

**INFLAMMATORY RESPONSE AND OXIDATIVE STRESS
ASSOCIATED WITH CARDIOPULMONARY BYPASS**

PhD Thesis

Balázs Gasz, M.D.

Head of the Doctoral School: Prof Dr. Judit Nagy

Program leader and Supervisor : Prof. Erzsébet Róth

**University of Pécs,
Department of Surgical Research and Techniques**

2006

0

INTRODUCTION

Majority of operations in cardiac surgery necessitate the applying of cardiopulmonary bypass (CPB). Despite the advances of CPB in safety and over 50 years of practice it is known to provoke complex cascades of particularly unknown physiological processes. Activation of acute inflammatory response is the most important and versatile effect of CPB resulting from operative trauma, blood exposure to artificial surface, damage of barrier of intestinal mucosa, abnormal blood gas interfaces and reperfusion injury after global ischemia of the heart.

Although more and more contributors of CPB- associated inflammatory response are elucidated, several events of inflammatory processes and its dynamic are unclear yet. Majority of therapeutic measures failed to improve clinical and even experimental outcomes. Better therapeutic strategies are based only on solid understanding of mechanisms involved in CPB-mediated inflammatory cascade.

As an initial step exposure of blood to non-endothelial surfaces activates the complement system. Both alternative and classic pathways are involved in complement activation as a consequence of contact of blood with extracorporeal circuit, heparine and protamin administration and endotoxin release.

Upon complement activation WBC convert to activated state leading to changes in gene expression and function which is pivotal part of inflammatory response to CPB with further important influences.

Responding to CPB polymorhonuclear leucocytes (PMN) release oxidants and proteases and further inflammation- amplifying products resulting in tissue damage. Mononuclear cells, monocytes (MC) and lymphocytes (PBL) also play a pivotal role in regulation of inflammatory processes and the exact change in phenotype of mononuclear cells during CPB is not well determined and appears to be ambiguous.

As a general consequence of CPB, adhesion molecules are presented on WBC leading to interaction between the endothelial cells (EC). Upon expressing adhesion molecules WBC can attach to endothelial cells and transmigrate through vessel wall thereby extending tissue damage

Similarly to leukocytes, platelets exhibit change in shape, presentation of adhesion molecules and activation responding to CPB. Upon platelet activation WBC-platelet conjugates can be formulated leading to intravascular obstruction. Even though, release of intracellular contents can lead to tissue destruction and disturbances in coagulation.

Essential consequence of inflammatory-cell activation is the release of different cytokines. Cytokines might be the most crucial and central contributor of inflammatory processes thus prolonging and enhancing or even blunting the inflammatory reactions. The sensitive balance between different cytokines can be blunted implicating in development of impaired healing processes and complications. Some cytokines in extremely elevated concentration can modulate the function of organs locally and even at distant location from involved organ.

The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is essential to appraise the genuine effect of different cytokines and the characteristics of cytokine network. Temporal change of the balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is less investigated.

Evidence suggests that the myocardium is capable of synthesizing biologically active cytokines upon several conditions. The effect of coronary surgery with or without CPB on myocardial cytokine production has not been investigated in detail yet.

One of the most important consequence of the CPB-mediated inflammation is excessive generation of reactive oxygen species (ROS) resulting from activation of inflammatory cells or endogen release from mitochondrion. Oxidative stress, damaging effect of ROS is manifested if generation of free radicals is excessive in relation to antioxidant defenses. Cells evolve a defense mechanism to prevent harmful effect of free radicals as enzymatic or non-enzymatic antioxidants.

The function of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) contributes to oxidative stress -induced DNA repair and maintenance of genomic stability by forming ADP-ribose polymers (PAR). Formation of PAR (ribosilation) also regulates the function of transcription factors and expression of various proteins,

nonetheless, excessive generation of ROS causes overactivation of PARP which consumes NAD⁺ and ATP leading to cellular death and/or enhancing inflammatory processes.

