

DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

DR. KÓRÖSI DÉNES

KAPOSVÁR

2025.



MAGYAR AGRÁR-ÉS ÉLETTUDOMÁNYI EGYETEM
KAPOSVÁRI CAMPUS

NAGYÁLLAT INFARKTUS MODELL ADAPTÁLÁSA
PANNON TÖRPESERTÉSEKRE

DOI: 10.54598/005700

Készítette:
DR. KÖRÖSI DÉNES

Kaposvár

2025.

A doktori iskola

Megnevezése: Állattenyésztési tudományok Doktori Iskola

Tudományága: Állattenyésztés-tudományok

Vezetője: Dr. Szabó András
MTA doktora, tanszékvezető, egyetemi tanár
Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem,
Élettani és Takarmányozástani Intézet, Élettani és
Állategészségügyi Tanszék

Témavezető: Dr. Garamvölgyi Rita
c. egyetemi docens
Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem

.....
Az iskolavezető jóváhagyása

.....
A témavezető jóváhagyása

Tartalomjegyzék

1	BEVEZETÉS	4
2	CÉLKITŰZÉS	7
3	IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	8
3.1	<i>A sertés mint kísérleti állat</i>	8
3.2	<i>Kardiovaszkuláris állatkísérletek</i>	9
3.3	<i>Nyitott mellkasú módszerek</i>	11
3.4	<i>Zárt mellkasú módszerek</i>	12
3.5	<i>A zárt mellkasú infarktus modellek korlátai</i>	14
3.6	<i>Különböző sertésfajták a nagyállatmodell kísérletekben</i>	16
3.6.1	<i>Küllemi jegyek, növekedési tulajdonságok – húshibridek, mangalica</i>	16
3.6.2	<i>Küllemi jegyek, növekedési tulajdonságok – törpesertések</i>	18
3.6.3	<i>Törpesertések szív- és érrendszeri tulajdonságai</i>	21
3.6.4	<i>Törpesertések az infarktus nagyállat – modell kísérletekben.....</i>	24
3.7	<i>Biomarkerek sertésben</i>	26
3.8	<i>Állatjólléti szempontok az infarktus nagyállat – modell kísérletekben ..</i>	27
4	ANYAG ÉS MÓDSZER.....	31
4.1	<i>Protokoll</i>	31
4.2	<i>Kísérleti állatok</i>	31
4.3	<i>Kísérleti elrendezés</i>	32
4.4	<i>Az állatok elhelyezése.....</i>	34
4.5	<i>cMRI (a szív mágneses rezonancia vizsgálata)</i>	34
4.6	<i>Az intervenciót megelőző beavatkozások</i>	37
4.7	<i>Akut miokardiális infarktus indukció</i>	39
4.8	<i>A nyomomonkövetési időszak</i>	41
4.9	<i>Vérvizsgálatok</i>	43
4.10	<i>Statisztikai elemzés.....</i>	46
4.10.1	<i>MRI eredmények statisztikai értékelése</i>	46
4.10.2	<i>Véreredmények statisztikai értékelése</i>	46
5	EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK	48

5.1.1	Anatómia és viselkedés	48
5.1.2	Szövődmények, elhullások	51
5.2	<i>MRI</i>	53
5.2.1	Anatómia és viselkedés	53
5.2.2	Szoftveres kiértékelés.....	53
5.2.3	A szív mérhető paraméterei	54
5.2.4	MRI eredmények értékelése	61
5.3	<i>Véreredmények</i>	65
5.3.1	ALT	65
5.3.2	AST	66
5.3.3	LDH	68
5.3.4	CK	70
5.3.5	Troponin	72
5.3.6	A véreredmények értékelése.....	74
6	KÖVETKEZTETÉSEK, JAVASLATOK	77
7	ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK.....	80
8	ÖSSZEFOGLALÁS.....	82
9	SUMMARY	85
10	KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS	89
11	IRODALOMJEGYZÉK	91
12	A DISSZERTÁCIÓ TÉMAKÖRÉBŐL MEGJELENT PUBLIKÁCIÓK.....	109
12.1	<i>Közlemények idegen nyelvű referált folyóiratban</i>	<i>109</i>
12.2	<i>Közlemények magyar referált folyóiratban</i>	<i>109</i>
12.3	<i>Előadások magyar nyelven</i>	<i>110</i>
13	A DISSZERTÁCIÓ TÉMAKÖRÉN KÍVÜLI PUBLIKÁCIÓK	111
13.1	<i>Idegen nyelvű közlemények</i>	<i>111</i>
13.2	<i>Magyar nyelvű közlemények</i>	<i>111</i>
14	SZAKMAI ÖNÉLETRAJZ	112

Rövidítések jegyzéke

ALT (GPT), alanin aminotranszferáz (glutamát-piruvat transzamináz)

AMI, akut miokardiális infaktus

AST (GOT), aszpartát transzamináz (glutamin oxalo-acetil transzamináz)

CK, creatin kináz; LDH, laktát dehidrogenáz

cMRI, cardiac magnetic resonance imaging, kardiovaszkuláris mágneses rezonancia képalkotás

