalmaz oldalágakat, melyeket lekötöttünk (121). A legalább 2 mm hosszú, izolált koronária szegmenst szervfürdőbe (Experimetria LTD, Budapest, Magyarország) helyeztük, az arteriola mindkét végét kanüláltuk, melyeket egy-egy szervkontrollos pumpa rendszerhez kapcsoltunk (Living System, Burlington, Vermont, US). A kanülok segítségével kb. 10-20%-kal megnyújtottuk az ereket az in vivo, kimetszéskor mért hosszukra az axiális nyúlás helyreállítása céljából. A szervfürdőben biztosítottuk az állandó, 37 °C-os hőmérsékletet, valamint az oxigenizációt és a 7,4-es pH-t az 5% CO₂, 20% O₂ és 75% N₂ gázkeverék buborékoltatásával, valamint a szervfürdőben folyamatos (2,8 ml/perc sebességgel) szuperfúziót biztosítottunk (a szervfürdő térfogata 12 ml volt). A mikrokanülokat meleg, oxigenizált Krebs oldattal töltöttük fel, és a szervkontrollos pumpák segítségével állandó 50 Hgmm-es intraluminális nyomást tartottunk fenn, valamint a kísérletek alatt a nyomást 0-150 Hgmm között tudtuk változtatni. Az általunk biztosított 50 Hgmm-es intraluminális nyomás a rezisztencia koronária erek átlagos artériás középnyomásának felel meg. Kísérleteink során nem volt áramlás az izolált koronária szakaszokban, a vazoaktív farmakonok hatását és a biomechanikai paramétereket állandó nyomásokon vagy emelkedő intraluminális nyomás emelkedés (0-150 Hgmm) mellett vizsgáltuk. Az üveg-aljú szervfürdőt egy inverz mikroszkóp tárgyasztalán (Leica, Wetzlar, Németország) helyeztük el, az érszegmensről egy nagy felbontású digitális kamera (DCM 130 E) segítségével folyamatosan képeket készítettünk, melyeket egy képelemző szoftver (ScopePhoto) segítségével elemeztünk. Az elkészült fotókon off-line külső és belső átmérőt mértünk pixelben, melyeket egy mikrométer etalon (Wild, Heelbrugg, Svájc) használatával mikrométer egységbe váltottuk át. Kutatásunk során egy állat szívéből egy izolált koronária szegmenst vizsgáltunk.



3. ábra Nyomás-angiométer

Sematikus ábra a nyomás-angiométer működéséről. Az izolált érszegmens egy állandó hőmérsékletet, oxigént és pH-t biztosító szervfűdőben helyezkedik el, melyet egy inverz mikroszkóp és kamera rendszeren keresztül monitoron jelenítünk meg. Az ér mindkét vége mikrokanülök segítségével szervokontroll pumpához van csatlakoztatva az állandó intraluminális nyomás biztosítása érdekében.

6.2. Vaszkuláris protokoll

Minden mérés 30 perc inkubációs idővel kezdődött 50 Hgmm-es nyomáson, mely idő alatt az oxigenizált és az érműködéshez szükséges ionokat tartalmazó normál Krebs-Ringer (nKR) oldatban az erek visszanyerték az in vitro nyugalmi, az ún. spontán vagy miogén tónusukat (122).

Az ekvilibráció után normál Krebs-Ringer oldatban nyomás-átmérő görbét vettünk fel 0 és 150 Hgmm intraluminális nyomás között, úgy hogy, két kondicionáló nyomás kör után (50-150-0-150-0 Hgmm) 10 Hgmm-enként emeltük a nyomást. A nyomás-átmérő görbék felvételét minél gyorsabban végeztük el (5 percen belül), hogy elkerüljük az ún. Bayliss hatást. Ezután az intraluminális nyomást visszaállítottuk 50 Hgmm-re és 10 perces nyugalmi ekvilibrálást követően a szuperfúziós folyadékot 10^{-8} mol/liter koncentrációjú bradikinin (BK) oldatra cseréltük 10 perc inkubációs időt hagyva. Majd a bradikinin koncentrációt 10^{-7} mol/liter, végül 10^{-6} mol/liter töménységűre növeltük, minden koncentráció szinten 10 perc inkubációs időt hagyunk, majd az érátmérőket rögzítettük. A bradikinin kimosása nélkül 10^{-5} mol/liter végkoncentrációban N^0 -nitro-L-arginin-metil-észtert (L-NAME), egy NO szintáz gátlót adtunk a szuperfúziós oldathoz, és 20 percig inkubáltuk 50 Hgmm-es intraluminális nyomáson, majd az átmérőket újból megmértük. A farmakonok kimosását követően, 10 perc inkubáció után nKR oldatban megmértük az erek spontán tónusát, majd a szuperfúziós folyadékot 10^{-6} mol/liter végkoncentrációjú adenzin (ADE) oldatra cseréltük. Szintén 10 perc inkubáció után mértük az adenzin dilatatív hatását. Kimosás után 10^{-7} mol/liter koncentrációjú tromboxán agonista, U46619 oldatban inkubáltuk az ereket 50 Hgmm-es nyomáson,

majd nyomás-átmérő görbét rögzítettünk. A kísérlet befejezéseként ismét nyomás-átmérő görbét rögzítettünk nKR oldatban a reprodukálhatóság érdekében. Végül kalciummentes Krebs-Ringer oldatban 20 perces inkubáció után ismét elvégeztük a nyomás-átmérő protokollt a maximálisan relaxált érátmérő, a passzív átmérő megállapításához.

6.3. Alkalmazott számítási képletek

6.3.1. Morfológiai, biomechanikai és elaszticitási paraméterek számítási képletei

- *Falvastagság (μm):*

$$h = r_{oCa-free} - r_{iCa-free}$$

Ahol h a falvastagság, $r_{oCa-free}$ és $r_{iCa-free}$ a kalciummentes közegben felvett passzív külső és belső sugár, azonos intraluminális nyomáson.

- *Falvastagság/lumen arány ($\mu\text{m}/\mu\text{m}$):*

$$Q = h / (2 * r_{iCa-free})$$

Ahol Q a falvastagság/lumen arány, h és $r_{iCa-free}$ a kalciummentes közegben mért passzív falvastagság és belső sugár, azonos intraluminális nyomáson.

- *Tangenciális falfeszülés (kPa):*

$$\sigma = (P_t * r_{iCa-free}) / h$$

A tangenciális falfeszülést a Laplace-Frank egyenlet alapján számítottuk, ahol σ a tangenciális falfeszülés, P_t a transzmurális nyomás (esetünkben az intraluminális nyomással egyezik meg), $r_{iCa-free}$ és h a kalciummentes közegben mért passzív belső sugár és falvastagság, azonos intraluminális nyomáson.

- *Inkrementális elasztikus modulus (kPa):*

$$E_{inc} = [(2r_{iCa-free}^2 * r_{oCa-free}) * \Delta P] / [(r_{oCa-free}^2 - r_{iCa-free}^2) * (r_{2oCa-free} - r_{1oCa-free})]$$

Az inkrementális elasztikus modulust a Cox formula alapján (123) számítottuk, ahol E_{inc} az inkrementális modulus, $r_{iCa-free}$ és $r_{oCa-free}$ a kalciummentes közegben felvett passzív belső és külső sugár (mindkettő az alacsonyabb nyomásértéken), ΔP a nyomáskülönbség (esetünkben 50 Hgmm = 6,65 kPa), $r_{2oCa-free}$ a kalciummentes közegben felvett külső sugár a magasabb nyomásértéken és $r_{1oCa-free}$ a kalciummentes közegben felvett külső sugár az alacsonyabb nyomásértéken.

- A sugár és falvastagság adatokat minden esetben μm -ben adtuk meg.

6.3.2. Funkcionális paraméterek számítási képletei

-
$$\text{Spontán tónus (\%)} = (r_{oCa-free} - r_{onKR}) / r_{oCa-free} * 100$$

Spontán tónus vagy miogén tónus az erek beidegzés és vazóaktív farmakonok hatása nélküli nyugalmi tónusát jelenti, melyet a megfelelő hőmérsékletű, oxigenizált és megfelelő ionokat tartalmazó normál Krebs-Ringer oldatban mérhetünk. Értékét a kalciummentes Krebs-Ringer oldatban mérhető passzív sugárra normalizálva adtuk meg, $r_{oCa-free}$ a kalciummentes közegben mért passzív külső sugár, r_{onKR} a normál Krebs-Ringer oldatban felvett külső sugár, azonos intraluminális nyomáson.

-
$$\text{Bradikinin relaxáció (\%)} = (r_{oBK} - r_{onKR}) / r_{onKR} * 100$$

A bradikinin hatását a normál Krebs-Ringer oldatban mérhető sugárra normalizálva adtuk meg, r_{oBK} 10^{-8} , 10^{-7} és 10^{-6} mol/liter töménységű bradikinin oldatban, r_{onKR} normál Krebs-Ringer oldatban mért külső sugár, 50 Hgmm-es nyomáson.

-
$$\text{L-NAME hatás (\%)} = (r_{oBK} - r_{oL-NAME}) / r_{onKR} * 100$$

Az L-NAME hatására a relaxáció blokkolását a normál Krebs-Ringer oldatban mérhető sugárra normalizálva adtuk meg, r_{oBK} 10^{-6} mol/liter töménységű bradikinin oldatban, $r_{oL-NAME}$ 10^{-5} mol/liter töménységű L-NAME oldatban és r_{onKR} normál Krebs-Ringer oldatban mért külső sugár, 50 Hgmm-es nyomáson.

-
$$\text{Adenozin relaxáció (\%)} = (r_{oADE} - r_{onKR}) / r_{onKR} * 100$$

Az adenozin hatását a normál Krebs-Ringer oldatban mérhető sugárra normalizálva adtuk meg, r_{oADE} 10^{-6} mol/liter töménységű adenozin oldatban, r_{onKR} normál Krebs-Ringer oldatban mért külső sugár, 50 Hgmm-es nyomáson.

-
$$\text{U46619 kontrakció (\%)} = (r_{onKR} - r_{oU46619}) / r_{onKR} * 100$$

A tromboxán hatását a normál Krebs-ringer oldatban mérhető sugárra normalizálva adtuk meg, r_{onKR} normál Krebs-Ringer oldatban mért külső sugár, $r_{oU46619}$ 10^{-7} mol/liter töménységű tromboxán agonista jelenlétében mért külső sugár, azonos intraluminális nyomáson.

6.4. Rezisztencia koronária arteriolák szövettani vizsgálata

A nyomás-angiométeres vizsgálataink végén, az izolált koronária szegmenseket és az egész szíveket 4%-os formalin oldatba helyeztük. Az erek szövettani feldolgozására és festésére a Semmelweis Egyetem Anatómiai Intézetében került sor. A feldolgozás során a szegmenseket dehidráltuk, majd paraffinba ágyasztuk. Az így képzett blokkokat 5 µm vékonyságú szeletekre metszettük manuális mikrotommal, majd rezorcin-fuchsin (RF) festést alkalmaztunk. Az érfal rostösszetételének változását, a lamina elastika interna elhelyezkedését és morfológiáját kvantitatív kolorimetriás technikával vizsgáltuk (124): a zöld színt a rezorcin festék magenta színe elnyeli, így a zöld szín intenzitásának a legalacsonyabb értéke a lamina elastika interna legdenzebb részének felel meg. Továbbá az RF festett metszeteken vizsgáltuk a nem kontraktilis rostok sűrűségét az ImageJ szoftver (NIH, Bethesda, MA, USA) segítségével. A mérésekhez a metszeteket digitalizáltuk (Zeiss Axiometer, digitális mikroszkóp, 20-szoros objektív: pixel méret = 0,27 µm), majd a 0-255 tartományú RGB képeken off-line, a Leica QWin szoftver segítségével mértük a zöld szín intenzitását az érfalra sugárirányban haladva (endotéliától az adventícia irányába). Csoportonként 4 db izolált koronária szegmens szövettani kiértékelése történt meg. A szívek szövettani feldolgozására a Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézetében és a Semmelweis Egyetem Élettani Intézetében került sor. Dehidráció és paraffinba ágyazást követően 5 µm vékonyságú metszeteket készítettünk, melyeken vizsgáltuk a kollagén (picrosirius (PS) festés) és simaizom (simaizom-aktin (SMA) festés) mennyiségét az ImageJ szoftver segítségével. A szív metszetek esetén kizárólag a 100-400 µm átmérőjű erek kerültek kiértékelésre.

6.5. Rezisztencia koronária arteriolák immunhisztokémiai vizsgálata

Az immunhisztokémiai festésekhez a paraffinba ágyazott rezisztencia koronária arteriolákon az antigén feltárást követően TxA₂ receptor elleni poliklonális nyúl anti-TxA₂ receptor antitestet (1:50-es hígítás, 4 °C-on egy éjszakán át, pozitív kontroll: patkány vese, MBS2032166, MyBioSource, San Diego, CA, USA) alkalmaztunk. Másodlagos antitestként HRP-konjugált poliklonális anti-nyúl IgG antitestet használtunk (30 perc, MP-7401-15/MP-7402-15, Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA). A speciális festődést fekete színű nikkel-kobaltot tartalmazó diaminobenzidinnel (6 perc, szobahőmérséklet, SK-4100, Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA)

tettük láthatóvá (a hemotoxin festés ellenfestésként szolgált (H-3404, Vector Laboratories, 10 másodperc). A teljes szöveti terület arányában (%) adtuk meg a pozitívan festődött területeket. A mérést ImageJ szoftverrel végeztük.

7. Statisztika

Adatainkat Microsoft Excel adattáblázatban rögzítettük. A statisztikai elemzést az SPSS Sigma Stat szoftverrel végeztük. Ábráink elkészítéséhez GraphPad Prism 8.0 szoftvert használtuk. Eredményeink normalitását Shapiro-Wilks teszttel ellenőriztük, nem normál eloszlás esetén logaritmus transzformációt alkalmaztunk. Adatainkat $\text{átlag} \pm \text{SEM}$ formában tüntettük fel. A diszkrét paramétereknél és a nyomás-görbék esetén is (azonos nyomás értékeken) kétutas ANOVA-t alkalmaztunk, ahol az egyik faktor a hím vagy nőstény, a másik faktor az edzés megléte vagy hiánya volt. Poszt-hoc tesztként Tukey féle poszt-hoc tesztet alkalmaztunk. Szignifikáns eltérésnek minden esetben a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

V. EREDMÉNYEK

1. Testtömeg és szívtömeg

1.1. Edzés független nemi különbségek - testtömeg és szívtömeg

A kontroll nőstény állatok abszolút testtömege szignifikánsan kisebb volt a kontroll hím állatokhoz képest a kísérlet kezdetén és végén egyaránt (**1. táblázat**). Az állatok testtömege a 12 hét alatt folyamatosan nőtt, a kontroll nőstények testtömeg gyarapodása (*testtömeg gyarapodás (%) = (végső testtömeg - kezdeti testtömeg / kezdeti testtömeg) * 100*) szignifikánsan kisebb volt a kontroll hím állatokéhoz képest a 12. hét végére (**4. ábra**).