ROS takes important place in regulation of cellular signal transduction.. Drugs of antioxidant effect act as influencing of signaling pathways of oxidative stress. However signal transduction mechanisms of CPB-associated event has been less studied already.

CPB is often associated with pathophysiological changes involving systemic activation of inflammation together with clinically manifested symptoms. This condition is similar to circumstance which occur in sepsis or shock and is known as systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Activation of cellular and humoral cascades of inflammation can be exagggregated in certain cases and its effect at organ level is believed to play a major role in the pathophysiological events leading to organ dysfunction or multiple organ failure (MOF).

A number of different strategies, including new pharmacologic agents, CPB circuits and components, and surgical techniques, have been employed in attempts to minimize inflammatory response and the impact of SIRS and MOF on patients. However, non of these has not allowed the use of a single strategy.

AIMS

The aim of the thesis was to investigate clinical, pathophysiological and biochemical aspects of inflammatory response associated with CPB and accordingly try to find modalities, agents which might be able to diminish the deleterious effects of CPB.

In the first section of this thesis it was aimed to compare the complications, adverse outcomes occur following CPB and in course of OP surgery and what is the incidence of these complications among our study population.

Although many details of inflammatory processes during and after CPB are elucidated, several factors of inflammation have not been investigated yet or contradictions are present. According to our hypothesis patients undergoing open-

heart operation develop an extensive and prolonged pro-inflammatory response, which is not counterbalanced by anti-inflammatory mediators at later period after surgery. Dominancy of pro-inflammatory forces involves several contributors of process and results in systematic oxidative injury, which together may blame for postoperative unwanted events, especially during the first weeks after surgery. Regarding our hypothesis, we tried to clarify the following aspects of inflammatory process in patients undergone operation with or without CPB:

- The balance between pro and anti-inflammatory batteries and temporally changes of this balance during a longer postoperative period.
- The contribution of myocardial tissue in pro-inflammatory processes.
- Release of IL-12 as a marker of cell mediated immunity
- Influence of CPB on the expression of adhesion molecules on leukocytes
- Activation of different subsets of leukocytes as a result of application of CPB or OP surgery.
- Expression of CD97 on different subsets of leukocytes
- The extent and temporal change of oxidative injury during and following CPB or OP technique
- Change in activity of antioxidant enzymes during CABG with or without CPB.
- Activation of PARP following CABG surgery with or without CPB

PATIENTS AND METHODS

For statistical comparison of patient's outcomes receiving operation with CPB or OP technique pre, peri, and postoperative outcomes of 50 patients (25 operated wit CPB and 25 with OP) were analyzed retrospectively, at random. Furthermore 30 subjects were randomized in the study receiving elective CABG. 20 of the patients were operated with conventional method using CPB (CPB group), while 10 patients underwent operation with OP technique (OP group).

Pre- and postoperative data

Age, gender, severity of coronary artery, classification of angina, prior surgery or percutan coronary intervention, existence and type of diabetes, preoperative risk score, preoperative ejection fraction (EF) (%).

Data of operation number of grafts, arterial grafts, time of operation were compared. Postoperative blood loss, transfusion requirements, the time of ventilatory support, length of intensive care unit stay and hospitalization, were documented furthermore ejection fraction on the sixth postoperative day was calculated in both groups.

Blood sampling

Blood samples from peripheral vein were taken just after the induction of anaesthesia and 5, 30 minutes after the beginning of reperfusion, and on the 1st, 2nd, 3rd, and 7th postoperative days. Further blood samples were taken from coronary sinus (CS) using a catheter in both groups 5 minutes after reperfusion.

Measurement of cytokines

The plasma concentrations of cytokines were determined using cytometric bead array (CBA Human Inflammatory Kit) (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) Our outcomes were corrected to cell count thus expressing the final values in pg ml^{-1} per 10^6 cells.

. The cytokine levels of CS samples were compared to their corresponding peripheral vein levels (100%) thus expressing the values in percentage.

Assessment of CD 97 and adhesion molecule expression

The samples were incubated with FITC- labeled monoclonal antibodies against CD 97, CD11a and CD18 molecules for 15 minutes. The samples were measured by BD FACS Calibur flowcytometer.