CO, cardiac output, szív perctérfogat

CRP, C-reaktív protein

CX circumflex artery, körbefutó koszorúé

EDTA etilén-diamin-teracetát

EDV, end-diastolic volume, végdiasztolés térfogat

EF, ejekciós frakció

EKG, elektrokardiogram

ENAR Egységes Nyilvántartási és Azonosítási Rendszer

ESV, end-systolic volume, végszisztolés térfogat

GGT, gamma glutamil transzferáz

LAD, left anterior descendent coronary artery, bal elülső leszálló koszorúér

LV, left ventricle, bal kamra

LVEF, left ventricular ejection fraction, bal kamrai ejekciós frakció

MI, myocardial infarction, miokardiális infarktusz

MRI, magnetic resonance imaging, mágneses rezonancia képalkotás

PRRS porcine respiratory and reproductive syndrome

SV, stroke volume, löket térfogat

TTC 2,3,5-trifenil-tetrazolium klorid

1 BEVEZETÉS

Az Európai Unió legfrissebb, 2020-as jelentése szerint évente közel 10 millió kísérleti állatot használnak fel kutatási projekteken. Ennek 92%-a laboratóriumi patkány és egér, hal, és körülbelül 70.000-80.000 a kísérleti sertések száma. A felhasznált kísérleti állatok 90%-a regisztrált tenyésztőknél kimondottan kísérleti célra tenyésztett egyed, ami összhangban van az uniós irányelv célkitűzéseiben foglaltakkal és a 3R elvével (replacement, reduction, refinement) (EUR-Lex, 2020). Az orvostudományi kutatásokban használt kísérleti állatoknál a legfontosabb követelmény, hogy anatómiai és élettani paramétereik hasonlítsanak az emberéhez. A sertés nagyon sok szempontból megfelel ennek az elvárásnak. A házi sertés a páros ujjú patások közé tartozó állat. Őse az eurázsiai vaddisznó, számos tekintetben közelebb áll a főemlősökhöz genetikailag, mint a rágcsálók. Az utóbbi évtizedekben a sertések rendkívül fontos laboratóriumi állatokká váltak több tudományterületen is: bőrgyógyászati vizsgálatokban használják őket, mivel bőrük gyakran színtelen és -akár csak az emberi bőrnél- szorosan kapcsolódik a bőr alatti kötőszövethez. Ezen kívül csontozatuk, májuk, immunrendszerük, emésztő- és kiválasztószerveik is hasonlatosak az emberéhez, így számos kórélettani folyamat modellezhető rajtuk. A sebészeti beavatkozásokban is jelentős tudományos múltra tekintenek vissza és széles körben elterjedtek, a szív- és érrendszeri kutatásokban pedig gyakorlatilag megkerülhetetlen a sertések használata (Smith et al., 2006).

A hagyományos hússertések – jellemzően a nagyfehér és lapály fajtacsoportba tartozó fajták és hibridek – fiatal, 3-4 hónapos életkorban rendelkeznek azokkal a testméretekkel, melyek alkalmassá teszik őket az emberi keringési rendszer modellezésére. Alkalmazásuk legfőbb korlátozó tényezője a gyors testméret-növekedés, mely a krónikus, illetve a kizárólag

felnőtt egyedeken elvégezhető kísérleteket lehetetlenné, vagy legalábbis nagyon nehezen megvalósíthatóvá teszi. Ilyenek pl. a stent-implantációk, amikor a koszorúerekben rögzített, fix méretű implantátumoknak hosszú ideig kell a változatlan méretű erekben maradni, vagy a szívinfarktus kutatások. Ezen esetekben az akár 100 kg feletti sertések fizikai méretei lehetetlenné tesznek olyan diagnosztikus eljárásokat, mint pl. a mágneses rezonanciás képalkotó (MRI) vizsgálat. Hosszú utánpótlást igénylő állatmodell kísérletekben megoldást jelenthet lassú növekedési erélyű, ősi sertésfajták, mint például a mangalica alkalmazása. Azonban mangalicák esetében is jelentős az a méretnövekedés, ami például egy érbe helyezett implantátum 6-12 hónapos utánpótlását lehetővé teszi. Többek között ezért is indokolt törpesertések, úgynevezett minipigek bevonásával végezni állatkísérleteket. Ahogy a kísérleti patkányok genetikáját módosították, úgy jelentek meg a különböző kísérleti célra tenyésztett törpe sertés fajták, amelyek kisebb költséggel tarthatók, kevesebb gyógyszert, altatószert igényelnek és szerveik mérete megfelelő a tervezett műtéti beavatkozásokhoz, ezen kívül kevésbé stresszesek és érzékenyek, mint a húshibridek.

Számos miokardiális infarktussal kapcsolatos állatkísérlet történt világszerte az elmúlt évtizedekben, amiben az SM KMOK Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központ, valamint jogelődjei is meghatározó szerepet töltek be. Az Intézet az elmúlt közel 3 évtizedben több száz kardiovaszkuláris állatmodell projektet hajtott végre különböző genotípusú sertéseken (húshibridek, mangalica, göttingeni törpesertés, pannon minipig). Ezek a szívkatéteres és képalkotó diagnosztikai vizsgálatok már számos élettani és anatómiai eltérést igazoltak a genotípusok között és újabb kérdéseket is felvetettek (Petrási, 2002; Petrási, 2008; Petrási et al., 2008). Kutatásomban olyan vizsgálatokat végeztünk, amellyel a pannon törpesertések szív- és érrendszeri

kutatásokban való felhasználhatóságát és az ezt befolyásoló tulajdonságait térképeztük fel.