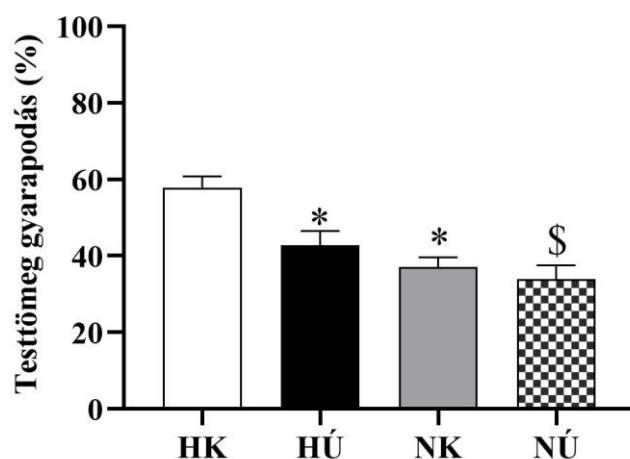
1.2. Edzés indukált változások - testtömeg és szívtömeg

Az abszolút testtömeg a 12 hetes edzés végére szignifikánsan kisebb volt a hím úszó csoportban a hím kontroll csoporthoz képest. Az úszó nőstények abszolút testtömege nem különbözött szignifikánsan a kontroll nőstények testtömegéhez képest (**1. Táblázat**). Ugyanakkor, ha az abszolút testtömegek helyett a testtömeg gyarapodást vizsgáltuk, ad libitum táplálás ellenére az edzés szignifikánsan csökkentette a testtömeg gyarapodást a hím és nőstény úszó állatokban egyaránt (**4. Ábra**). A csökkent testsúlygyarapodással ellentétesen, a 12 hetes úzás hatására a testsúlyra normalizált posztmortem mért szívtömeg szignifikánsan nőtt mindkét edzett csoportban a kontroll csoportokhoz képest (**1. Táblázat**).

1.3. Nemi különbségek az edzés indukált adaptációban - testtömeg és szívtömeg

A kontroll csoporthoz hasonlóan az úszó nőstény állatok abszolút testtömege is szignifikánsan kisebb volt az úszó hím állatokhoz képest a kísérlet kezdetén és végén egyaránt (**1. Táblázat**). Az úszó csoportok testtömeg gyarapodásában nem találtunk nemi különbséget (**4. Ábra**). A posztmortem mért szív súly a testsúlyra normalizálva az úszó nőstényekben szignifikánsan nagyobb volt az úszó hím patkányokhoz képest (**1. Táblázat**).

1. TÁBLÁZAT. Testtömeg és relatív szívtömeg adatok				
	Hím Kontroll	Hím Úszó	Nőstény Kontroll	Nőstény Úszó
Kezdeti testtömeg (g)	335 ± 9	331 ± 5	211 ± 2*	216 ± 3 ^{\$}
Végső testtömeg (g)	512 ± 15	427 ± 6*	287 ± 5*	272 ± 3 ^{\$}
Szívűtömeg/végső testtömeg (g/kg)	3,35 ± 0,08	3,92 ± 0,05*	3,59 ± 0,13	4,84 ± 0,14 [#] ^{\$}
Kétutas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt. Az értékeket átlag ± SEM formában tüntettük fel. *p < 0,05 vs. HK; #p < 0,05 vs. NK \$p < 0,05 vs. HÚ				



4. ábra Nemi különbségek és edzés indukált változások a testtömeg gyarapodásban

A kontroll és úszó nőstény állatok testtömeg gyarapodása szignifikánsan kisebb a kontroll hím állatokhoz képest. Úszás hatására a testtömeg gyarapodás szignifikánsan csökkent a kontroll állatokhoz képest hímeknél. Kétutas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt. Az értékeket átlag ± SEM formában tüntettük fel.

*p < 0,05 vs. HK; \$p < 0,05 vs. HÚ. HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8); NK: nőstény kontroll (n=8) és NÚ: nőstény úszó (n=8).

2. Szív morfológia és funkció

2.1. Edzés független nemi különbségek – szív morfológia és funkció

Echokardiográfiás vizsgálataink során azt találtuk, hogy a kontroll nőstény állatokban az abszolút balkamrai méretek szignifikánsan kisebbek voltak a kontroll hímekhez képest: a balkamra elülső és hátsó falvastagsága (AWT és PWT), a balkamra

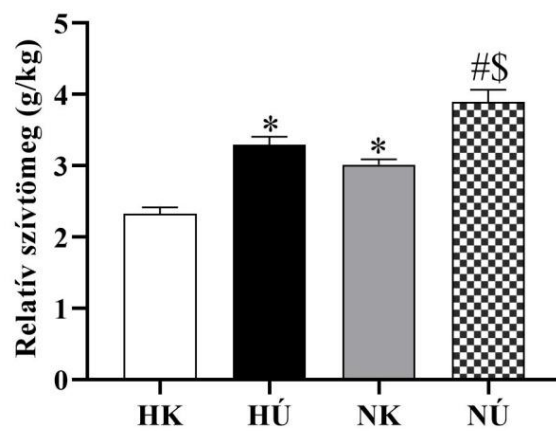
végdiasztolés és végszisztolés átmérői (LVEDD és LVESD), a balkamrai végdiasztolés és végszisztolés térfogatok (LVEDV és LVESV), valamint perctérfogat (CO) és a pulzustérfogat (SV) **(2. táblázat)**. Ezzel ellentétesen, a testsúlyra normalizált relatív szívtömeg és relatív pulzustérfogat szignifikánsan nagyobb volt kontroll nőstényekben a kontroll hím csoportokhoz képest **(5. ábra és 2. táblázat)**.

2.2. Edzés indukált változások – szív morfológia és funkció

Úszás hatására a balkamra elülső és hátsó fala (AWT és PWT) szignifikánsan nőtt az edzett csoportokban. Változatlan végdiasztolés térfogat mellett (LVEDV) a végszisztolés térfogat (LVESV) szignifikánsan csökkent az úszó állatokban **(2. táblázat)**. A testsúlyra normalizált relatív szívtömeg és relatív pulzustérfogat, valamint a frakcionális rövidülés és ejekciós frakció szignifikánsan nőtt az edzett nőstény és hím állatokban **(5. és 6. ábra, 2. táblázat)**. A megnagyobbodott szív ellenére a vérnyomás nem emelkedett meg úszó állatainkban **(2. táblázat)**.

2.3. Nemi különbségek az edzés indukált adaptációban – szív morfológia és funkció

A kontroll csoportokhoz hasonlóan az úszó nőstény patkányokban az abszolút balkamrai méretek és a perctérfogat és pulzus térfogat szignifikánsan kisebbek voltak az úszó hímekhez képest **(2. táblázat)**. A testsúlyra normalizált szívtömeg és pulzustérfogat az úszó nőstényekben nőtt meg szignifikánsan az edzett hím állatokhoz képest **(5. ábra és 2. táblázat)**. A frakcionális rövidülésben és ejekciós frakcióban nem találtunk nemi különbséget **(6. ábra)**.



5. ábra Nemi különbségek és edzés indukált változások a szív morfológiájában

A kontroll és úszó nőstény állatok testsúlyra normalizált bal kamrai szívtömege szignifikánsan nagyobb volt a kontroll és úszó hím állatokhoz képest. A 12 hetes úszás hatására az edzett állatoknak edzett szíve fejlődött ki, szignifikánsan nőtt a relatív szívtömeg a kontroll állatokhoz képest. Kétutas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt.

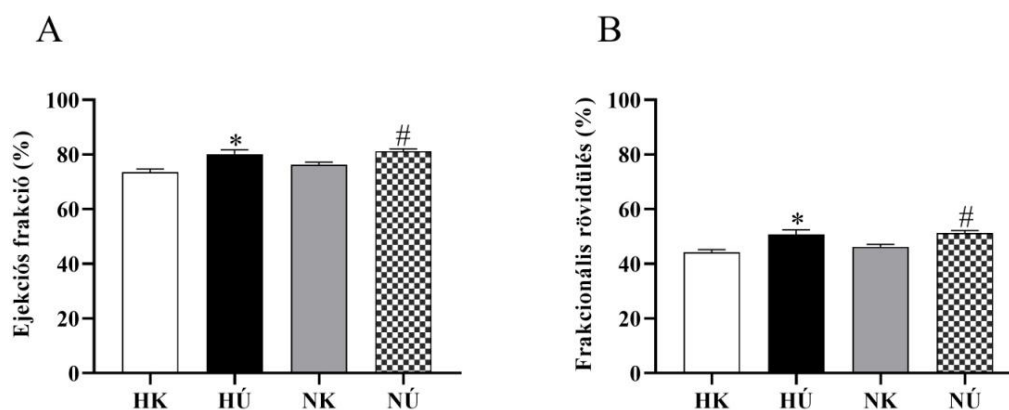
Az értékeket átlag \pm SEM formában tüntettük fel. * $p < 0,05$ vs. HK; # $p < 0,05$ vs. NK \$ $p < 0,05$ vs. HÚ. HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8); NK: nőstény kontroll (n=8) és NÚ: nőstény úszó (n=8).

2. TÁBLÁZAT. Szívultrahang-adatok és vérnyomás értékek

	Hím Kontroll	Hím Úszó	Nőstény Kontroll	Nőstény Úszó
AWTd (mm)	2,03 ± 0,04	2,42 ± 0,05*	1,88 ± 0,04*	2,15 ± 0,05[#]\$
AWTs (mm)	3,20 ± 0,08	3,88 ± 0,09*	3,03 ± 0,08	3,50 ± 0,10[#]\$
PWTD (mm)	1,93 ± 0,06	2,05 ± 0,06	1,79 ± 0,06	2,01 ± 0,03[#]
PWTs (mm)	3,01 ± 0,12	3,53 ± 0,12*	2,77 ± 0,05	3,19 ± 0,10[#]\$
LVEDV (µl)	338 ± 8	320 ± 10	248 ± 9*	253 ± 9^{\$}
LVESV (µl)	89 ± 5	64 ± 6*	60 ± 4*	46 ± 3[#]\$
SV (µl)	248 ± 6	256 ± 6	189 ± 7*	206 ± 7^{\$}
Pulzustérfogat (1/min)	325 ± 9	313 ± 14	345 ± 12	310 ± 6[#]
SV index (µl/g)	0,47 ± 0,02	0,60 ± 0,02*	0,64 ± 0,02*	0,74 ± 0,03[#]\$
CO (ml/min)	80,52 ± 2,42	79,85 ± 3,44	65,04 ± 2,91*	64,1 ± 2,48^{\$}
MAP (Hgmm)	117 ± 8	130 ± 5	125 ± 5	125 ± 2

Kétutas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt. Az értékeket átlag ± SEM formában tüntettük fel. Bal kamrai anterior (AWT) és poszterior (PWT) falvastagság-értékek végdiasztolében (index:d) és végszisztolében (index: s); balkamrai végdiasztolés (LVEDV) és végszisztolés (LVESV) térfogatok; pulzustérfogat (SV); relatív pulzustérfogat (SV-index); perctérfogat (CO); artériás középnyomás (MAP).

* p < 0,05 vs. HK; # p < 0,05 vs. NK \$ p < 0,05 vs. HÚ



6. ábra Edzés indukált változások a szív funkciójában

A 12 hetes edzés hatására a megnagyobbodott szív funkciója (ejekciós frakció és frakcionális rövidülés) szignifikánsan javult az edzett állatokban a kontroll állatokhoz képest. Kétutas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt. Az értékeket átlag \pm SEM formában tüntettük fel. * $p < 0,05$ vs. HK; # $p < 0,05$ vs. NK. HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8); NK: nőtény kontroll (n=8) és NÚ: nőtény úszó (n=8).

3. Intramurális koronária erek morfológiája és biomechanikai működése

3.1. Edzés független nemi különbségek – intramurális koronária erek morfológiája és biomechanikai működése

A koronária hálózatban igen nagy az egyéni variancia, így nem lehet anatómiailag azonos érszakaszokat vizsgálni, ezért standardizálásként azonos mérettartományú ereket vizsgáltunk. Az erek teljesen relaxált, kalciummentes oldatban mért külső átmérője nem különbözött szignifikánsan a 4 csoportban (**3. táblázat**). A koronária erek belső átmérőjében és falvastagság/lumen arányban nem találtunk nemi különbséget a kontroll csoportokban (**7. ábra**).

Szintén teljesen relaxált állapotban, kalciummentes Krebs-Ringer oldatban, fiziológiás, 50 Hgmm-es nyomáson a tangenciális falfeszülés a kontroll nőtény állatokban szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll hím patkányokhoz képest (**8. ábra**). Nagy nyomásokon nem volt különbség a tangenciális falfeszülésben a csoportok között (**3. táblázat**).

3.2. Edzés indukált változások – intramurális koronária erek morfológiája és biomechanikai működése

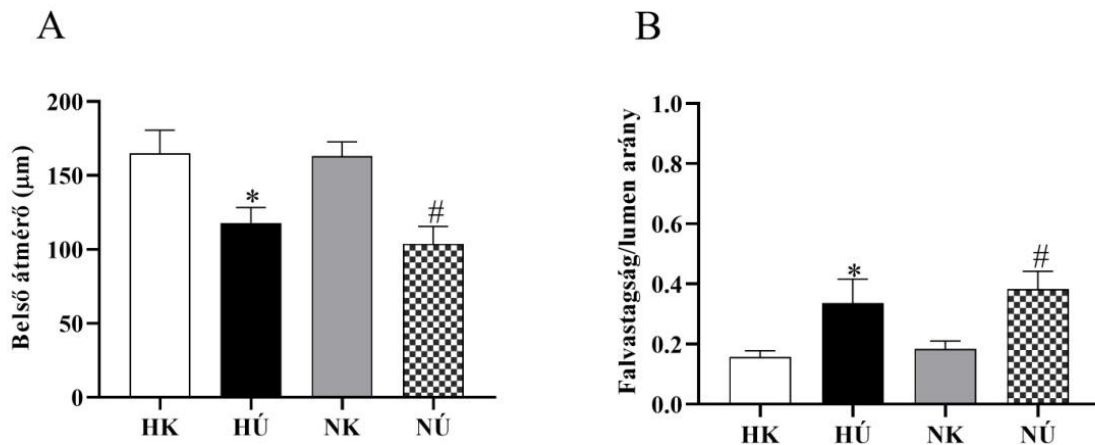
A külső átmérő változatlansága mellett (**3. táblázat**), edzés hatására a belső átmérő szignifikánsan csökkent és a falvastagság/lumen arány szignifikánsan nőtt mindkét nemben (**7. ábra**). A tangenciális falfeszülés 50 Hgmm-en szignifikánsan csökkent az úszó hímekben a kontroll csoporthoz képest, elérve a nőstények alacsony értékét (**8. ábra**). Nagy nyomásokon (100 és 150 Hgmm-en) nem találtunk különbséget a tangenciális falfeszülésben (**3. táblázat**).

3.3. Nemi különbségek az edzés indukált adaptációban – intramurális koronária erek morfológiája és biomechanikai működése

A rezisztencia erek morfológiája és tangenciális falfeszülése tekintetében nem találtunk nemi különbséget az edzés indukálta válaszokban (**7. és 8. ábra és 3. táblázat**).

3. TÁBLÁZAT. Rezisztencia erek morfológiai és biomechanikai paraméteri				
	Hím Kontroll	Hím Úszó	Nőstény Kontroll	Nőstény Úszó
Külső átmérő (µm)	203 ± 13	204 ± 13	208 ± 13	191 ± 11
Tangenciális falfeszülés 100 Hgmm-en (kPa)	45,6 ± 6	33,7 ± 6	29,2 ± 3	29,6 ± 5
Tangenciális falfeszülés 150 Hgmm-en (kPa)	75,1 ± 11	52,5 ± 10	46,7 ± 6	42,2 ± 9

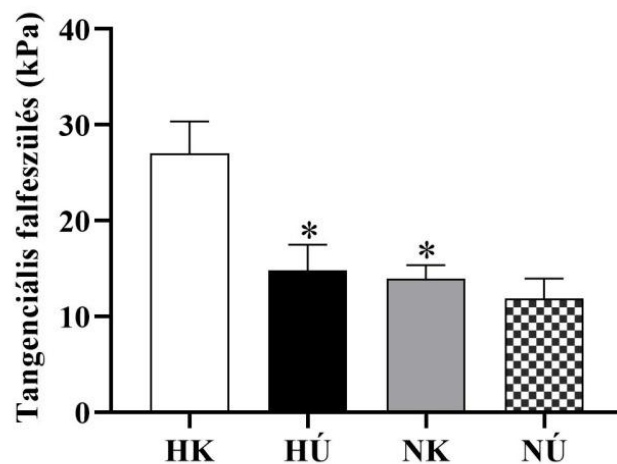
Kétutas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt, n.s. Az értékeket átlag ± SEM formában tüntettük fel. A mérések teljesen relaxált állapotban, kalciummentes Krebs-Ringer oldatban történtek.