Measurement of reactive oxygen species producing capacity

Respiratory burst of leukocytes was assessed by measuring the amount of reactive oxygen species in whole blood via modified chemiluminescence (CL) method based upon the reaction of luminol with free radicals. Following blood sample collection, leukocytes were stained with cerium-chloride and propidium iodide for nuclear staining and validation was performed by confocal laser microscopy.

Determination of lipid peroxidation, activation of antioxidant enzymes and reduced glutathione

Malondialdehyde (MDA) concentration and the activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) were analyzed from haemolysates by colorimetric, original assays. Moreover the level of reduced glutathione (GSH) level was quantified from haemolysates by commercially available assay kit

Determination of PAR polymers

The mononuclear cells were separated using Ficoll-Paque. Intracellular staining was carried out using commercially available primer and secunder antibodies and staining . was quantified by flow cytometric measurement.

Statistical analysis

The data are presented on tables and figures as mean \pm standard error of mean (SEM).

The data between the two groups were compared with unpaired Student's t test. In a given group comparisons between control data were made using paired Student's t test.

RESULTS

Intubation-time was significantly higher in CPB group related to OP group. In addition the postoperative blood loss of CPB group through the chest drain exceeded the level of OP group markedly however this difference was not proved statistically significant. 18 patients in CPB group and 11 in OP group required blood transfusion, and the quantities of transfusion was significantly higher in CPB group. Postoperative EF of patients operated with CPB decreased significantly related to preoperative values. Troponin I and CK-MB levels of CPB group were many fold higher compared with OP group in all time points

Citokine levels

The balance between inflammatory and anti-inflammatory forces was determined by calculating pro-inflammatory cytokine/IL-10 ratio. All ratios were similar in the CPB and OP group. In CPB group, an early drop was observed during surgery and

afterwards the ratio increased extremely throughout the observation period. In OP group, the ratio of given pro-inflammatory cytokine and IL-10 tended to decrease reaching its minimum value on the 1st or 2nd postoperative day thereafter it normalised gradually.

In CPB group, all of observed cytokines from CS exceeded the concentrations of peripheral vein samples. The difference between sinus and peripheral vein samples was proved to be significant for the IL-1, IL-6, IL-8 and TNF levels. During OP surgery the cytokine concentrations of the CS and peripheral vein were roughly equivalent

Appearance of CD97 on granulocytes and monocytes

Biphasic modification in surface expression of CD97 was noted on myeloid cells (PMN and MC) in CPB group. First, an intensive drop was present in CD97 activity of PMN in course of CPB. On the first day, the CD97 level of PMN was close to the control value and subsequently it started to rise considerably, reaching its maximum 3 days after operation. In OP group the PMN CD97 consistency showed marked decrease in the ischaemic period. It finally remained around the control value.

In CPB group, the rate of active CD97 positive PBL tended to rise gradually and markedly from the beginning of reperfusion to the 3rd postoperative days when 30,12±5,86% was determined to CD97 positive (preoperative value: 8,3±1.56%).

In OP group, the percentage of active CD97 positive PBL showed a peak during operation at 30 minutes of reperfusion and it was also slightly elevated on the 1st postoperative day (10,44±1,97% versus control value of 7.9±0,65%).

The integrin (CD11a, CD18) levels on the surface of PMN tended to decrease in the early phase of reperfusion and afterwards they increased. The expression of both integrins was markedly higher on granulocytes of CPB group than of OP group, especially on the 2nd postoperative day. Expression of CD11a and CD18 on monocytes were similar. Lymphocytes increased their expression of integrins gradually with maximum on the 2nd postoperative day in CPB group and on the 3rd day in OP group

Production of reactive oxygen species

CPB induced extreme increase in ROS generating capacity of leukocytes. It elevated gradually during the intervention, 30 minutes after cessation of aorta cross-clamping peaking on the 2nd postoperative days. OP operation was also associated with considerable elevation in ROS generation but it was definitely lower than in CPB group. Qualitative imaging of Ce-deposits, showed similar results.