2 CÉLKITŰZÉS

Kutatásom során a következő célokat tűztem ki:

1. Magyar, kísérleti célra tenyésztett törpesertés fajta (pannon minipig) alkalmazásának vizsgálata a húshibrid sertéseken kialakított preklinikai kutatásokban használt infarktus modellben.
2. A törpesertések fajtaspecifikus karakterjegyeinek vizsgálata angiográfiás vizsgálatok és MRI vizsgálatok során.
3. A törpesertések szív működési paramétereinek vizsgálata MRI-vel.
4. A törpesertések vérparamétereinek és szívspecifikus nekroenzimeinek vizsgálata.
5. A törpesertések válaszreakciójának vizsgálata AMI (akut miokardiális infarktus) indukcióra.

3 IRODALMI ÁTTEKINTÉS

3.1 A sertés mint kísérleti állat

Az orvostudományi kutatásokban használt kísérleti állatoknál az egyik elsődleges követelmény, hogy szerveik morfológiai és funkcionális paraméterei hasonlítsanak az emberéhez. Ebből a szempontból a sertés az egyik legfontosabb kísérleti állat (Swindle, 2011), hiszen számos embert érintő kórélettani folyamat eredményesebben modellezhető rajta, mint laboratóriumi rágcsálók. Az immunrendszeri azonosságok, valamint a szervek mérete miatt is alapmodellje többek között a xenotranszplantációs kutatásoknak (Plotzki, 2016). Lényeges szempont ezen felül az is, hogy a legtöbb embernek nincs a sertéshez érzelmi kötődése, így e faj sokkal könnyebben terjedhetett el a nagyállat-modell kutatásokban, mint például a kutya vagy a macska. A nyugati társadalmakban a kutyák különleges kapcsolatban állnak az emberekkel, ezért tudományos célú felhasználásuk nehezen elfogadható a nyilvánosság számára. A sertést többnyire haszonállatnak, nem társnak tartott állatoknak tekintik. Bár a sertésfélék intelligenciája és fejlett kognitív képességei jól ismertek, állatkísérletekben való alkalmazásukat a társadalom jobban elfogadja, mint a kutyákét (Lelovas et al., 2014; Zinsstag et al., 2011). Mindezek miatt a sertések jó alternatívát jelentenek a rágcsálókkal, kutyákkal és más főemlősökkel szemben az orvosbiológiai kutatásokban (Arlock et al., 2017; Bode et al., 2010).

A betegség modell kísérletekben a farmakokinetikai vizsgálatok szempontjából előnyös, hogy a sertések citokróm enzimjei nagyon hasonlóak az emberéhez (Bode et al., 2010). A sertések bőrszerkezete

szintén hasonló, eltekintve a verejtékmirigyek hiányától. A laboratóriumi munkákban széles körben használt sertésfajták enyhén pigmentált bőre segít a bőrtünetekkel járó egészségügyi állapotok klinikai változásainak vizuális értékelésében (Bode et al., 2010; Smith és Swindle, 2006).

3.2 **Kardiovaszkuláris állatkísérletek**

Az iszkémiás szívbetegség és következményes szívelégtelenség 26 millió embert érint évente a világon, érthető tehát, hogy az ezzel kapcsolatos orvosi, preklinikai alap kutatások is megfelelő állatmodellt igényelnek. Az emberi szív- és érrendszeri betegségek összetettségét reprezentáló, megfelelő modell felállítása kritikus fontosságú a klinikai hatékonyság és a transzlációs siker értékeléséhez. Az emberi iszkémiás szívbetegség sokrétű és összetett természetét nehéz reprodukálni állatmodellekben. Ezt a nehézséget gyakran tetézik az állatkísérletekben bevezetett módszertani torzítások. Az állatfajok közötti jelentős eltérések, a sebészeti eljárásokban végrehajtott módosítások, valamint a nem megfelelő randomizáció és mintanagyság kiszámítása, és az alkalmazott állatmodellek heterogenitása gyakran olyan preklinikai kardiovaszkuláris kutatást eredményez, amely ígéretesnek tűnik, de reprodukálhatatlan és nem adaptálható a humán gyógyászatba. Sok publikált közlemény nem elég átlátható ahhoz, hogy más kutatók ellenőrizhessék a vizsgálatok megvalósíthatóságát és a terápiák hatékonyságát (Shin et al. 2021).

A rágcsálók, bár olcsón és kis helyen tarthatók, csak részben lehetnek megfelelő alanyok a szívbetegségek modellezésében. Számos beavatkozás kivitelezhetetlen a méretükből adódóan, de a rendkívül magas szívfrekvencia, az alapvetően eltérő szívizom-metabolizmus és akciós potenciál miatt a rajtuk mért eredmények nehezen adaptálhatók a humán

gyógyászatba. A nagyállat modellek közül a kutya – túl azon, hogy társállatként emocionálisan a társadalom kevésbé fogadja el kísérleti állatként – az epikardiális kollaterális keringése miatt sem ideális. A kollaterális keringés az infarktus kialakulását jelentősen befolyásolhatja, így a kutyainfarktus modell kevésbé bizonyult alkalmasnak az infarktusos betegeknel tapasztalt szívizom károsodás modellezésére (Bode et al., 2010; Lelovas et al., 2014).