7. ábra Edzés indukált változások a koronária erek morfológiájában

A 12 hetes edzés hatására a belső átmérő csökkent, a falvastagság/lumen arány nőtt a nőstény és hím állatainkban. Kétutas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt. Az értékeket átlag \pm SEM formában tüntettük fel.

* $p < 0,05$ vs. HK; # $p < 0,05$ vs. NK. HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8); NK: nőstény kontroll (n=8) és NÚ: nőstény úszó (n=8).



8. ábra Nemi különbségek és edzés indukált változások a koronária erek biomechanikájában

A tangenciális falfeszülés 50 Hgmm-es nyomáson kontroll nőstényekben szignifikánsan kisebb volt a kontroll hímekhez képest. Az edzés hatására az úszó hímekben szignifikánsan csökkent a kontroll hímekkel összehasonlítva, elérve a nőstények alacsonyabb értékét. Kétutas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt. Az értékeket átlag \pm SEM formában tüntettük fel. * $p < 0,05$ vs. HK. HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8); NK: nőstény kontroll (n=8) és NÚ: nőstény úszó (n=8).

4. Rezisztencia erek elasztikus és nem kontraktilis tulajdonságai, simaizom és kollagén tartalma és a lamina elasztika interna morfológiája

4.1. Edzés független nemi különbségek – rezisztencia erek elasztikus és nem kontraktilis tulajdonságai, simaizom és kollagén tartalma és a lamina elasztika interna morfológiája

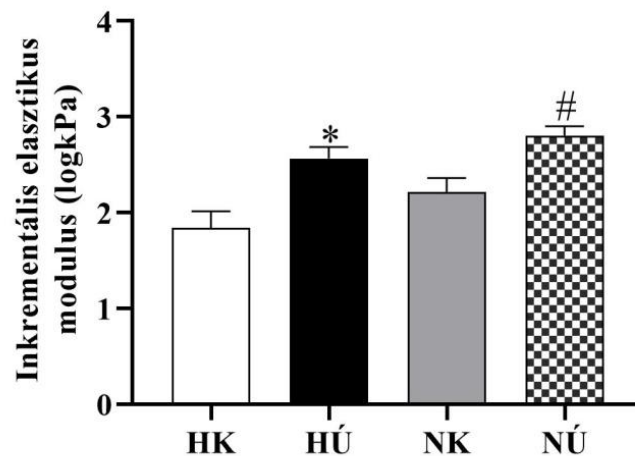
Teljesen relaxált állapotban vizsgáltuk az erek rugalmasságát jellemző paramétert, az inkrementális elasztikus modulust, a kontroll csoportok között nem találtunk nemi különbséget (**9. ábra**). A rugalmasságot a kollagén és elasztin aránya határozza meg, jelen vizsgálatunkban rezorcin-fuchsin festést alkalmaztunk a lamina elasztika interna vizsgálata céljából (**10. ábra**). A kontroll csoportok között nem találtunk nemi különbséget a lamina elasztika interna morfológiájában (**11. ábra**). Továbbá a nem kontraktilis rostok optikai denzitásának vizsgálata során a rost sűrűség szignifikánsan alacsonyabb volt nőstény kontroll és úszó állatokban a hím kontroll állatokhoz képest (**12. ábra**). Nem találtunk különbséget a rezisztencia erek kollagén (PS festés) és simaizom (SMA festés) mennyiségében a kontroll csoportok között (**13. ábra**).

4.2. Edzés indukált változások – rezisztencia erek elasztikus és nem kontraktilis tulajdonságai, simaizom és kollagén tartalma és a lamina elasztika interna morfológiája

A tartós edzés hatására az inkrementális elasztikus modulus szignifikánsan nőtt az edzett nőstényekben és hímekben egyaránt az alacsony nyomástartományban (**9. ábra**). A megváltozott rugalmasság okának a feltárásához rezorcin festést alkalmaztunk és kolorimetriás technika segítségével vizsgáltuk a lamina elasztika interna morfológiáját (**10. ábra**). Edzés hatására az úszó nőstényekben az endotéltől mért távolság szignifikánsan megnőtt a kontroll nőstényekhez képest (**11. ábra**). A lamina elasztika interna szignifikánsan szélesebb lett az úszó hímeknél a kontroll hímekhez képest (**11. ábra**). A nem kontraktilis rostok optikai denzitása szignifikánsan csökkent edzés hatására hím állatokban elérve a nőstények alacsony értékét (**12. ábra**). Edzés hatására nem változott a rezisztencia erek kollagén és simaizom mennyisége (**13. ábra**).

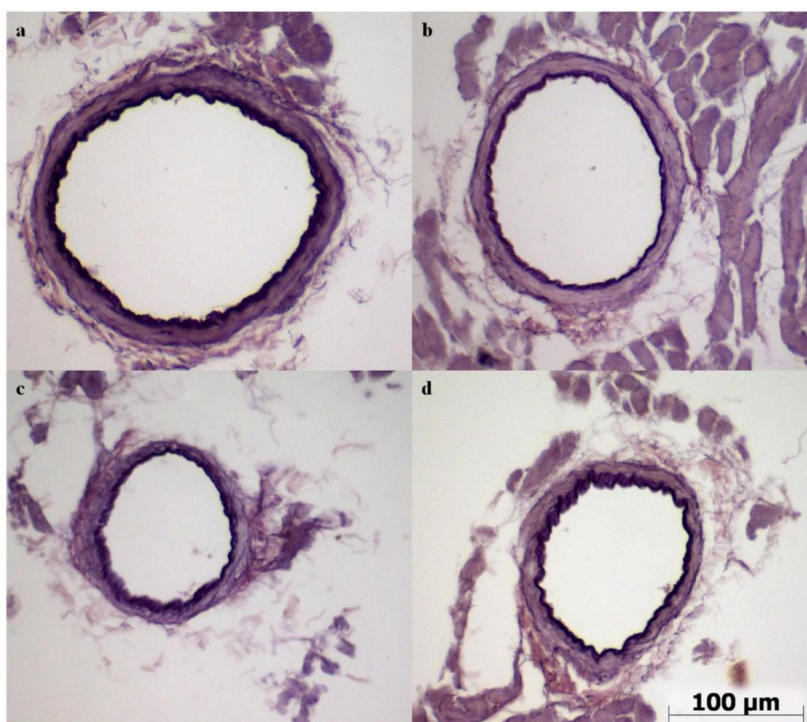
4.3. Nemi különbségek az edzés indukált adaptációban – rezisztencia erek elasztikus és nem kontraktilis tulajdonságai, simaizom és kollagén tartalma és a lamina elasztika interna morfológiája

Úszás hatására megváltozott a lamina elasztika interna morfológiája, de a nőstényeknél és a hímeknél eltérő módon: a nőstényeknél az endotéliótól való távolság nőtt meg szignifikánsan, míg a hímeknél a lamina elasztika interna szélessége nőtt a kontroll hím és úszó nőstényekkel összehasonlítva (**11. ábra**). Az úszó nőstényeknél is látható volt egy tendencia a lamina elasztika interna szélességének növekedésében, de a változás nem érte el a statisztikai szignifikancia határt (**11. ábra**).



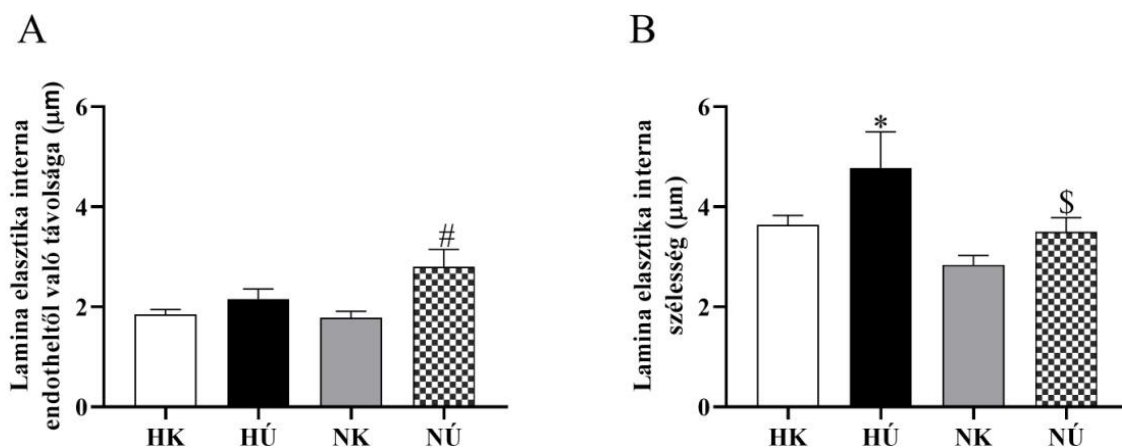
9. ábra Edzés indukált változások az inkrementális elasztikus modulusban

Az erek rugalmasságát jellemző inkrementális modulus (15 és 30 Hgmm között) szignifikánsan nőtt az úszó hím és nőstény állatokban a kontroll csoportokhoz képest. Kétutas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt. Az értékeket átlag \pm SEM formában tüntettük fel. * $p < 0,05$ vs. HK; # $p < 0,05$ vs. NK. HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8); NK: nőstény kontroll (n=8) és NÚ: nőstény úszó (n=8).



10. ábra Reprezentatív képek a rezorcin-fuchsin festett rezisztencia erekről

a. Hím Kontroll; b. Hím Úszó; c. Nőstény Kontroll és d. Nőstény Úszó



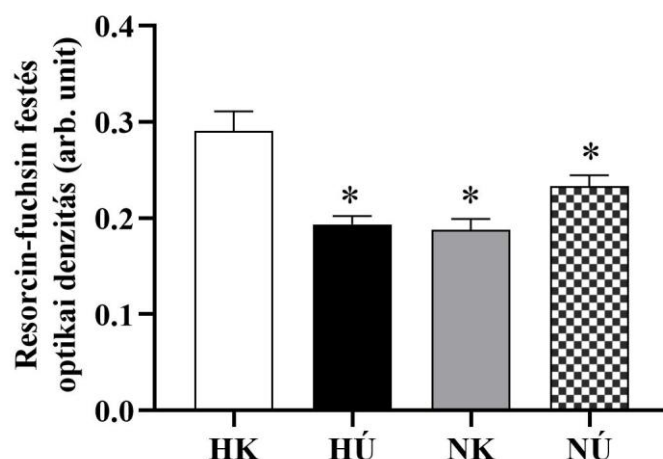
11. ábra Nemi különbségek és edzés indukált válaszok a lamina elastika interna morfológiájában

A: A lamina elastika interna endoteltől való távolsága szignifikánsan nőtt edzett nőstényekben a kontroll csoporthoz képest.

B: A lamina elastika interna szélessége szignifikánsan nőtt az edzett hímekben a kontroll hím és úszó nőstényekkel összehasonlítva.

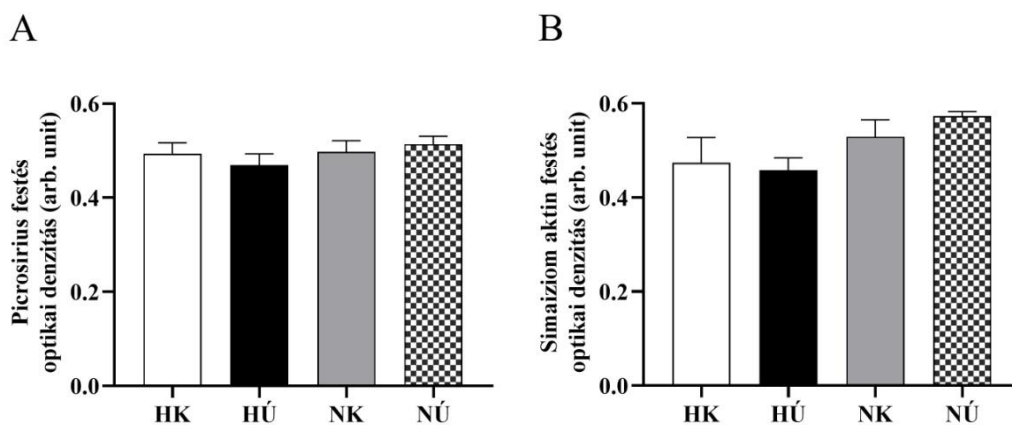
Kétutas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt. Az értékeket átlag ± SEM formában tüntettük fel.

* $p < 0,05$ vs. HK; [#] $p < 0,05$ vs. NK; [§] $p < 0,05$ vs. HÚ. HK: hím kontroll (n=4); HÚ: hím úszó (n=4); NK: nőstény kontroll (n=4) és NÚ: nőstény úszó (n=4).



12. ábra Nemi különbségek és edzés indukált válaszok a nem kontraktilis rostok optikai denzitásában

A nem kontraktilis rostok mennyisége szignifikánsan alacsonyabb volt nőstény állatokban a hím kontroll csoportokhoz képest, továbbá edzés hatására szignifikánsan csökkent hím úszó állatokban a hím kontroll csoportokhoz képest elérve a nőstények alacsonyabb értékét. Kétutas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt. Az értékeket átlag \pm SEM formában tüntettük fel. * $p < 0,05$ vs. HK. HK: hím kontroll (n=4); HÚ: hím úszó (n=4); NK: nőstény kontroll (n=4) és NÚ: nőstény úszó (n=4).



13. ábra Picrosirius és simaizom-aktin festés

A: A rezisztencia erek kollagén mennyiségében nem találtunk különbséget a csoportok között.

B: A simaizom mennyiségben szintén nem találtunk különbséget a csoportok között.

Kétutas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt. Az értékeket átlag \pm SEM formában tüntettük fel. HK: hím kontroll (n=4); HÚ: hím úszó (n=4); NK: nőstény kontroll (n=4) és NÚ: nőstény úszó (n=4).

5. Vaszkuláris reaktivitás

5.1. Edzés független nemi különbségek – vaszkuláris reaktivitás

A koronária arteriolák spontán tónusa a kontroll csoportokban nem különbözött egymástól szignifikánsan (**14. ábra**). A tromboxán agonista, U46619 kontrakcióban (normál Krebs-Ringer oldatban mérhető sugárra normalizált értékek) szintén nem találtunk különbséget a kontroll csoportok között (**15. ábra**). Hasonlóan az eddigi eredményekhez sem az endotél függő, sem az endotél független dilatációban nem találtunk különbséget a kontroll hím és kontroll nőstények között (**16. és 17. ábra**).

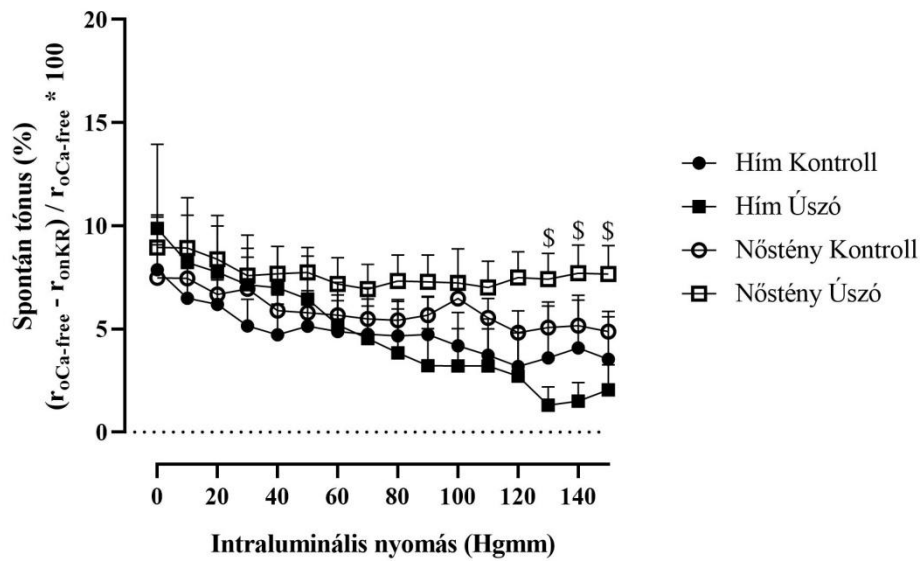
5.2. Edzés indukált változások – vaszkuláris reaktivitás

Edzés hatására nem találtunk különbséget a spontán tónusban és a tromboxán agonista indukálta kontrakcióban az edzett és kontroll csoportok között (**14. és 15. ábra**). A bradikinin okozta relaxáció és az L-NAME okozta relaxáció gátlás következtében létrejött kontrakció az edzés következtében a hímekben nőtt a kontroll csoporttal összehasonlítva (**16. és 17. ábra**). Az endotél független relaxációban nem találtunk különbséget a csoportok között.