Level of malondialdehyde

MDA level of CPB group peaked 30 minutes after beginning of reperfusion and it remained highly elevated on the 1st, 2nd and 3rd POD. However, only a slight elevation can be documented in OP group peaking on the 2nd POD.

Change in activity of antioxidant enzymes and level of reduced glutation

Contrasting alteration in SOD activity can be noted in two groups. In CPB group it decreased continuously reaching its nadir on the 2nd POD and it normalized to the 7th POD. With regard the OP group SOD activity rose gradually during the operation while on the 1st POD it was closed to control thereafter it increased again.

Less expressed change can be observed in CAT activity in both groups.

GSH level decreased markedly soon after beginning of ischaemia in both groups. Although in CPB group GSH levels remained decreased until the end of the first postoperative week the values of OP group tend to recover to the 1st POD.

Activation of PARP enzyme

The binding of PAR specific antibodies, which is indicative of PARP activation, was markedly increased in patient operated with open-heart surgery from the early reperfusion to the 2nd POD. OP technique was able to abolish the increased activation of PARP. Considering OP patients, appearance of PAR did not differ from control level during the whole observation period.

SUMMARY

- *Among our study population*, the intensification of blood loss, increased need of blood transfusion, lengthened hospitalization and ventilation time are associated with CPB.

- Despite the early elevation of pro-inflammatory cytokines are counterbalanced by anti-inflammatory forces, prolonged and considerable pro-inflammatory processes are present during days following application of CPB.
- Moreover these findings can refer to timing of anti-inflammatory therapy after open-heart surgery.
- It was demonstrated that myocardial outflow of pro-inflammatory cytokines occur during CPB and it is less expressed during off-pump technique. Thus jeopardized myocardial tissue can contribute to inflammatory processes and amplify local inflammatory insults.
- It was proved for the first time that off-pump surgery can decrease IL-12, thereby decreasing the contribution of cellular immune response.
- Novel to this work was the demonstration of CD97 activation on leukocytes after CPB representing activation state of white blood cells. Adhesion molecules are also presented markedly in course of CPB.
- We were able to demonstrate that activated leukocytes can exert condition of oxidative stress as a result of CPB. Oxidative injury remains significant over the postoperative days following CPB. Off-pump surgery is associated with more moderate oxidative processes.
- Exhaustible oxidative effects after CPB provoke decreased activity of antioxidant enzymes.
- Our biochemical measurements provided evidence for the first time that marked oxidative injury led to systemic PARP activation in patients receiving open-heart surgery. Off-pump surgery was able to reduce manifest activation of PARP enzyme.

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

Ph.D értekezés tézisei

Dr. Gasz Balázs

Klinikai doktori iskola vezető: Prof. Dr. Nagy Judit

Programvezető: Prof Dr. Róth Erzsébet

Témavezető : Prof. Dr. Róth Erzsébet

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar Sebészeti
Oktató és Kutató Intézet

Pécs, 2006

BEVEZETÉS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CÉLKITŰZÉS

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

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

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

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

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

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

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

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

Pre- és posztoperatív adatok

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

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

Vérminta vételek

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

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

Citokinek koncentrációjának mérése

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

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

CD97 és adhézios molekulák expressziójának meghatározása

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

Szabadgyöktermelő kapacitás vizsgálata

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

Lipid peroxidáció, antioxidáns enzimek aktivitásának, redukált glutation szintjének meghatározása

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

PARP aktiváció mérése

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

Statisztikai analízis

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

EREDMÉNYEK

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

Citokinek plazmaszintjének változása

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

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

CD97 és adhéziós molekulák expressziója

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

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

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

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

Oxigén szabadgyökök termelődése

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

Malodialdehid koncentrációja

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

Antioxidáns enzimek aktivitásának, a redukált glutation szintjének változása

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

PARP aktivitásának változás

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

ÖSSZEGZÉS

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

Manuscripts related to thesis

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

Manuscripts not related to thesis

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

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

Lectures and abstracts

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

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

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

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

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