A házisertés több okból is ideális kísérleti választásnak tekinthető az emberi szívizom-iszkémia vizsgálatára: a sertések szívmérete és testtömeghez viszonyított súlya hasonló az emberi szívéhez; a sertések szív- és érrendszeri anatómiája, kamrai teljesítménye és elektrofiziológiája hasonló az emberéhez; a sertések kollaterális keringése csekély, így minden koszorúér egy-egy szív régiót lát el (1. ábra) (Smith és Swindle, 2006).

Sertéseknél az infarktus mintázata, a szívizom helyreállítása és a kardiovaszkuláris rendszer sebgyógyulási jellemzői szinte azonosak a humán betegekével, és utánozzák a hasonló szöveti károsodásokra adott emberi reakciókat (Bode et al., 2010). Találhatunk ugyanakkor eltérést is: a sertésszív Purkinje-rostjai hangsúlyosabbak, mint más fajokban és a sertésszívben az ingerületvezetési rendszer sokkal inkább neurogén, mint miogén, ellentétben az emberrel (Bode et al., 2010; Lelovas et al., 2014; Smith és Swindle, 2006). A sertés az anatómiai és fiziológiai sajátosságai révén vált az ilyen nagyállat modell kutatásokban a legnépszerűbbé, de alkalmas az infarktuson kívül számos más egyéb szív- és érrendszeri kórkép pl. magas vérnyomás modellezésére is.

Az akut miokardiális infarktus (AMI) indukciója a sertés modellállatokon történhet a szívkoronária erek részleges vagy teljes lezárásával, nyitott vagy zárt mellkasú műtéti technikákkal.



1. ábra: A sertés szíve (forrás: Kőrösi, 2020)

3.3 Nyitott mellkasú módszerek

A nyitott mellkasú sertés infarktus modelleknél a mellüreg sebészi megnyitásával érik el a szívet és a koronáriákat. Ezek előnye, hogy könnyű hozzáférést biztosítanak az elzáródás helyének pontos ellenőrzéséhez és a kontraktilis funkció közvetlen vizuális értékeléséhez. Ezek a technikák

azonban különösen invazívak, magas peri- és posztoperatív mortalitási kockázattal. Lubberding és mtsai (2020.) lényegi különbségeket mutatott ki a mérhető hemodinamikai paraméterek és a kamrai arhythmia tekintetében nyitott mellkas modellben a zárt mellkasi módszerhez képest. A torakotómiával és az azt követő lekötéssel történt szívinfarktus csökkentette a vérnyomást és a perctérfogatot, és késleltette a kamrai aritmia kialakulását és ezáltal befolyásolta az eredményeket.

3.4 Zárt mellkasú módszerek

A torakotómiával vagy szternotómiával összefüggő traumák és a szívműködésre gyakorolt lehetséges hatásainak elkerülésére az utóbbi időben számos zárt mellkasi technikát fejlesztettek ki, főként perkután katéterezéssel. Ahhoz, hogy a humán klinikumban leggyakrabban előforduló infarktusos esetet (kórházba szállítást követően perkután intervención esik át, majd ezt követi a revaszkularizáció) modellezni tudjuk, arra a legalkalmasabb a zárt mellkasi, intravaszkuláris ballon iszkémia/reperfúzió modell sertésen. A kísérletek során végzett katéteres beavatkozások előnye, hogy csökkenti a kísérlet során a fent említett műtéti komplikációkat és állatvédelmi szempontból is kedvezőbb (Spannbauer et al., 2019). Mindazonáltal ezek a módszerek fontos korlátokat jelentenek: az artériás elzárás pontos helye, hossza és időtartama, a trombolízis sebessége, és adott esetben az injektált szer visszafolyása nem szabályozható megbízhatóan. Ezért az infarktus méretének megfelelő szabványosítása nehézkes. A legtöbb zárt mellkasú modell komoly és költséges műszert igényel az infarktus előidézéséhez, annak helyének meghatározásához és a koszorúér méretének felméréséhez. Ezen kívül a perkután modellek endothel károsodást okozhatnak, és az eljárás

végrehajtásának hossza jelentősen változhat az intervenciós szakember tapasztalatától és a koszorúerek anatómiai változatosságától függően (Munz et al., 2011)

Napjaink egyik legjelentősebb kardiovaszkuláris kutatási iránya a ballon érelzárással kialakított szívinfarktus késői halmozásos MR detektálása, és az infarktus terápiás kezelése (Jin et al., 2016; Li et al., 2019). A szívinfarktus kialakításának módszere standardnak számít, ahogy a károsodott miokardium MR képalkotóval való vizsgálata is. A sertéseknek, akár csak az embereknek a bal koszorúér hálózata a domináns a szív érellátásában, ami döntően 2 nagyobb ágra válik: elülső leszálló ágra (LAD) és körbefutó ágra (CX). A leggyakrabban alkalmazott eljárás során a LAD-ban ballon segítségével 90 perces elzárást hoznak létre, amely után a ballon leengedésével az adott koronária szakasz újra átjárhatóvá válik. A LAD elzárása általában a 2-3. diagonális ág leágazásának magasságában történik. Az MRI vizsgálat során a humán szívvizsgálat szekvenciáit adaptálják a kutatók a sertéshez. A „gold standard” az ún. késői halmozásos gadolinium kontrasztanyag vizsgálat, amellyel meghatározható az infarktus helye és mérete, az akutan kialakuló ödéma kiterjedése, a mozgó képsorozatokból pedig a kamrai funkcionális adatok, mint pl. a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF), mely a pumpafunkció fő paramétere.