5.3 Nemi különbségek az edzés indukált adaptációban – vaszkuláris reaktivitás

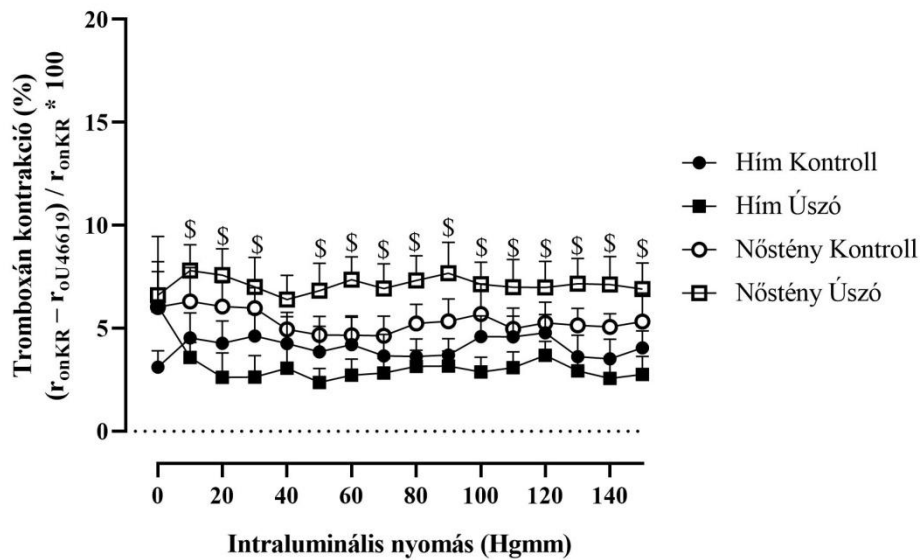
Az erek spontán tónusa szignifikánsan nagyobb volt edzett nőstény állatokban az edzett hímekhez képest magas nyomásokon (**14. ábra**). Hasonlóan a miogén tónushoz, a tromboxán agonista hatása szintén az edzett nőstényekben volt kifejezettebb az úszó hím állatokhoz képest. Az U46619 okozta kontrakció szignifikánsan nagyobb volt az edzett nőstényekben szinte a teljes nyomás tartományban az edzett hímekhez képest (**15. ábra**).

Az úszó nőstényeknél észlelt nagyobb kontrakcióval szemben, az edzett hímekben az endotél függő, bradikinin indukálta relaxáció szignifikánsan nagyobb volt az úszó nőstényekhez képest (**16. ábra**). Az L-NAME hatása ezzel összhangban szintén az úszó hím állatokban volt nagyobb az edzett nőstényekkel összehasonlítva (**17. ábra**). Az endotél független, adenozin indukálta relaxációban nem találtunk nemi különbséget az edzett csoportok között.



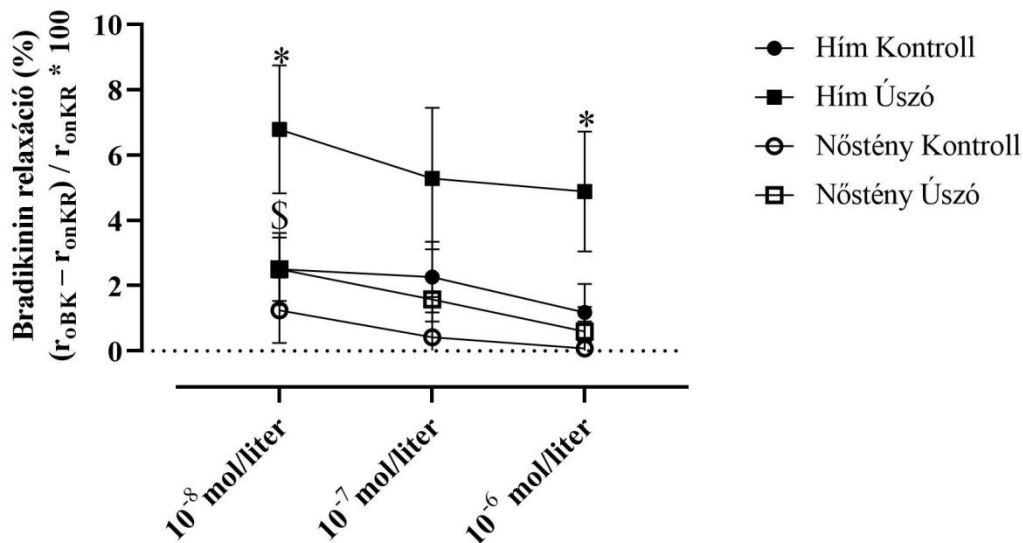
14. ábra A rezisztencia erek spontán tónusa az intraluminális nyomás függvényében

A spontán tónus nagy nyomásokon szignifikánsan nagyobb a nőstény úszókban a hím úszókhoz képest. Kéttas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt. Az értékeket átlag \pm SEM formában tüntettük fel. \$p < 0,05\$ vs. HÚ. HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8); NK: nőstény kontroll (n=8) és NÚ: nőstény úszó (n=8).



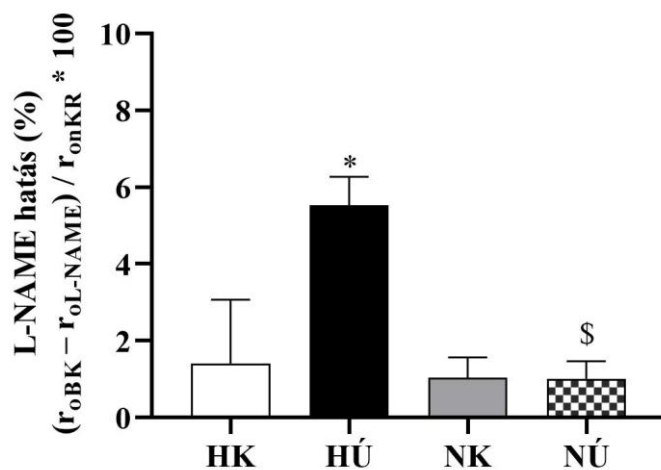
15. ábra Tromboxán kontrakció az intraluminális nyomás függvényében

Az U46619 okozta kontrakció szignifikánsan nőtt - szinte a teljes nyomástartományban - nőstény úszó állatokban a hím úszókkal összehasonlítva. Kéttas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt. Az értékeket átlag \pm SEM formában tüntettük fel. \$p < 0,05\$ vs. HÚ. HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8); NK: nőstény kontroll (n=8) és NÚ: nőstény úszó (n=8).



16. ábra Endotél függő relaxáció

A bradikinin okozta relaxáció szignifikánsan nőtt a hím úszókban a kontroll csoporttal összehasonlítva 10^{-8} és 10^{-6} mol/literes koncentráción. 10^{-8} mol/liter koncentráción a hím úszók a nőstény úszók értékét is meghaladta. Kétutas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt. Az értékeket átlag \pm SEM formában tüntettük fel. * $p < 0,05$ vs. HK, \$ $p < 0,05$ vs. HÚ. HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8); NK: nőstény kontroll (n=8) és NÚ: nőstény úszó (n=8).



17. ábra L-NAME hatás

A NO szintáz gátló, L-NAME hatása hím úszókban szignifikánsan nőtt a hím kontroll és a nőstény úszó csoporttal összehasonlítva. Kétutas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt. Interakció a csoportok között: $P_i=0,043$. Az értékeket átlag \pm SEM formában tüntettük fel. * $p < 0,05$ vs. HK, \$ $p < 0,05$ vs. HÚ. HK: hím kontroll (n=8); HÚ: hím úszó (n=8); NK: nőstény kontroll (n=8) és NÚ: nőstény úszó (n=8).

6. Rezisztencia koronária erek érfalának TxA₂ receptor expressziójának változása

6.1. Edzés független nemi különbségek – rezisztencia koronária erek érfalának TxA₂ receptor expressziójának változása

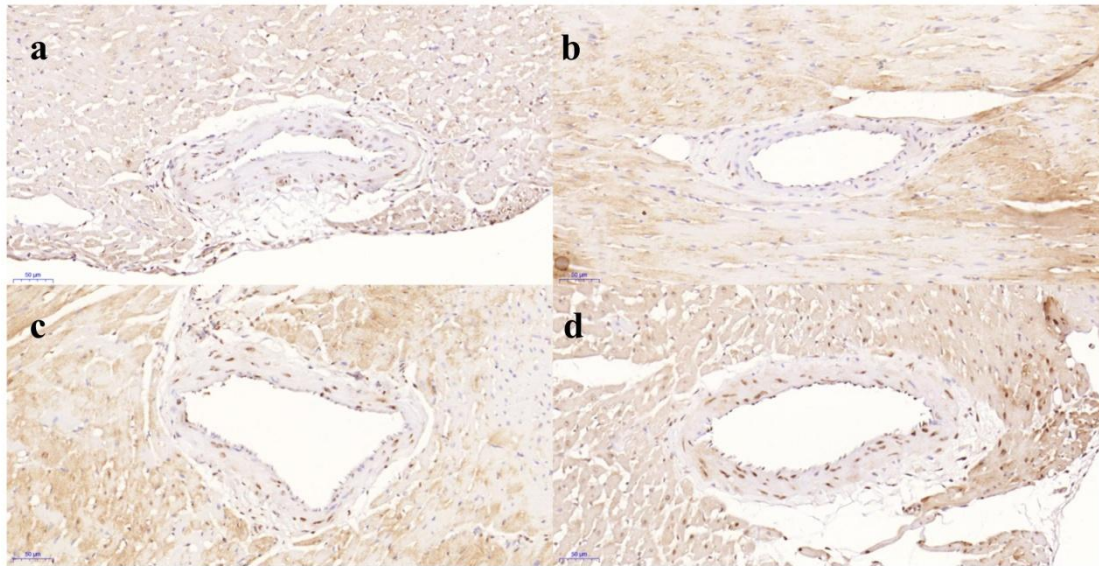
A TxA₂ receptor festődésben nem találtunk különbséget a kontroll csoportok között (**18. és 19. ábra**).

6.2. Edzés indukált változások – rezisztencia koronária erek érfalának TxA₂ receptor expressziójának változása

Edzés hatására a hím úszókban a TxA₂ receptor festődésben csökkenő tendenciát figyeltünk meg, de a szignifikancia szintet nem érte el (**19. ábra**). A nőstény csoportokban nem találtunk különbséget a kontroll és úszók között a TxA₂ receptor festődésében (**19. ábra**).

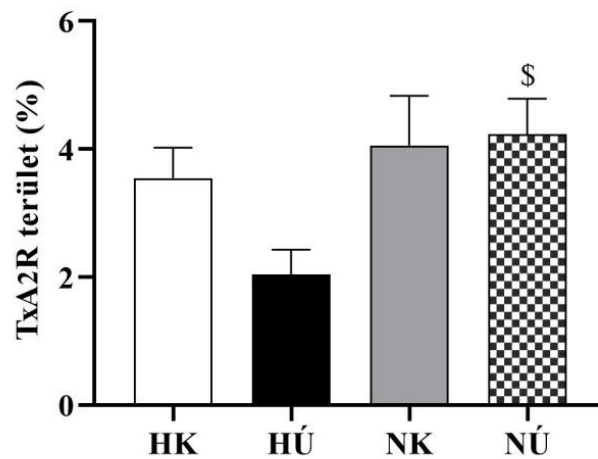
6.3 Nemi különbségek az edzés indukált adaptációban – rezisztencia koronária erek érfalának TxA₂ receptor expressziójának változása

A hím úszók TxA₂ receptor festődése szignifikánsan kisebb volt a nőstény úszó patkányokkal összehasonlítva (**19. ábra**).



18. ábra Reprezentatív képek a TxA₂ festett rezisztencia erekről

a. Hím Kontroll; b. Hím Úszó; c. Nőstény Kontroll és d. Nőstény Úszó



19. ábra TxA₂ receptor immunhisztokémia

A tromboxán receptor A₂ festődése szignifikánsan kisebb volt hím úszókban a nőstény úszókkal összehasonlítva. Kéttas ANOVA, Tukey féle poszt-hoc teszt. Az értékeket átlag ± SEM formában tüntettük fel. \$p < 0,05 vs. HÚ. HK: hím kontroll (n=4); HÚ: hím úszó (n=4); NK: nőstény kontroll (n=4) és NÚ: nőstény úszó (n=4).

VI. MEGBESZÉLÉS

A sportélettani kutatások középpontjában az élsportolók szervezetében végbemenő funkcionális és strukturális változások állnak. Az már régóta ismert tény, hogy kardiovaszkuláris kockázat szempontjából jelentős nemi különbség van a férfiak és nők között a menopauza előtt. De vajon fellelhető-e nemi különbség a szervezet edzéshez való alkalmazkodásában? Intenzív sportolás hatására a szív kompenzatórikus hipertrófiával válaszol - nőknél és férfiaknál egyaránt, ugyanakkor a szívet ellátó koszorúerek sportadaptációjáról és azok nemi különbségeiről még keveset tudunk.

Kutatócsoportunk ezért a rezisztencia koronária erek sport adaptációját és azok nemi különbségeinek részletes funkcionális és morfológiai vizsgálatát tűzte ki célul a fiziológiás szívizom-hipertrófia kisállat modelljében.

A fiziológiás szívizom-hipertrófiát 12 hetes intenzív úszó-edzéssel értük el. Majd a rezisztencia erek funkcióját és biomechanikai működését egy egyedülálló módszer segítségével, a nyomás-angiométerrel vizsgáltuk. Ezzel a technikával az in vivo – az élő állatban lévő körülményeket modellezzük: autonóm beidegzés hatásaitól függetlenül, lokálisan ép és reaktív 200 μm átmérőnél kisebb erek vaszkuláris reaktivitását és biomechanikai tulajdonságait vizsgáltuk. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy nem csak a szív („edzett szív”), hanem az erek is adaptálódnak az edzéshez („sportér”), és hogy a sportadaptáció eltérő karakterisztikájú a két nem esetén.

1. Edzés független nemi különbségek

Eredményeink nem meglepő módon azt mutatták, hogy a nőstény állatoknak abszolút méretei szignifikánsan kisebbek voltak a hímekhez képest. Ez a nemi különbség edzéstől függetlenül jelen volt mind a kontroll mind az úszó csoportok között. Nemcsak a kezdeti és végső testtömeg (**1. táblázat**), hanem a szívvultrahangos eredményeinkből származó falvastagságok, átmérők és térfogatok is hasonló eredményt mutattak (**2. táblázat**). A perctérfogat az autonóm szabályozás egyik fontos paramétere, mely rendszeres testmozgás hatására csökken (74). Jelenlegi kutatásokban a perctérfogat nem különbözött edzés hatására, ennek hátterében az állhat, hogy az echokardiográfiás méréseinket isoflurán anesztéziában végeztük. Csak a nemek közötti különbség volt megfigyelhető, a nőstények kisebb perctérfogattal rendelkeztek a hímekhez képest. A

testtömeg gyarapodás szignifikánsan kisebb mértékét nőstény állatoknál a hímekhez képest a kontroll csoportnál figyeltük meg (**4. ábra**). Eredményeink nem meglepőek, a legtöbb élőlénynél felnőtt korban, így a patkányok vagy az ember esetén is, a nőstények/nők abszolút testméretei kisebbekhez a hímekhez/férfiakhoz képest (49).