Koudstaal és munkatársai (2014.) standardizált sertés AMI modellt mutatott be, amely során a bal elülső leszálló artéria (LAD) 90 perces zárt mellkasi koszorúér ballonos elzárását-reperfúzióját alkalmazta, ezáltal reprodukálható szívinfarktus jött létre, amely a bal kamra anteroapikális, szeptális és inferoszeptális falát érintette. A 32 sertésből (nőstény, dán lapály, 6 hónapos, ~70 kg), amelyeket ennek az AMI-protokollnak vetettek alá, öt (15,6%) pusztult el az iszkémia során bekövetkező refrakter

kamrafibrilláció miatt. Ez a protokoll a bal kamraizomzat körülbelül 10-15%-át érintő infarktust hozott létre. A LAD 90 perces ballonos elzárása kiterjedt szívizom-károsodáshoz és hegeképződéshez vezetett, amelyet TTC-festéssel tettek láthatóvá az 1 hónapos utánkövetés végén. Az AMI után négy héttel a szív működés funkcionális paramétereiben csökkenés volt mérhető az egészséges kiindulási értékekhez képest. A bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) körülbelül ~35-45%-ra csökkent négy héttel az AMI után. A fentiek szerinti protokollok sikere a szívizom megfelelő iszkémiájától függ. A ballon megfelelő elhelyezése a LAD második átlós ágától disztálisan kulcsfontosságú a megfelelő infarktusméret eléréséhez, miközben ez az elzárás még magas túlélési arányt biztosít.

3.5 A zárt mellkasú infarktus modellek korlátai

Shin és munkatársai (2021.) részletes összefoglalót közölt a nagyállat-infarktus modellek jelenlegi, ismert jellemzőiről és korlátairól, mivel preklinikai kutatások kísérleti szigorának és minőségének hiányát okolják az ígéretes kutatási eredmények lassú fejlődéséért. A reprodukálhatósággal kapcsolatban az utóbbi években számos kérdés felmerült. A koszorúér-elzárás alkalmazott módszerében, helyében és időtartamában, valamint az elzárást követő reperfüzió időtartamában fennálló különbségek korlátozhatják a tudományos eredmények általánosíthatóságát és reprodukálhatóságát és hozzájárulhat a későbbi klinikai vizsgálatok kudarcához.

A leggyakrabban használt technika a zárt mellkasi modellekben a bal elülső leszálló koronária (LAD) középső szakaszától vagy a második legnagyobb diagonális ágától disztálisan elágazó érszakasz ballonos elzárása 30, 45, 60 vagy 90 percig. Egyes tanulmányok kimutatták, hogy a hosszabb elzáródási

időtartam nagyobb infarktusméretet és súlyosabb bal kamrai diszfunkciót eredményezett (Garcia-Dorado et al., 1987; Ghugre et al., 2013; Thomas et al., 2021). Az elzáródás helyén és időtartamán kívül azonban az infarktus inkonzisztens méretét valószínűleg befolyásolja a későbbi reperfúzió. A szívizom reperfúziója a trombolitikus terápiát vagy primer perkután koronária intervenciót követi a humán infarktusos betegekben. Ismeretes, hogy a koszorúér-elzáródást követő iszkémia által visszafordíthatatlanul károsodott myocyták reperfúziója felgyorsíthatja a nekrotikus folyamatot, ezt a jelenséget „szívizom iszkémia-reperfúziós sérülésnek” nevezik. Ez a jelenség befolyásolhatja az infarktus méretét, és kedvezőtlen szív-remodellinghez vezethet (Braunwald és Kloner, 1985; Yellon és Hausenloy, 2007; Hausenloy és Yellon, 2013; Hausenlov és Yellon, 2016; Acharya, 2020). A szív remodelláció a károsodott szíven kialakuló progresszív méretbeli növekedésként és funkcióromlást okozó alakbeli változásként definiálható.

A zárt mellkasú sertésmodellek alkalmazásának számos további buktatója van, amelyek korlátozhatják a kutatás reprodukálhatóságát. Az egyik legfontosabb tényező az állatok tartásának és a kísérletek elvégzésének, magas költsége (Freedman et al., 2015; Camacho et al., 2016; Spannbauer et al., 2019). További probléma, hogy a sertések, különösen a hústípusú tájfajták, kifejlett korukban jelentősen meghízhatnak, ami szinte lehetetlenné teszi a hosszú távú nyomon követést, megnehezítve a krónikus kísérletek kivitelezését.

A zárt mellkasi technikák célja, hogy jelentős és könnyen követhető szívelégtelenséget hozzanak létre a lehető legalacsonyabb mortalitás mellett (~15%) (Schuleri et al., 2008; Tohyama és Kobayashi, 2019). Az AMI-modellek sertéseinél azonban gyakori az elhullás a végzetes aritmia, például a kamrafibrilláció miatt az iszkémia során vagy közvetlen utána

(Halkos et al., 2008; Lim et al., 2018). A magas mortalitás statisztikai torzítást okozhat a kísérleti mintában és módosítja a kísérleti eredményeket (Shin et al., 2021).