A nyomás-angiométeres vizsgálatainkhoz, az összehasonlíthatóság miatt azonos mérettartományú ereket preparáltunk az intramurálisan futó bal leszálló koszorúérből, a preparáció sikerességét mutatja, hogy teljesen relaxált állapotban nem volt különbség az erek külső átmérőjében a 4 csoport között (**3. táblázat**). A hím és nőstény kontroll csoportok között nem találtunk különbséget a rezisztencia koszorúér morfológiában, mint a belső átmérőben vagy a falvastagság/lumen arányban (**7. ábra**), ugyanakkor a kontroll nőstényekből származó erek szignifikánsan alacsonyabb tangenciális falfeszülés értékkel rendelkeztek 50 Hgmm-es nyomáson a kontroll hímekkel összehasonlítva, míg nagy nyomáson már nem volt megfigyelhető ez a különbség (**8. ábra**). Kutató csoportunk korábban - a koszorúér működés nemi különbségei vonatkozásában - hím patkányok esetén tapasztalt alacsonyabb tangenciális falfeszülést nőstényekkel szemben (107). A két kísérlet között az állatok korában több mint 12 hetes különbség (12 vs. 24 hét) már jelentős idő a patkányok életciklusában. Korábbi munkánk bizonyítja, hogy az intramurális koronária hálózat patkányokban a korrallal átrendeződik (125), ez az átrendeződés eltérhet hím és nőstény állatokban. A hálózati átrendeződés következtében, a vizsgált 200 mikrométeres külső átmérőjű ereknek a hálózatban betöltött helyzete megváltozik (idősebb állatokban a 200 mikrométeres ágak már inkább perifériásabb ágaknak számítanak). Érdekes módon hasonlóan a mi eredményeinkhez, angiotenzin II-vel indukált hipertenzív állatmodellben viszont már a nőstényeknek volt alacsonyabb a falfeszülés értéke (126).

Jelen kutatásunkban, teljesen relaxált állapotban vizsgált inkrementális elasztikus modulusban és a lamina elasztika interna morfológiájában nem találtunk nemi különbséget a kontroll csoportok között (**9. és 11. ábra**), továbbá sem az erek simaizom, sem a kollagén mennyiségben nem találtunk különbséget a kontroll csoportok között (**13. ábra**). Hasonlóan az eddigi eredményekhez, sem a spontán tónusban, sem a farmakonokra adott válaszokban nem volt különbség a hím és nőstény kontroll csoportok között (**14-17. ábra**).

2. Edzés indukált változások

Az intenzív és hosszú távú edzésünk hatását jól mutatja, hogy az úszó edzésprogramon átesett patkányoknak csökkent a testtömeg gyarapodása és a szívük hipertrófizált (**1. táblázat, 4. ábra**). A kompenzatórikus balkamra hipertrófiát jól jellemezte, hogy a testsúlyra normalizált posztmortem mért szívtömeg szignifikánsan megnövekedett nőstény és hím úszó állatokban egyaránt (**1. táblázat**). Hasonlóan a posztmortem mért adatokhoz, echocardiográfiás méréseink is a kompenzatórikus hipertórfia jeleit mutatták: a balkamra elülső és hátsó falvastagsága szignifikánsan nőtt, változatlan végdiasztolés térfogat és csökkent végszisztolés térfogat mellett, valamint a 12 hetes úszás hatására megnövekedett a testsúlyra normalizált relatív szívtömeg mindkét nemben (**2. táblázat, 5. ábra**). Érdeemes megjegyezni, hogy más patkány kísérletekben nem találtak falvastagodást edzés hatására, csak belső átmérő növekedést (127). A szív működés javult a krónikus edzés során, melyet a megnövekedett ejekciós frakció, frakcionális rövidülés és pulzus térfogat értéke is mutatott (**2. táblázat, 6. ábra**). A 12 hetes úszásra létrejött változások a szíven, mint a kompenzatórikus szívizom-hipertrófia vagy a javuló szisztolés funkció megegyezik a kutató csoportunk korábbi krónikus edzés hatására létrejött változásokkal (20, 21, 25, 128, 129).

A hosszú távú sportolás hatására az edzés közben megnő az erekben a nyírófeszültség, emelkedik az intraluminális nyomás, a körfogatmenti falfeszülés és emelkedik a metabolikus hírvivő molekulák szintje, mely hatásra az erek morfológiai és funkcionális adaptációval reagálnak (81, 95, 96), kutatásunk során ezen adaptációt vizsgáltuk. A külső átmérő változatlansága mellett a belső átmérő csökkent, a falvastagság/lumen arány szignifikánsan nőtt az edzett hím és nőstény csoportokban (**7. ábra**), ugyanakkor nemi különbséget nem találtunk ebben a vonatkozásban. A rezisztencia erek simaizom és kollagén mennyisége nem változott (optikai denzitás, **13. ábra**) az edzett csoportokban. Az érátmérő és falvastagság tekintetében - sportolás hatására - az irodalomban egymásnak ellentmondó eredményekről olvashatunk; számos kutatásban a belső átmérő növekedéséről és a fal vékonyodásáról írnak (81, 94-96, 130, 131), míg mások, hasonlóan hozzánk az érfal vastagodásáról és csökkenő lumenről számolnak be (97, 132, 133). A különböző kutatási eredmények háttérében az erek különböző típusa és mérete állhat, illetve valószínűsíthető, hogy a hosszú-távú edzés más módon hat az eltérő funkciójú erekre, már a koszorúér hálózaton belül is (94). Az

általunk tapasztalt megnövekedett falvastagság/lumen arány előnyös adaptáció lehet, mert ezáltal hatékonyabban lehet szabályozni az érátmérőt és így a hemodinamikai ellenállást. Ez szükséges lehet a hatékonyabb vazomócióhoz, hisz nagyobb lesz a különbség a maximálisan kontrahált és teljesen relaxált érátmérők között.

A megnövekedett falvastagság/lumen arány a tangenciális falfeszülés alacsony értékét eredményezte edzett hím állatainkban (**8. ábra**). Úszás hatására a hímek tangenciális falfeszülése szignifikánsan csökkent a kontroll hímekkel összehasonlítva, elérve a nőstények alacsony értékét (**8. ábra**). Ezzel az eredménnyel párhuzamosan azt találtuk, hogy a nem kontraktilis rostok optikai denzitása szignifikánsan alacsonyabb volt nőstény állatokban a hím kontroll csoporthoz képest és edzés hatására a hímekben szignifikánsan csökkent, elérve a nőstények alacsony értékét (**12. ábra**). A nem kontraktilis rostok nagyobb mennyisége a hím kontroll állatokban kapcsolatban állhat a magasabb tangenciális falfeszüléssel. Úszás hatására hím állatokban ezen rostok mennyisége csökkent, mely alacsonyabb falfeszülést eredményezett (**12. ábra**). Nagy nyomáson nem volt különbség a tangenciális falfeszülésben (**3. táblázat**). Hasonlóan hozzánk – egy nem rég megjelent tanulmányban – sportolás hatására a tangenciális falfeszülés csökkenéséről számolnak be (97). Az alacsonyabb érték fiziológias nyomáson azért előnyös, mert csökkenti az érfal károsodásának esélyét a rezisztencia erek szintjén: edzés közben a proximálisan elhelyezkedő kondukt artériák dilatálnak, ezáltal nagyobb lesz a pulzatis nyomás a disztális érszakaszon, az alacsonyabb falfeszülés érték csökkenti a nagyobb nyomás érfal károsító hatását.

Hosszú-távú edzés hatására a vazoreaktivitás nőtt a koszorúereken, de a két nemből eltérő módon, így a farmakonokra adott válaszreakciók részletes megbeszélését a következő fejezetben („Nemi különbségek az edzés indukált adaptációban”) fejtjük ki.

3. Nemi különbségek az edzés indukált adaptációban

Annak ellenére, hogy a nőstények abszolút testtömege és szívtömege szignifikánsan kisebb volt a hímekhez képest a kontroll és úszó csoportoknál, a testsúlyra normalizált szívtömeg szignifikánsan nagyobb volt az úszó nőstény állatokban az úszó hím egyedekhez képest (**1. táblázat**). Jelentős nemi különbség látható a relatív szívtömegben és pulzustérfogatban, az úszó nőstényekben szignifikánsan nagyobb értékeket találtunk a hímekkel összehasonlítva (**2. táblázat, 5. ábra**), ugyanakkor a

szisztolés funkcióban nem találtunk edzés indukált nemi különbséget (6. ábra). Az edzett nőstényben megfigyelhető kifejezettebb szívizom-hipertrófiát a hímekkel szemben már más kutatócsoportok is leírták, kisállat modellben és emberekben egyaránt (51, 52, 134). Egy nemrég megjelent tanulmányban, 12 hetes intenzív úszás programon átesett patkányokon vizsgálták a kompenzatórikus szívizom-hipertrófia nemi különbségeit (39). Hasonlóan hozzánk azt találták, hogy nőstény állatokban kifejezettebb volt az edzés indukált szívizom-hipertrófia, melynek hátterében a nőstény úszókban megnövekedett α miozin nehéz lánc (MHC) / β MHC arány és megnövekedett Akt fehérje aktivációja áll, az úszó hímekkel szemben. További nemi különbségeket találtak az ERK1/2, S6 és mTOR aktivációs szintjeiben (39). A kompenzatórikus szívizom-hipertrófiában megfigyelhető nemi különbségek további magyarázata lehet a nőstényekben és hímekben eltérő kardiális szubsztrát felhasználás. Krónikus edzés hatására nőstény egerekben nő a kardiomiocita szabad zsírsav (FFA) felhasználás és csökken a glükóz felvétel, míg a hím egerekben a kardiális glükóz felvétel nem változik. A nőstényekben megnövekedett plazma FFA szint gátolja a kardiális glükóz felvételt, ezzel ellentétben hímekben a plazma FFA szint edzés hatására csökken (62, 63). Az edzés indukált hipertrófiában fontos szerepet játszik a 17β -ösztadiol és receptora az ösztrogén receptor béta (ER β). Érdekes módon deléciója mindkét nemben gátolja a hipertrófia kialakulását sportolás hatására, ugyanakkor krónikus edzés hatására csak nőstényekben aktiválja pro-hipertrófikus jelátviteli útvonalakat, míg hímekben ez az aktiváció elmarad (51). Számos humán tanulmányban, a testtömegre vonatkoztatott relatív szívtömeg férfiakban volt nagyobb a nőkkel összehasonlítva az edzetlen és edzett csoportokban is (54, 56, 135-137). Ezen ellentmondás lehetséges magyarázata lehet, hogy egyrészt a rágcsálókra specifikus a nőstényeknél megfigyelhető nagyobb relatív szívizom-hipertrófia (39, 138, 139). Másrészt, ugyanolyan intenzitású edzés program nagyobb megterhelést jelenthet a nőstényekre nézve, figyelembe véve a testtömegüket és az izomszövetük relatív mennyiségét, ami magyarázatul szolgálhat a jelen kutatásokban megfigyelt eltérésekre, míg humán viszonyok között, sportolóknál általában a terhelés mértéke is különbözik; azaz férfiak nagyobb terhelésre, izommunkára mutatnak nagyobb mérvű szívizom hipertrófiát. Továbbá az ellentmondó eredmények hátterében az is állhat, hogy a relatív szívtömeg esetében olyan indexszel

számolunk, amelyekben a számláló és hatványkitevője nem egyezik meg, így hamis eredményhez juthatunk.

Nemi különbséget nem találtunk az érátmérők, falvastagság és tangenciális falfeszülés tekintetében.

A sportolás hatására megváltozott geometriai tulajdonságokat a koszorúerek elasztikus jellemzőinek változása kísérte: nagy nyomáson (15-30 kPa) a tangenciális inkrementális elasztikus modulus mindkét nemben szignifikánsan nőtt (**9. ábra**). Ennek háttérében, a lamina elasztika interna remodelációja állhat, ugyanakkor jelentős nemi különbséget találtunk az edzés indukált adaptációban (**11. ábra**). Míg úszó nőstények esetén a belső elasztikus membrán távolsága nőtt meg az endoteliális felszíntől, addig úszó hímek esetén a lamina elasztika interna szélessége nőtt szignifikánsan. Mindkét nemben a belső elasztikus membrán össz keresztmetszete nőtt, de a két nemben eltérő módon. Hasonlóan a morfológiai változásokhoz, ebben a tekintetben is ellentmondó eredményeket találhatunk az irodalomban. Aorta esetén már mások is beszámoltak az elasztikus membrán vastagodásáról hosszú távú edzés hatására (133), míg mások csökkenő elasztikus modulusról számoltak be rezisztencia koszorúerek esetén, a kollagén/elasztin arány változatlansága mellett (102). Szintén rezisztencia ereken, közepes intenzitású sportolás hatására alacsony nyomástartományban az elasztikus modulus csökkenését találták (97). Az ellentmondó eredmények háttérében, nemcsak a már ismertetet különböző mérettartományú erek és az sportolás eltérő intenzitása állhat, hanem az eltérő vizsgálati módszerek is: a nyomás-angiométeres vizsgálat nyújtja a legjobb lehetőséget az in vivo tangenciális elasztikus modulus mérésére.

A miogén tónus, vagy spontán tónus esszenciális paramétere a rezisztencia erek működőképességének megítélésére; mely a simaizom sejtek által létrehozott, beidegzés és vazóaktív farmakonok nélküli értónust jelent (121). Kutatásunk során azt találtuk, hogy a nőstény csoportban szignifikánsan nőtt a spontán tónus edzés hatására a hímekkel összehasonlítva magas nyomásokon, míg alacsony és közepes nyomáson nem találtunk különbséget (**14. ábra**). Hasonlóan hozzánk mások is arról számoltak be, hogy a miogén tónus nem különbözik a kontroll és sportoló csoportok között alacsony nyomáson, de a nyomás emelkedésével a spontán tónus szignifikánsan nő edzett állatokból származó rezisztencia ereken (97, 140). Érdekes eredményünk, hogy a nyomás emelkedésére bekövetkező spontán kontrakció növekedést csak nőstény úszó

állatainkban figyeltük meg. Az úszó nőstényekben tapasztalt nagyobb kontrakció háttérében a simaizom sejtek L-típusú kalcium csatorna denzitásának nemi különbsége állhat; edzés hatására nőstény törpe malacokban nő az L-típusú kalcium csatorna denzitás, míg hímekben ez nem változik (141).

Az edzett nőstényekben tapasztalt nagyobb kontrakció (normál Krebs-Ringer oldatban), a tromboxán agonista, U46619 által kiváltott válaszban is megfigyelhető volt, fiziológiás és magas nyomásokon egyaránt: szignifikánsan nagyobb kontrakció volt megfigyelhető az edzett hímekkel összehasonlítva (**15. ábra**). Ezzel párhuzamosan a TxA₂ receptor festődése szignifikánsan alacsonyabb volt edzett hím állatokban úszó nőstényekkel összehasonlítva (**19. ábra**). Ez a nemi különbség a TxA₂ receptor festődésében magyarázatul szolgálhat a tromboxán indukált kontrakcióban megfigyelhető nemi különbségekre az úszó csoportokban.

Az úszó nőstényeknél tapasztalt nagyobb kontrakcióval szemben, edzett hím állatainkban az endotél függő dilatáció javulását tapasztaltuk. Vizsgálataink során a javuló endoteliális válaszkésztséget mutatja, hogy a bradikinin indukálta endoteliális relaxáció, és az L-NAME okozta relaxáció gátlás következtében létrejött kontrakció szignifikánsan nőtt a hím állatokban, a kontroll hím és a nőstény úszó patkányokkal összehasonlítva (**16. és 17. ábra**). A sportolás hatására bekövetkező endoteliális dilatáció növekedése régóta ismert jelenség, hím és nőstény állatoknál is megfigyelték már (95, 97, 99, 101). Edzés közben a nagyobb pulzatis nyomásnak köszönhetően a nyírófeszültség nő, ami aktiválja az erek endoteliális felszínét, akut és krónikus adaptációs mechanizmusokat indukál; mint például az emelkedett endoteliális NO felszabadulás vagy a csökkenő endotelin kiválasztás a simaizom sejtekben (97). További magyarázata lehet a sportoló patkányokban megfigyelt emelkedett endoteliális dilatációnak, hogy hosszú távú sportolás hatására nő a SOD-1 és az eNOS expressziója (100, 101). Az expresszió növekedéséért elsősorban a koronária erek endotél sejtjei felelősek, a kardiomiocitákkal szemben (92). Jelen kutatásunkban csak a hím állatoknál tapasztaltunk endotél függő dilatáció növekedését edzés hatására. Klinikai szempontból érdekes megfigyelésünk, hogy az adenzin kiváltotta, nem endotél függő dilatáció nem különbözött szignifikánsan a csoportjainkban, az úszó állatok esetén növekvő relaxációs tendencia volt megfigyelhető, de nem érte el a szignifikancia szintet.

Az edzés indukálta nemi különbségek az endoteliális és nem endoteliális dilatáció esetén meglehetősen ellentmondóak (142); a saját és további más kutatások eredményei azt mutatják, hogy az endoteliális relaxációra hatással van a nem, de megnövekedett vazodilatációs kapacitásról (81, 117, 143) és változatlan relaxációról egyaránt olvashatunk (118, 144). Mérsékelt intenzitású edzés program hatására, hím patkányoknál alacsony nyomás tartományban az endotélium függő relaxáció javulását tapasztalták (97). Továbbá, a mi eredményeinkkel egybevágóan azt találták humán vizsgálatok esetén, hogy míg nőknél nem változik, addig férfiaknál edzés hatására javul az endoteliális funkció (119, 145). Nem csak a krónikus edzés hatására, hanem már a sportolás azonnali hatásaként nőknél csökken az áramlás indukálta dilatáció, míg férfiaknál változatlan marad (146). Állatkísérletekben (sertés és kutya) azt találták, hogy az edzés intenzitásának növekedésével párhuzamosan, nem növekszik az adenzin értágító hatása, kontroll és edzett állatokból származó koronária arteriolákon nem különbözött az adenzin és nitroprusszid vazorelaxáns hatása (118, 147). Hasonlóan az állatkísérletek eredményeihez, humán vizsgálatokban is azt találták, hogy sportolás hatására nem fokozódik az adenzin okozta dilatáció (118, 119). Az egymásnak ellentmondó eredmények egy lehetséges magyarázata az lehet, hogy jelentősége lehet, hogy milyen típusú artériát vizsgálunk, míg a koronária hálózaton belül is. Laughlin és mtsai. azt találták, hogy az adenzin szenzitivitás a nagy artériákban és a kondukt koszorú erekben nő sportolás hatására, míg a kis méretű, rezisztencia erek esetén nincs különbség az adenzin szenzitivitásban (94).

További számos okot lehetne még felsorolni a rezisztencia koszorúerek edzés indukálta nemi különbségei magyarázataként, mint például a különböző állatmodellek, edzés típusok, az edzés intenzitása és hossza, akut és krónikus hatások. További kutatások szükségesek ennek részletes tisztázására.

A rezisztencia erek morfológiai (fal vastagodás, fal/lumen arány növekedés, tangenciális falfeszülés csökkenés) és funkcionális (vaszkuláris reaktivitás növekedése) válaszát a krónikus edzés hatására fiziológias adaptációnak tekinthetjük: a kontrakciós kapacitás növekedésével, illetve a dilatációs készség fokozódásával a rezisztencia koronária erek sokkal szélesebb tartományban képesek reagálni adott hatásokra, a vaszkuláris reaktivitásuk nő.

Munkacsoportunk már korábban is részletesen vizsgálta egészséges, felnőtt patkányokon a koronária erek morfológiai és tromboxánra adott válasz nemi különbségeit (107, 148). Jelen kutatásunkban a vaszkuláris reaktivitás és az elaszticitás edzés indukált változásait és azok nemi különbségeit vizsgáltuk egészséges, felnőtt patkány koszorúér szegmenseken.

Kutatócsoportunk a hím állatokban létrejött sportadaptációs változásokat tekinti előnyösebbnek nőstényekkel szemben, mert a megnövekedett endoteliális dilatációs képesség egyfajta védelmet jelenthet a kardiovaszkuláris betegségek esetén.

Eredményeink számos további kérdéseket vetnek fel az edzés okozta adaptációval és azok nemi különbségeivel kapcsolatban, melyek így később hozzájárulhatnak az élsportolók optimális terhelésének kialakításához és a biztonságos (azaz szövődménymentes) sporthoz. Továbbá a rezisztencia erek sport adaptációs változásainak (és nemi különbségeinek) részletes megismerése hozzájárulhat a személyre szabott edzésprogram kialakításához, a szövődmények, kóros események célirányos kereséséhez és a hirtelen halál okának megértéséhez és ezáltal akár annak elkerüléséhez.

VII. KÖVETKEZTETÉSEK

Kísérleteink során az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

- 1) Vannak-e nemi különbségek a fiatal, felnőtt hím és nőstény patkányok intramurális koronária rezisztencia artériák morfológiájában és működésében?

Eredményeink alapján jelentősen nem különbözik a rezisztencia koronáriák morfológiája és funkciója fiatal felnőtt hím és nőstény patkányokban. Csak a tangenciális falfeszülésben találtunk edzés független nemi különbséget, szignifikánsan alacsonyabb volt a nőstény kontroll állatokban a kontroll hímekkel összehasonlítva.

- 2) Változnak-e ezen tulajdonságok intenzív edzés hatására?

Igen jelentős sport adaptációt találtunk, változatlan külső átmérő mellett, a belső átmérő csökkent és a falvastagság/lumen arány nőtt az edzett csoportokban. Az inkrementális elasztikus modulus mindkét nemből nőtt sportolás hatására. A farmakonokra adott válaszkészség, a vaszkuláris reaktivitás nőtt, a vazokonstriktió és vazorelaxáció is, de a két nemből eltérő módon.

- 3) Vannak-e e tekintetben nemi különbségek?

Az erek morfológiai adaptációjában nem találtunk különbséget, de amíg a nőstényeknek már a kontroll csoportban is alacsonyabb volt a tangenciális falfeszülése, edzés hatására a hímekben szignifikánsan csökkent a nőstények alacsonyabb értékére. Az inkrementális elasztikus modulus növekedésének hátterében a lamina elastica interna összkerszmetének növekedése áll, ám a két nemből eltérő módon: míg a nőstényekben az endotéliától való távolság nőtt, addig hímekben a lamina elastica interna szélessége növekedett szignifikánsan. A spontán tónus és a tromboxánra adott válasz a nőstényekben kifejezettebb volt a hímekhez képest, addig a sportoló hímekben az endotéliális dilatáció javult szignifikánsan. A hím állatokban létrejött sportadaptációs változásokat előnyösebbnek tekinthetjük a nőstényekkel szemben, a megnövekedett endotéliális dilatációs képesség miatt, mely protektív tényező lehet kardiovaszkuláris betegségek esetén.

VIII. ÖSSZEFOGLALÁS

A koronária rezisztencia erek biomechanikai és funkcionális adaptációját a fiziológiás balkamra hipertrófia kisállat modelljében még részletesen nem vizsgálták, a lehetséges nemi különbségek ismeretlenek. Ezért tűztük ki célul ezen arteriolák funkcionális és strukturális adaptációjának tanulmányozását edzés hatására. Wistar patkányokat 4 csoportba osztottunk: hím kontroll, nőstény kontroll, hím úszó és nőstény úszó. A sportoló állatok 12 hetes intenzív úszó edzés programban vettek részt. A tréning befejezését követően a szív funkcióját echokardiográfiával vizsgáltuk, majd a koronária erek biomechanikai és funkcionális tulajdonságait nyomás-angiométerrel tanulmányoztuk. Az edzett nőstény patkányoknak jelentősen nagyobb volt a szívtömeg/testtömeg aránya a hímekkel összevetve. Edzés hatására a koronária erek külső átmérő változatlansága mellett a belső átmérő csökkent, emelkedett falvastagság/lumen arányt létrehozva a hím és nőstény állatokban egyaránt. A spontán és TxA_2 agonista indukált tónus és kontrakció csak a nőstény úszó állatokban emelkedett meg, míg az endotél függő relaxáció a hím úszó állatokban javult szignifikánsan. A koronária arteriolák vaszkuláris reaktivitása nőtt edzés hatására mindkét nemben, de nőstényeknél és hímeknél eltérő mechanizmussal. Eredményeink alapján a koszorúér arteriolák alkalmazkodnak a megnövekedett terheléshez a hosszú távú testmozgás során és ez az adaptáció nemtől függ. A megfigyelt nemi különbségek hozzájárulhatnak az artériák fiziológiás és kóros funkciójának jobb megértéséhez az aktív és visszavonult sportolóknál.

IX. SUMMARY

Biomechanical and functional remodeling of coronary resistance arteries in physiological left ventricular hypertrophy has not been analyzed yet, and the possible sex differences are unknown. We aimed to study the biomechanics and function of these arteries during an exercise intervention. Wistar rats were divided into four groups: male and female sedentary controls (MSe and FSe) and male and female animals undergoing a 12-week intensive swim training programme (MEx and FEx). After the training sessions, LV morphology and function were checked by echocardiography, the coronary artery biomechanics and function were examined by pressure arteriography. Elastica remodeling was studied in resorcin-stained histological sections. The female animals had enhanced heart weight/body weight ratio compared to male rats. A similar outer radius and reduced inner radius resulted in an elevated wall-to-lumen ratio in the MEx and FEx animals compared to the sedentary controls. The wall elastic moduli increased in the MEx and FEx rats. The spontaneous tone and TxA₂ agonist-induced tone was raised only in ExF animals, whereas the endothelium-dependent relaxation became more effective in ExM rats. Arteries of ExF rats had stronger contraction, whereas arteries of ExM animals had improved dilation. Range of coronary vascular reactivity increased in both exercised male and female rats, but its mechanism was different depending on sex. According to our results the coronary arterioles adapted to an elevated load during long-term exercise and this adaptation depended on sex. The observed sex differences in the biomechanics and function of the coronary resistance arteries of rats may contribute to better understanding of the physiological and pathological function of these arteries in active and retired athletes.

X. IRODALOMJEGYZÉK

1. Shephard RJ, Park H, Park S, Aoyagi Y. (2017) Objective Longitudinal Measures of Physical Activity and Bone Health in Older Japanese: the Nakanojo Study. *J Am Geriatr Soc*, 65: 800-807.
2. Petermann F, Diaz-Martinez X, Garrido-Mendez A, Leiva AM, Martinez MA, Salas C, Poblete-Valderrama F, Celis-Morales C. (2018) [Association between type 2 diabetes and physical activity in individuals with family history of diabetes]. *Gac Sanit*, 32: 230-235.
3. Fujita H, Hosono A, Shibata K, Tsujimura S, Oka K, Okamoto N, Kamiya M, Kondo F, Wakabayashi R, Ichikawa M, Yamada T, Suzuki S. (2019) Physical Activity Earlier in Life Is Inversely Associated With Insulin Resistance Among Adults in Japan. *J Epidemiol*, 29: 57-60.
4. Paffenbarger RSJ, Wing AL, Hyde RT. (2017) Physical Activity as an Index of Heart Attack Risk in College Alumni. *Am J Epidemiol*, 185: 1051-1065.
5. Rosero ID, Ramirez-Velez R, Lucia A, Martinez-Velilla N, Santos-Lozano A, Valenzuela PL, Morilla I, Izquierdo M. (2019) Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on Preoperative Physical Exercise Interventions in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*, 11.
6. Kuehr L, Wiskemann J, Abel U, Ulrich CM, Hummler S, Thomas M. (2014) Exercise in patients with non-small cell lung cancer. *Med Sci Sports Exerc*, 46: 656-663.
7. Lacombe J, Armstrong MEG, Wright FL, Foster C. (2019) The impact of physical activity and an additional behavioural risk factor on cardiovascular disease, cancer and all-cause mortality: a systematic review. *BMC Public Health*, 19: 900.
8. Wang J, Huang L, Gao Y, Wang Y, Chen S, Huang J, Zheng W, Bao P, Gong Y, Zhang Y, Wang M, Wong MCS. (2019) Physically active individuals have a 23% lower risk of any colorectal neoplasia and a 27% lower risk of advanced colorectal neoplasia than their non-active counterparts: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Sports Med*, doi:10.1136/bjsports-2018-100350.

9. Kou X, Chen D, Chen N. (2019) Physical Activity Alleviates Cognitive Dysfunction of Alzheimer's Disease through Regulating the mTOR Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*, 20.
10. Kubota Y, Iso H, Yamagishi K, Sawada N, Tsugane S. (2017) Daily Total Physical Activity and Incident Stroke: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Stroke*, 48: 1730-1736.
11. Sharma S, Merghani A, Mont L. (2015) Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J*, 36: 1445-1453.
12. Hills AP, Street SJ, Byrne NM. (2015) Physical Activity and Health: "What is Old is New Again". *Adv Food Nutr Res*, 75: 77-95.
13. Pavlik G. (2015) The role of the regular physical activity in the prevention of different diseases and in the preservation of health. *Egészségtudomány*, 59/2 11-26.
14. Maillard F, Rousset S, Pereira B, Traore A, de Pradel Del Amaze P, Boirie Y, Duclos M, Boisseau N. (2016) High-intensity interval training reduces abdominal fat mass in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 42: 433-441.
15. Pavlik G. *Élettan - Sportélettan*. In: GubicsÁ (szerk.). *Medicina Könyvkiadó Zrt.*, Budapest, 2013: 347.
16. Ács P, Hécz R, Paár D. (2011) A fittség mértéke. A fizikai inaktivitás nemzetgazdasági terhei Magyarországon. *Közgazdasági Szemle*, 58.689-708.
17. Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE. (1975) Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med*, 82: 521-524.
18. Pavlik G. *Élettan - Sportélettan*. In: GubicsÁ (szerk.). *Medicina Könyvkiadó Zrt.*, Budapest, 2013: 383.
19. Pineda J, Marin F, Cordero A, Giner C, Quiles JA, Sogorb F. (2016) Sport, health and sudden death. *Int J Cardiol*, 221: 230-231.
20. Olah A, Nemeth BT, Matyas C, Hidi L, Lux A, Ruppert M, Kellermayer D, Sayour AA, Szabo L, Torok M, Meltzer A, Geller 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: H587-597.
21. Radovits T, Olah A, Lux A, Nemeth BT, Hidi L, Birtalan E, Kellermayer D, Matyas C, Szabo 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.
22. Nakamura M, Sadoshima J. (2018) Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol*, 15: 387-407.
 23. Pelliccia A, Maron MS, Maron BJ. (2012) Assessment of left ventricular hypertrophy in a trained athlete: differential diagnosis of physiologic athlete's heart from pathologic hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis*, 54: 387-396.
 24. Prior DL, La Gerche A. (2012) The athlete's heart. *Heart*, 98: 947-955.
 25. Olah A, Kovacs A, Lux A, Tokodi M, Braun S, Lakatos BK, Matyas C, Kellermayer D, Ruppert M, Sayour AA, Barta BA, Merkely B, Radovits T. (2019) Characterization of the dynamic changes in left ventricular morphology and function induced by exercise training and detraining. *Int J Cardiol*, 277: 178-185.
 26. Augustine DX, Howard L. (2018) Left Ventricular Hypertrophy in Athletes: Differentiating Physiology From Pathology. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 20: 96.
 27. Naylor LH, George K, O'Driscoll G, Green DJ. (2008) The athlete's heart: a contemporary appraisal of the 'Morganroth hypothesis'. *Sports Med*, 38: 69-90.
 28. Barbier J, Ville N, Kervio G, Walther G, Carre F. (2006) Sports-specific features of athlete's heart and their relation to echocardiographic parameters. *Herz*, 31: 531-543.
 29. Wang S, Ma JZ, Zhu SS, Xu DJ, Zou JG, Cao KJ. (2008) Swimming training can affect intrinsic calcium current characteristics in rat myocardium. *Eur J Appl Physiol*, 104: 549-555.
 30. Kovacs A, Olah A, Lux A, Matyas C, Nemeth BT, Kellermayer D, Ruppert M, Torok M, Szabo L, Meltzer A, 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.
 31. Nagy KV, Kutyifa V, Apor A, Édes E, Nagy A, Merkely B. (2012) Balkamra-hipertrófia és remodelling vizsgálata élsportolóknál. *Cardiologia Hungarica*, 42 : 14–19.