Az MI etiológiájával és a releváns terápiás stratégiákkal kapcsolatos ismeretek gyarapodása ellenére az alaptudomány és a klinikai kutatás közötti translációs szakadék egyre nagyobb. Ezért elengedhetetlen egy homogén állatpopulációra vonatkozó szabványos kísérleti protokoll követése, amely segít megbízható és hasznos adatok beszerzésében a translációs kutatási programok számára.

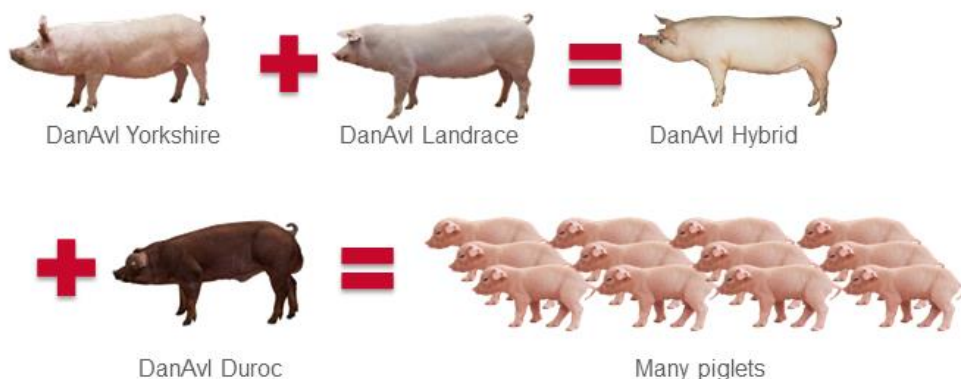
3.6 Különböző sertésfajták a nagyállatmodell kísérletekben

Körülbelül 730 sertésfajta él a Földön, amelyek egymástól nemcsak küllemi bélyegeikben, hanem biológiai sajátosságaikban is jelentősen eltérnek. A több száz sertésfajta többségének áruelőállító szerepe nem meghatározó, és közülük is igen kevés azon fajták száma, amelyek napjaink fogyasztói elvárásainak megfelelő húskihozattal rendelkeznek (Chen et al. 2007).

3.6.1 Küllemi jegyek, növekedési tulajdonságok – húshibridek, mangalica

A hagyományos hússertések – jellemzően a nagyfehér és lapály fajtacsoportba tartozó fajták és azok hibridjei – fiatal, 3-4 hónapos életkorban, 30 kg-os súlyban rendelkeznek azokkal a test- és szervméretekkel, melyek alkalmassá teszik őket az emberi szív- és érrendszer modellezésére. A nagy súlyban lévő egyedekkel való munka is korlátozó tényező és a tartástechnológia előírások (2010/63/EU; 70 kg-os élősúly alatt 2 m²/egyed, efölött legalább 3 m², míg kifejlett állatok

vonatkozásában 7,5 m²) sem kedveznek a hagyományos sertéseknek. A modern húshibridek legkiválóbb példája a dán DanBred hibrid, amely a születéstől mindösszesen 160 életnap alatt éri el a 115 kg-os vágósúlyt (2. ábra).



2. ábra: Hagományos húshibridsertés (forrás: <https://danbred.com>)

Hosszú utánkövetést igénylő állatmodell kísérletekben megoldást jelenthet a lassú növekedési erélyű, ősi sertésfajták, mint például a zsírtípusú mangalica alkalmazása. Amíg egy modern húshibrid 3 hónaposan 30 kg élősúlyú és a vágósúlyt akár már 5 hónap alatt eléri, addig ez a zsírtípusú mangalica sertés (3. ábra) esetében minimum egy évet is igénybe vesz és 30 kg-osan már 5-6 hónaposak.



3. ábra: Szőke mangalica ártány (Kőrösi, 2020)

Azonban mangalicák esetében is jelentős még az a méretnövekedés, ami például egy érbe helyezett implantátum 6 – 12 hónapos utánkövetését megnehezíti. A mangalicák mindezek mellett pigmentált, jelentős testszőrzettel rendelkező sertések, ami a kísérletekben való használhatóságukat jelentősen rontja azáltal, hogy a testfelszín közeli erek nehezen felkereshetők és a képalkotó diagnosztikai eljárások (MRI, ultrahang) nehezen kivitelezhetők. Ráadásul a mangalicák (sok húshibrid sertéssel egyetemben) sokszor heves vérmérsékletű, nehezen kezelhető állatok. Mindezek miatt főleg a hosszú utánkövetési idejű állatkísérleteket törpesertések bevonásával indokolt végezni (Nunova et al., 2007).

3.6.2 Küllemi jegyek, növekedési tulajdonságok – törpesertések

Napjainkban az orvosbiológiai kutatásokban a kereskedelmi hízósertések alkalmazása olcsó áruk miatt általános, de egyre nagyobb az igény a laboratóriumi tenyésztésű, a hízósertéseknél kisebb méretű sertések

szélesebb körű használatára (Authiers et al., 2011; Lelovas et al., 2014; Nunoya et al., 2007). A törpesertések fő előnye természetesen a méretükből fakad. A kisebb állatokat könnyebb kezelni, és költséghatékonyabb a tartásuk is. A törpesertések lineáris növekedést mutatnak a 0 – 160. nap között, ami fontos tenyésztési cél ezeknél a sertésfajtáknál. Ezzel szemben a hízósertések életük első hét hetében viszonylag lassan nőnek, majd megindul a fokozott növekedés. Ez a fejlődési minta nem alkalmas kísérleti felhasználásra, mert a testtömeg és a méret abban a korban (3-6 hónapos) változik a leggyorsabban, amikor az állatok általában részt vesznek a kísérletekben (Köhn et al., 2007). A kereskedelmi forgalomba kerülő vágósertés hatalmas növekedési potenciálja gyakran a váz-izomrendszer spontán elváltozásaihoz vezet (pl.: miopátiák, lábgyengeség, osteochondritis stb.), amelyek szinte hiányoznak a törpesertés fajtákban (Bode et al., 2010). A tájfajtákban és a nagy fehér fajtákban halotánérzékenység, más néven „sertés stressz szindróma” előfordulhat, de ez meglehetősen ritka jelenség a törpesertésekben (Bode et al., 2010).

Az orvosbiológiai kutatásokban a kereskedelmi hízósertések mellett évtizedek óta alkalmaznak több törpesertés fajtát, mint a göttingeni, hanfordi, yucatan, sinclair, minnesotai, CLAWN, ohmini, NIBS stb. (Lelovas et al., 2014; Nunoya et al., 2007). A yucatan törpesertés egy természetben előforduló, nehezen kezelhető fajta, színe szürke és 70 – 80 kg közötti felnőttkori testtömege (Nunoya et al., 2007). A tibeti törpemalacok 3 hónapos korukban 12 – 14 kg súlyúak, amikor általában a kísérletekbe kerülnek (Yongming et al., 2015). Ezek a fajták különböző tulajdonságokkal rendelkeznek, amelyek közül a kifejlett méret csökkentése a fő tenyésztési cél.

Ahogy a laboratóriumi fehér patkányokat is több irányba szelektálták, hogy minél jobban megfeleljenek a kutatási igényeknek, úgy a minipig

tenyésztési programjában is megjelentek azon szelekciós szempontok, amik a kutatási protokollok számára jelentősek. Itt elsősorban a testméret, morfológia, szőrszín és pigmentáltság, valamint az alomszám voltak a főbb kritériumok. Az ilyen kutatási célból tenyésztett törpesertések alacsonyabb növekedési eréllyel rendelkeznek, a testméretük és szerveik mérete megfelelőbb a műtési eljárásokhoz, kisebb költséggel tarthatók, kevesebb gyógyszert, altatószert igényelnek és szerveik méretei megfelelőbbek a tervezett műtési beavatkozásokhoz. Fontos és megalapozott modellként alkalmazhatók a farmakológiai kísérletekben (Kano et al. 2005; Markert et al. 2009; Stubhan et al. 2008). Kevésbé stresszesek és érzékenyek, kifejlettkori tömegük több éves egyedek esetében sem nagyobb, mint 30 – 70 kg, fajtától függően. Temperamentumuk általában nyugodtabb, mint a kommersz fajtáké. Egy francia etológiai összehasonlító tanulmány szerint a vietnámi csüngőhasú sertés temperamentuma megfelelőbb a laboratóriumi kísérletek számára, mint a Pitman-Moore vagy a yucatani sertés (Menuier-Salaün et al., 2013). A laboratóriumi sertés legfontosabb fajtája a göttingeni törpesertés, amely évtizedek óta releváns laboratóriumi állatnak bizonyult (Arlock et al., 2017). A göttingeni törpesertést, mint fajtát 1960-ban tenyésztették ki a Göttingeni Egyetemen minnesotai törpesertés, vietnámi csüngőhasú sertés és német lapály keresztezéséből (Elleegard Göttingen Minipig, Dalmosa, Dánia) (Plotzki et al., 2016). A fajtát azóta is fenntartják kis méret, pigmentmentes bőr, megfelelő termékenység, 35 – 45 kg felnőtt súly tenyésztési céllal. Ezek a tulajdonságok a zálogai annak, hogy ezeknek az állatoknak könnyű kezelhetőségük és alacsony a tartási költségük (Köhn et al., 2007). A göttingeni törpesertések 30 – 40 kg-os kifejlett kori súlyát a genetikán felül az igen szigorú, korlátozott étrend biztosítja (Nunoya et al., 2007).

A göttingeni sertésen felül számos országban nemesítenek ki saját célra minipigeket a nevezett alapfajták, az ázsiai csüngőhasú fajták és akár

normál méretű sertések bevonásával. Ilyen például a német, 2013-tól regisztrált aacheni minipig is, amely vietnámi csüngőhasú, német lapály, minnesotai minipig és Schwäbisch-hällische Landschwein kombináció eredménye vagy a pannon minipig, ahol 2016 – től több éves szelekciós munka eredményeként jött létre egy homogén állomány. Ennek alapját az országban fellelhető pigmentmentes, homogén közép méretű csüngőhasú keresztezett egyedek és a törpe alapfajták szolgáltatták indulásként

Ezek a törpe fajták egymáshoz testméretben, szerveik méretében és élettani tulajdonságaikban szinte közel azonosak. Az aacheni esetben például szinte alig találtak szignifikáns eltérést a szervek (tüdő, szív, vese, agy) tömege, a hematológiai és klinikai kémiai paraméterek vonatkozásában a göttingeni minipigtől, annak ellenére, hogy ezt a fajtát nem használták fel az aacheni kitenyésztésében (Pavlovsky et al. 2017).