32. Paterick TE, Gordon T, Spiegel D. (2014) Echocardiography: profiling of the athlete's heart. *J Am Soc Echocardiogr*, 27: 940-948.
33. Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C, Torella D. (2012) Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. *Heart*, 98: 5-10.
34. Tomanek RJ. (1970) Effects of age and exercise on the extent of the myocardial capillary bed. *Anat Rec*, 167: 55-62.
35. Bloor CM, Leon AS. (1970) Interaction of age and exercise on the heart and its blood supply. *Lab Invest*, 22: 160-165.
36. Tomanek RJ. (1994) Exercise-induced coronary angiogenesis: a review. *Med Sci Sports Exerc*, 26: 1245-1251.
37. Park S, Moon YJ, Nam GB, Kim YJ. (2019) Changes in Doppler echocardiography depending on type of elite athletes immediately after maximal exercise. *J Sports Med Phys Fitness*, 59: 524-529.
38. Hotta K, Chen B, Behnke BJ, Ghosh P, Stabley JN, Bramy JA, Sepulveda JL, Delp MD, Muller-Delp JM. (2017) Exercise training reverses age-induced diastolic dysfunction and restores coronary microvascular function. *J Physiol*, 595: 3703-3719.
39. Olah A, Matyas C, Kellermayer D, Ruppert M, Barta BA, Sayour AA, Torok M, Koncsos G, Giricz Z, Ferdinandy P, Merkely B, Radovits T. (2019) Sex Differences in Morphological and Functional Aspects of Exercise-Induced Cardiac Hypertrophy in a Rat Model. *Front Physiol*, 10: 889.
40. Bansal M, Kasliwal RR. (2013) How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J*, 65: 117-123.
41. Pavlik G, Major Z, Csajagi E, Jeserich M, Kneffel Z. (2013) The athlete's heart. Part II: influencing factors on the athlete's heart: types of sports and age (review). *Acta Physiol Hung*, 100: 1-27.
42. Shimizu I, Minamino T. (2016) Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*, 97: 245-262.
43. Lyon RC, Zanella F, Omens JH, Sheikh F. (2015) Mechanotransduction in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res*, 116: 1462-1476.

44. Belke DD, Betuing S, Tuttle MJ, Graveleau C, Young ME, Pham M, Zhang D, Cooksey RC, McClain DA, Litwin SE, Taegtmeier H, Severson D, Kahn CR, Abel ED. (2002) Insulin signaling coordinately regulates cardiac size, metabolism, and contractile protein isoform expression. *J Clin Invest*, 109: 629-639.
45. Kim J, Wende AR, Sena S, Theobald HA, Soto J, Sloan C, Wayment BE, Litwin SE, Holzenberger M, LeRoith D, Abel ED. (2008) Insulin-like growth factor I receptor signaling is required for exercise-induced cardiac hypertrophy. *Mol Endocrinol*, 22: 2531-2543.
46. McMullen JR, Shioi T, Huang WY, Zhang L, Tarnavski O, Bisping E, Schinke M, Kong S, Sherwood MC, Brown J, Riggi L, Kang PM, Izumo S. (2004) The insulin-like growth factor 1 receptor induces physiological heart growth via the phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) pathway. *J Biol Chem*, 279: 4782-4793.
47. Kinugawa K, Jeong MY, Bristow MR, Long CS. (2005) Thyroid hormone induces cardiac myocyte hypertrophy in a thyroid hormone receptor alpha1-specific manner that requires TAK1 and p38 mitogen-activated protein kinase. *Mol Endocrinol*, 19: 1618-1628.
48. Urhausen A, Monz T, Kindermann W. (1996) Sports-specific adaptation of left ventricular muscle mass in athlete's heart. I. An echocardiographic study with combined isometric and dynamic exercise trained athletes (male and female rowers). *Int J Sports Med*, 17 Suppl 3: S145-151.
49. Escudero EM, Orlowski A, Diaz A, Pinilla OA, Ennis IL, Aiello EA. (2014) Gender differences in cardiac left ventricular mass and function: Clinical and experimental observations. *Cardiol J*, 21: 53-59.
50. Clutton-Brock TH, Harvey PH, Rudder B. (1977) Sexual dimorphism, socioeconomic sex ratio and body weight in primates. *Nature*, 269: 797-800.
51. Dworatzek E, Mahmoodzadeh S, Schubert C, Westphal C, Leber J, Kusch A, Kararigas G, Fliegner D, Moulin M, Ventura-Clapier R, Gustafsson JA, Davidson MM, Dragun D, Regitz-Zagrosek V. (2014) Sex differences in exercise-induced physiological myocardial hypertrophy are modulated by oestrogen receptor beta. *Cardiovasc Res*, 102: 418-428.

52. Finocchiaro G, Dhutia H, D'Silva A, Malhotra A, Steriotis A, Millar L, Prakash K, Narain R, Papadakis M, Sharma R, Sharma S. (2017) Effect of Sex and Sporting Discipline on LV Adaptation to Exercise. *JACC Cardiovasc Imaging*, 10: 965-972.
53. Finocchiaro G, Sharma S. (2016) Do endurance sports affect female hearts differently to male hearts? *Future Cardiol*, 12: 105-108.
54. Spirito P, Pelliccia A, Proschan MA, Granata M, Spataro A, Bellone P, Caselli G, Biffi A, Vecchio C, Maron BJ. (1994) Morphology of the "athlete's heart" assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol*, 74: 802-806.
55. Batterham AM, George KP. (1995) Scaling anaerobic performance for differences in body dimensions. *Med Sci Sports Exerc*, 27: 1098-1100.
56. Zemva A, Rogel P. (2001) Gender differences in athlete's heart: association with 24-h blood pressure. A study of pairs in sport dancing. *Int J Cardiol*, 77: 49-54.
57. Nio AQ, Stohr EJ, Shave R. (2015) The female human heart at rest and during exercise: a review. *Eur J Sport Sci*, 15: 286-295.
58. Giraldeau G, Kobayashi Y, Finocchiaro G, Wheeler M, Perez M, Kuznetsova T, Lord R, George KP, Oxborough D, Schnittger I, Froelicher V, Liang D, Ashley E, Haddad F. (2015) Gender differences in ventricular remodeling and function in college athletes, insights from lean body mass scaling and deformation imaging. *Am J Cardiol*, 116: 1610-1616.
59. Genovesi S, Zaccaria D, Rossi E, Valsecchi MG, Stella A, Stramba-Badiale M. (2007) Effects of exercise training on heart rate and QT interval in healthy young individuals: are there gender differences? *Europace*, 9: 55-60.
60. Westphal C, Schubert C, Prella K, Penkalla A, Fliegner D, Petrov G, Regitz-Zagrosek V. (2012) Effects of estrogen, an ERalpha agonist and raloxifene on pressure overload induced cardiac hypertrophy. *PLoS One*, 7: e50802.
61. Fliegner D, Schubert C, Penkalla A, Witt H, Kararigas G, Dworatzek E, Staub E, Martus P, Ruiz Noppinger P, Kintscher U, Gustafsson JA, Regitz-Zagrosek V. (2010) Female sex and estrogen receptor-beta attenuate cardiac remodeling and apoptosis in pressure overload. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 298: R1597-1606.

62. Foryst-Ludwig A, Kintscher U. (2013) Sex differences in exercise-induced cardiac hypertrophy. *Pflugers Arch*, 465: 731-737.
63. Foryst-Ludwig A, Kreissl MC, Sprang C, Thalke B, Bohm C, Benz V, Gurgun D, Dragun D, Schubert C, Mai K, Stawowy P, Spranger J, Regitz-Zagrosek V, Unger T, Kintscher U. (2011) Sex differences in physiological cardiac hypertrophy are associated with exercise-mediated changes in energy substrate availability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 301: H115-122.
64. Menchetti L, Guelfi G, Speranza R, Carotenuto P, Moscati L, Diverio S. (2019) Benefits of dietary supplements on the physical fitness of German Shepherd dogs during a drug detection training course. *PLoS One*, 14: e0218275.
65. Marschner RA, Banda P, Wajner SM, Markoski MM, Schaun M, Lehnen AM. (2019) Short-term exercise training improves cardiac function associated to a better antioxidant response and lower type 3 iodothyronine deiodinase activity after myocardial infarction. *PLoS One*, 14: e0222334.
66. Ouyang A, Olver TD, Emter CA, Fleenor BS. (2019) Chronic exercise training prevents coronary artery stiffening in aortic-banded miniswine: role of perivascular adipose-derived advanced glycation end products. *J Appl Physiol* (1985), 127: 816-827.
67. Kregel KC, Allen DL, Booth FW, Fleshner MR, Henriksen EJ, Musch TI, O'Leary DS, Parks CM, Poole DC, Ra'anan AW, Sheriff DD, Sturek MS, Toth LA. Resource Book for the Design of Animal Exercise Protocols. In. American Physiological Society, 2006: 1-57.
68. Chinn GA, Sasaki Russell JM, Banh ET, Lee SC, Sall JW. (2019) Voluntary Exercise Rescues the Spatial Memory Deficit Associated With Early Life Isoflurane Exposure in Male Rats. *Anesth Analg*, doi:10.1213/ane.0000000000004418.
69. Avin KG, Allen MR, Chen NX, Srinivasan S, O'Neill KD, Troutman AD, Mast G, Swallow EA, Brown MB, Wallace JM, Zimmers TA, Warden SJ, Moe SM. (2019) Voluntary Wheel Running Has Beneficial Effects in a Rat Model of CKD-Mineral Bone Disorder (CKD-MBD). *J Am Soc Nephrol*, doi:10.1681/asn.2019040349.

70. Miklosz A, Baranowski M, Lukaszuk B, Zabielski P, Chabowski A, Gorski J. (2019) Effect of acute exercise on mRNA and protein expression of main components of the lipolytic complex in different skeletal muscle types in the rat. *J Physiol Pharmacol*, 70.
71. Jimenez-Maldonado A, Montero S, Lemus M, Cerna-Cortes J, Rodriguez-Hernandez A, Mendoza MA, Melnikov V, Gamboa-Dominguez A, Muniz J, Virgen-Ortiz A, Roces de Alvarez-Buylla E. (2019) Moderate and high intensity chronic exercise reduces plasma tumor necrosis factor alpha and increases the Langerhans islet area in healthy rats. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 19: 354-361.
72. Brooks GA, White TP. (1978) Determination of metabolic and heart rate responses of rats to treadmill exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 45: 1009-1015.
73. Thu VT, Kim HK, Han J. (2017) Acute and Chronic Exercise in Animal Models. *Adv Exp Med Biol*, 999: 55-71.
74. Pavlik G. (1985) Effects of physical training and detraining on resting cardiovascular parameters in albino rats. *Acta Physiol Hung*, 66: 27-37.
75. Pavlik G, Frenkl R. (1978) Cardiac output and peripheral resistance of swim-trained rats under urethan anesthesia. *Acta Physiol Acad Sci Hung*, 52: 375-380.
76. Pavlik G, Hegyi A, Frenkl R. (1976) Alpha and beta adrenergic sensitivity in trained and untrained albino rats. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 36: 65-73.
77. Yankelevitch-Yahav R, Franko M, Huly A, Doron R. (2015) The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *J Vis Exp*, doi:10.3791/52587.
78. Ghio FE, Pieri M, Agracheva A, Melisurgo G, Ponti A, Serini C. (2012) Sudden cardiac arrest in a marathon runner. A case report. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*, 4: 130-132.
79. Maron BJ. (2003) Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*, 349: 1064-1075.
80. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF. (2016) Demographics and Epidemiology of Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: From the United States National Registry. *Am J Med*, 129: 1170-1177.

81. Green DJ, Hopman MT, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DH. (2017) Vascular Adaptation to Exercise in Humans: Role of Hemodynamic Stimuli. *Physiol Rev*, 97: 495-528.
82. Backshall J, Ford GA, Bawamia B, Quinn L, Trenell M, Kunadian V. (2015) Physical activity in the management of patients with coronary artery disease: a review. *Cardiol Rev*, 23: 18-25.
83. Laughlin MH, Newcomer SC, Bender SB. (2008) Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. *J Appl Physiol* (1985), 104: 588-600.
84. Green DJ, Spence A, Rowley N, Thijssen DH, Naylor LH. (2012) Vascular adaptation in athletes: is there an 'athlete's artery'? *Exp Physiol*, 97: 295-304.
85. Atkinson CL, Carter HH, Dawson EA, Naylor LH, Thijssen DH, Green DJ. (2015) Impact of handgrip exercise intensity on brachial artery flow-mediated dilation. *Eur J Appl Physiol*, 115: 1705-1713.
86. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. (2015) The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*, 45: 679-692.
87. Early KS, Stewart A, Johannsen N, Lavie CJ, Thomas JR, Welsh M. (2017) The Effects of Exercise Training on Brachial Artery Flow-Mediated Dilation: A Meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 37: 77-89.
88. Landers-Ramos RQ, Corrigan KJ, Guth LM, Altom CN, Spangenburg EE, Prior SJ, Hagberg JM. (2016) Short-term exercise training improves flow-mediated dilation and circulating angiogenic cell number in older sedentary adults. *Appl Physiol Nutr Metab*, 41: 832-841.
89. Olver TD, Ferguson BS, Laughlin MH. (2015) Molecular Mechanisms for Exercise Training-Induced Changes in Vascular Structure and Function: Skeletal Muscle, Cardiac Muscle, and the Brain. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 135: 227-257.
90. Calvert JW, Condit ME, Aragón JP, Nicholson CK, Moody BF, Hood RL, Sindler AL, Gundewar S, Seals DR, Barouch LA, Lefter DJ. (2011) Exercise protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via stimulation of $\beta(3)$ -adrenergic

- receptors and increased nitric oxide signaling: role of nitrite and nitrosothiols. *Circ Res*, 108: 1448-1458.
91. Farah C, Kleindienst A, Bolea G, Meyer G, Gayrard S, Geny B, Obert P, Cazorla O, Tanguy S, Reboul C. (2013) Exercise-induced cardioprotection: a role for eNOS uncoupling and NO metabolites. *Basic Res Cardiol*, 108: 389.
 92. Farah C, Nascimento A, Bolea G, Meyer G, Gayrard S, Lacampagne A, Cazorla O, Reboul C. (2017) Key role of endothelium in the eNOS-dependent cardioprotection with exercise training. *J Mol Cell Cardiol*, 102: 26-30.
 93. Park SY, Rossman MJ, Gifford JR, Bharath LP, Bauersachs J, Richardson RS, Abel ED, Symons JD, Riehle C. (2016) Exercise training improves vascular mitochondrial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 310: H821-829.
 94. Laughlin MH, Oltman CL, Bowles DK. (1998) Exercise training-induced adaptations in the coronary circulation. *Med Sci Sports Exerc*, 30: 352-360.
 95. Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ. (2012) The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 302: H10-23.
 96. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, Camici PG, Dorobantu M, Duncker DJ, Escaned J, Koller A, Piek JJ, de Wit C. (2015) Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*, 36: 3134-3146.
 97. Szekeres M, Nadasy GL, Dornyei G, Szenasi A, Koller A. (2018) Remodeling of Wall Mechanics and the Myogenic Mechanism of Rat Intramural Coronary Arterioles in Response to a Short-Term Daily Exercise Program: Role of Endothelial Factors. *J Vasc Res*, 55: 87-97.
 98. Bove AA, Dewey JD. (1985) Proximal coronary vasomotor reactivity after exercise training in dogs. *Circulation*, 71: 620-625.
 99. Muller JM, Myers PR, Laughlin MH. (1994) Vasodilator responses of coronary resistance arteries of exercise-trained pigs. *Circulation*, 89: 2308-2314.
 100. Laughlin MH, Pollock JS, Amann JF, Hollis ML, Woodman CR, Price EM. (2001) Training induces nonuniform increases in eNOS content along the coronary arterial tree. *J Appl Physiol* (1985), 90: 501-510.

101. Rush JW, Laughlin MH, Woodman CR, Price EM. (2000) SOD-1 expression in pig coronary arterioles is increased by exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 279: H2068-2076.
102. Hanna MA, Taylor CR, Chen B, La HS, Maraj JJ, Kilar CR, Behnke BJ, Delp MD, Muller-Delp JM. (2014) Structural remodeling of coronary resistance arteries: effects of age and exercise training. *J Appl Physiol* (1985), 117: 616-623.
103. Couto GK, Paula SM, Gomes-Santos IL, Negrão CE, Rossoni LV. (2018) Exercise training induces eNOS coupling and restores relaxation in coronary arteries of heart failure rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 314: H878-h887.
104. Woodman CR, Muller JM, Laughlin MH, Price EM. (1997) Induction of nitric oxide synthase mRNA in coronary resistance arteries isolated from exercise-trained pigs. *Am J Physiol*, 273: H2575-2579.
105. McCall TB, Boughton-Smith NK, Palmer RM, Whittle BJ, Moncada S. (1989) Synthesis of nitric oxide from L-arginine by neutrophils. Release and interaction with superoxide anion. *Biochem J*, 261: 293-296.
106. Mügge A, Elwell JH, Peterson TE, Harrison DG. (1991) Release of intact endothelium-derived relaxing factor depends on endothelial superoxide dismutase activity. *Am J Physiol*, 260: C219-225.
107. Matrai M, Mericli M, Nadasy GL, Szekeres M, Varbiro S, Banhidy F, Acs N, Monos E, Szekacs B. (2007) Gender differences in biomechanical properties of intramural coronary resistance arteries of rats, an in vitro microarteriographic study. *J Biomech*, 40: 1024-1030.
108. Kim SG, Apple S, Mintz GS, McMillan T, Caños DA, Maehara A, Weissman NJ. (2004) The importance of gender on coronary artery size: in-vivo assessment by intravascular ultrasound. *Clin Cardiol*, 27: 291-294.
109. Kruś S, Turjman MW, Fiejka E. (2000) Comparative morphology of the hepatic and coronary artery walls. Part I. Differences in the distribution and intensity of non-atherosclerotic intimal thickening and atherosclerosis. *Med Sci Monit*, 6: 19-23.
110. Ozolanta I, Teter G, Purinya B, Kasyanov V. (1998) Changes in the mechanical properties, biochemical contents and wall structure of the human coronary arteries with age and sex. *Med Eng Phys*, 20: 523-533.

111. Mericli M, Nádasy GL, Szekeres M, Várbiro S, Vajo Z, Mátrai M, Acs N, Monos E, Székács B. (2004) Estrogen replacement therapy reverses changes in intramural coronary resistance arteries caused by female sex hormone depletion. *Cardiovasc Res*, 61: 317-324.
112. Zhang Y, Davidge ST. (1999) Estrogen replacement increases coronary artery distensibility in ovariectomized rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 77: 75-78.
113. Herman SM, Robinson JT, McCredie RJ, Adams MR, Boyer MJ, Celermajer DS. (1997) Androgen deprivation is associated with enhanced endothelium-dependent dilatation in adult men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17: 2004-2009.
114. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P. (1999) Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation*, 100: 1690-1696.
115. Green DJ, Hopkins ND, Jones H, Thijssen DH, Eijsvogels TM, Yeap BB. (2016) Sex differences in vascular endothelial function and health in humans: impacts of exercise. *Exp Physiol*, 101: 230-242.
116. Moreau KL, Stauffer BL, Kohrt WM, Seals DR. (2013) Essential role of estrogen for improvements in vascular endothelial function with endurance exercise in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 98: 4507-4515.
117. Delaney LE, Arce-Esquivel AA, Kuroki K, Laughlin MH. (2012) Exercise training improves vasoreactivity in the knee artery. *Int J Sports Med*, 33: 114-122.
118. Duncker DJ, Bache RJ, Merkus D. (2012) Regulation of coronary resistance vessel tone in response to exercise. *J Mol Cell Cardiol*, 52: 802-813.
119. Pierce GL, Eskurza I, Walker AE, Fay TN, Seals DR. (2011) Sex-specific effects of habitual aerobic exercise on brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged and older adults. *Clin Sci (Lond)*, 120: 13-23.
120. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. (1976) Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol*, 37: 7-11.
121. Nádasy GL, Szekeres M, Dezsai L, Várbiro S, Szekacs B, Monos E. (2001) Preparation of intramural small coronary artery and arteriole segments and resistance artery networks from the rat heart for microarteriography and for in situ perfusion video mapping. *Microvasc Res*, 61: 282-286.

122. Nyborg NC, Baandrup U, Mikkelsen EO, Mulvany MJ. (1987) Active, passive and myogenic characteristics of isolated rat intramural coronary resistance arteries. *Pflugers Arch*, 410: 664-670.
123. Cox RH. (1974) Three-dimensional mechanics of arterial segments in vitro: methods. *J Appl Physiol*, 36: 381-384.
124. Hetthessy JR, Tokes AM, Keresz S, Balla P, Dornyei G, Monos E, Nadasy GL. (2018) High pressure-low flow remodeling of the rat saphenous vein wall. *Phlebology*, 33: 128-137.
125. Wappler EA, Antal P, Varbiro S, Szekacs B, Simon A, Nagy Z, Monos E, Nadasy GL. (2013) Network remodeling of intramural coronary resistance arteries in the aged rat: a statistical analysis of geometry. *Mech Ageing Dev*, 134: 307-313.
126. Mátrai M, Hetthéssy J, Nádasy GL, Monos E, Székács B, Várbíró S. (2012) Sex differences in the biomechanics and contractility of intramural coronary arteries in angiotensin II-induced hypertension. *Gend Med*, 9: 548-556.
127. Lakatta EG. (2002) Cardiovascular ageing in health sets the stage for cardiovascular disease. *Heart Lung Circ*, 11: 76-91.
128. Adams V, Reich B, Uhlemann M, Niebauer J. (2017) Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 313: H72-h88.
129. Olah A, Kellermayer D, Matyas C, Nemeth BT, Lux A, Szabo L, Torok M, Ruppert M, Meltzer A, Sayour AA, Benke K, Hartyanszky I, Merkely B, Radovits T. (2017) Complete Reversion of Cardiac Functional Adaptation Induced by Exercise Training. *Med Sci Sports Exerc*, 49: 420-429.
130. Laughlin MH. (1994) Effects of exercise training on coronary circulation: introduction. *Med Sci Sports Exerc*, 26: 1226-1229.
131. Laughlin MH. (1995) Endothelium-mediated control of coronary vascular tone after chronic exercise training. *Med Sci Sports Exerc*, 27: 1135-1144.
132. Segal SS, Kurjiaka DT, Caston AL. (1993) Endurance training increases arterial wall thickness in rats. *J Appl Physiol* (1985), 74: 722-726.
133. Souza RR, de Franca E, Madureira D, Pontes CCR, Santana JO, Caperuto EC. (2017) Resistance training improves aortic structure in Wistar rats. *Braz J Phys Ther*, 21: 244-250.

134. Konhilas JP, Maass AH, Luckey SW, Stauffer BL, Olson EN, Leinwand LA. (2004) Sex modifies exercise and cardiac adaptation in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287: H2768-2776.
135. Horváth P, Petrekanits M, Györe I, Kneffel Z, Varga-Pintér B, Pavlik G. (2009) Echocardiographic and spiroergometric data of elite Hungarian female water polo players. *Acta Physiol Hung*, 96: 449-457.
136. Kneffel Z, Varga-Pintér B, Tóth M, Major Z, Pavlik G. (2011) Relationship between the heart rate and E/A ratio in athletic and non-athletic males. *Acta Physiol Hung*, 98: 284-293.
137. Pelliccia A. (1996) Determinants of morphologic cardiac adaptation in elite athletes: the role of athletic training and constitutional factors. *Int J Sports Med*, 17 Suppl 3: S157-163.
138. Buttrick PM, Levite HA, Schaible TF, Ciambone G, Scheuer J. (1985) Early increases in coronary vascular reserve in exercised rats are independent of cardiac hypertrophy. *J Appl Physiol* (1985), 59: 1861-1865.
139. Malhotra A, Buttrick P, Scheuer J. (1990) Effects of sex hormones on development of physiological and pathological cardiac hypertrophy in male and female rats. *Am J Physiol*, 259: H866-871.
140. Muller JM, Myers PR, Laughlin MH. (1993) Exercise training alters myogenic responses in porcine coronary resistance arteries. *J Appl Physiol* (1985), 75: 2677-2682.
141. Bowles DK. (2001) Gender influences coronary L-type Ca(2+) current and adaptation to exercise training in miniature swine. *J Appl Physiol* (1985), 91: 2503-2510.
142. Black MA, Cable NT, Thijssen DH, Green DJ. (2009) Impact of age, sex, and exercise on brachial artery flow-mediated dilatation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297: H1109-1116.
143. Heaps CL, Sturek M, Rapps JA, Laughlin MH, Parker JL. (2000) Exercise training restores adenosine-induced relaxation in coronary arteries distal to chronic occlusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278: H1984-1992.

144. Bowles DK, Laughlin MH, Sturek M. (1998) Exercise training increases K⁺-channel contribution to regulation of coronary arterial tone. *J Appl Physiol* (1985), 84: 1225-1233.
145. Pahkala K, Heinonen OJ, Lagstrom H, Hakala P, Simell O, Viikari JS, Ronnema T, Hernelahti M, Sillanmaki L, Raitakari OT. (2008) Vascular endothelial function and leisure-time physical activity in adolescents. *Circulation*, 118: 2353-2359.
146. Hwang IC, Kim KH, Choi WS, Kim HJ, Im MS, Kim YJ, Kim SH, Kim MA, Sohn DW, Zo JH. (2012) Impact of acute exercise on brachial artery flow-mediated dilatation in young healthy people. *Cardiovasc Ultrasound*, 10: 39.
147. Parker JL, Oltman CL, Muller JM, Myers PR, Adams HR, Laughlin MH. (1994) Effects of exercise training on regulation of tone in coronary arteries and arterioles. *Med Sci Sports Exerc*, 26: 1252-1261.
148. Varbiro S, Matrai M, Szekeres M, Nadasy GL, Szaky E, Mericli M, Banhidy F, Monos E, Szekacs B. (2006) Intramural coronary artery constrictor reactivity to thromboxane is higher in male than in female rats. *Gynecol Endocrinol*, 22: 44-47.

XI. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Disszertáció alapját képező közlemények:

Török M., Monori-Kiss A, Pál É, Horváth E, Jósvai A, Merkely P, Barta BA, Mátyás C, Oláh A, Radovits T, Merkely B, Ács N, Nádasy GyL and Várbíró Sz. Long-term exercise results in morphological and biomechanical changes in coronary resistance arterioles in male and female rats.

BIOLOGY OF SEX DIFFERENCES, 2020;11(1):7. doi: 10.1186/s13293-020-0284-0.

IF: 3,267*

Török M., Horváth EM, Monori-Kiss A, Pál É, Gerszi D, Merkely P, Sayour AA, Mátyás Cs, Oláh A, Radovits T, Merkely B, Ács N, Nádasy GyL and Várbíró Sz. Chronic swimming training resulted in more relaxed coronary arterioles in male and enhanced vasoconstrictor ability in female rats

THE JOURNAL OF SPORT MEDICINE AND PHYSICAL FITNESS, 2020;

IF: 1,432*

Disszertáció témájától független közlemények:

Oláh A, Mátyás C, Kellermayer D, Ruppert M, Barta BA, Sayour AA, **Török M.**, Koncsos G, Giricz Z, Ferdinándy P, Merkely B and Radovits T. Sex Differences in Morphological and Functional Aspects of Exercise-Induced Cardiac Hypertrophy in a Rat Model. FRONTIERS IN PHYSIOLOGY, 10: 889. (2019) IF: 3,367*

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. Prevention of the development of heart failure with preserved ejection fraction by the phosphodiesterase-5A inhibitor vardenafil in rats with type 2 diabetes. EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE, 19:326-336. (2017). IF: 10,683

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. Complete Reversion of Cardiac Function Adaptation Induces Exercise Training. MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE. 49:410-429. (2017) IF: 4,291

Oláh A, Németh BT, Mátyás C, Hidi L, Lux Á, Ruppert M, Kellermayer D, Sayour AA, Szabó L, **Török M**, Meltzer A, Geller L, Merkely B, Radovits T. Physiological and pathological left ventricular hypertrophy of comparable degree is associated with characteristic differences of in vivo hemodynamics. AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY. 310: H587-97. (2016) IF: 3,348

Kovács A, Oláh A, Lux Á, Mátyás C, Németh BT, Kellermayer D, Ruppert M, **Török M**, Szabó L, Meltzer A, Assabiny A, Birtalan E, Merkely B, Radovits T. Strain and strain rate by speckle tracking echocardiography correlate with pressure-volume loop derived contractility indices in a rat model of athlete's heart. AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY. 308: H743-8. (2015) IF: 3,324

* várható impakt faktor érték

ÖSSZESÍTETT IMPAKT FAKTOR: 29,712

XII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Várbíró Szabolcsnak a szakmai vezetéséért, a fáradhatatlan segítségéért és útmutatásáért. Köszönöm bizalmát és a lehetőséget, hogy már diákkörösként bekapcsolódhattam a kutatócsoportjuk munkájába!

Hálás vagyok Dr. Radovits Tamásnak, hogy diákkörösként foglalkozott velem és megtanított a pontos és precíz kutatói gondolkodásmódra. Köszönöm, hogy része lehettem a Kísérleti Kutató Laboratórium csapatának, és hogy Hozzá bármikor fordulhattam tanácsért! Továbbá köszönöm Dr. Oláh Attilának a hasznos szakmai tanácsokat és a közös kísérleteket!

Kutatásunk a Semmelweis Egyetem intézetei közötti együttműködésnek köszönhetően valósulhatott meg: köszönöm Prof. Dr. Merkely Béla rektor úrnak, Prof. Dr. Benyó Zoltán intézet igazgatónak és Prof. Dr. Ács Nándor intézet igazgatónak a támogatását és hogy lehetőséget biztosítottak a kutatásomhoz! Továbbá köszönöm Dr. Nádasy György, az Élettani Intézet egyetemi docensének, a mikrosebészet szakértőjének a kísérletekben nyújtott fáradhatatlan segítségét!

Köszönöm PhD hallgató társaimnak a jó barátságot, a hasznos szakmai tanácsokat és a közös kísérleteket! Külön kiemelném Dr. Monori-Kiss Annát, Dr. Pál Évát, Dr. Merkely Petrát és Dr. Jósvai Attilát.

Továbbá szeretném megköszönni a közös munkát a tudományos diákköri hallgatóknak. Külön köszönet Horváth Eszternek, Széky Flórának és Ábrahám Evelinnek a disszertációm alapját képező publikációk kísérleteiben nyújtott segítségükért!

Köszönettel tartozom mind a Klinikai Kísérleti Kutató Intézet, mind a Kísérleti Kutató Laboratórium munkatársainak a rengeteg segítségért! Külön kiemelném Murányi Ildikó, Bíró Henriett, Juhász Dóra és Fritz Gábor asszisztensek segítségét!