3.6.3 Törpesertések szív– és érrendszeri tulajdonságai

A felnőtt törpesertések alkalmazásának további előnye a méretállandóság mellett, hogy a juvenilis szervezetenél hatékonyabban modellezhetőek vele a szív– és érrendszer rendellenességei és betegségei, tekintettel arra, hogy a leggyakrabban tanulmányozott kórképek jellemzően az idősebb korosztályokban jelentkezők és a válaszreakciókat is indokolt felnőtt állatokban figyelembe venni. Ezáltal a fiatal szervezet regenerációs képessége kevésbé befolyásolja a modell értékét. Ráadásul a törpesertések (ellentétben az egyéb nem rágcsáló állatmodellekkel, mint pl. a főemlősök, vagy a ragadozók) nagyon korán, akár 4 – 5 hónapos korban ivaréretté válnak, ezáltal egyes kísérletekben elvárt felnőtt szervezet immun– és hormonrendszerét viszonylag rövid felnevelési időszak alatt el lehet velük érni.

Az állatmodell kísérletben alkalmazható 30 – 50 kg-os kifejlett törpesertések biometria paraméterei lehetővé teszik, hogy a krónikus – akár több éves utánkövetési periódust felölelő – kardiovaszkuláris kísérletek, vagy a kizárólag felnőttkorban előforduló betegségek tanulmányozását célzó állatkísérletek is biztonsággal kivitelezhetők legyenek. A törpe fajták jelentős része a vietnami csüngőhasú sertéssel történt keresztezés révén jött létre, ezáltal anatómiai és élettani sajátosságai – az egyes szervek és testtájai egymáshoz viszonyított helyzete és aránya, a bőr alatti kötőszövet vastagsága, a szívizomszövet regenerációs képessége stb. – a hagyományos sertésekhez viszonyítva eltérőek.

A szív- és érrendszeri kutatásban a göttingeni törpemalacok számos előnnyel rendelkeznek, mint például a fent említett genetikailag rögzített tulajdonságok, valamint az emberi szívhez hasonló anatómiai és funkcionális jellemzőkkel rendelkező szív (Arlock et al., 2017).

A leggyakrabban vizsgált göttingeni törpesertés szívének és elektrofiziológiai jellemzőinek elemzése során bebizonyosodott, hogy az ioncsatornák jelenléte és eloszlása a törpesertések szívében nagyon hasonló a lapály sertéséhez, és gyakorlatilag megegyezik az emberi szívvel (Arlock et al., 2017 Authiers et al., 2011).

A göttingeni minipiget nem elsősorban szív- és érrendszeri modellezésre tenyésztették ki, következésképpen a szelekcióban nem a szív- és érrendszer egységessége volt a fókuszpont. A törpesertések koronária keringése és a bal koronária dominanciája az emberhez hasonlatos ugyan, de EKG – görbéje jelentősen különbözik az ember, vagy akár a kutya EKG – tól és ezt a kutatóknak a beavatkozások alatti monitorozás, vagy az EKG kiértékelése során feltétlenül figyelembe kell venni. Ennek oka a sertés szív ingerületvezetésében található meg. Az ingerület átvitelt az emberrel és a húsevőkkel ellentétben a számos ággal és anasztomózissal átszőtt Purkinje – rostok végzik a kamrák izomzatában is. Ennek köszönhető az EKG QRS

– komplexum (kamrai hullám) eltérő alakja, akár negatív Q – hullámmal és a QT – szakasz relatív rövidsége is a sertés EKG – n. A szív elektromechanikai ablaka, mely az elektronikus és a mechanikus szisztolé közötti időbeli különbséget jelenti (QT – QVLP – end) ezáltal hosszabb lesz.

A göttingeni törpesertések rendelkeznek néhány zavaró háttér – egészségügyi problémával, mint például a vaszkulitisz, a csontvelő-diszfunkció és az úgynevezett haemorrhagiás szindróma, amelyek hátrányosan befolyásolhatják egy kísérlet klinikai eredményeinek értelmezését (Bode et al., 2010). Más gyulladásos betegségek mellett az arteritisz vagy vaszkulitisz szindróma befolyásolhatja a szív– és érrendszeri állatmodelleket. Ez utóbbi a tunica media akut nekrozisával kezdődik, amely trombózisban és ennek következtében különböző szervekben bekövetkező infarktust okozhat. Ha a szívben történik, akut szívinfarktushoz vezet, ami tönkretetheti a kardiovaszkuláris kísérletet, bár a göttingeni törpesertésekben a háttérben fellépő vaszkuláris elváltozások általában fokális és/vagy enyhe, spontán arteritiszek a kis – közepes arteriolákat érintik (Herman és Eldridge, 2019). A kardiomiopátiák, így a megnövekedett szívtömeg, falmegvastagodás, szívizomsejtek dezorientációja, szívizom fibrózis, intramurális koszorúerek rendellenességei, a kereskedelmi sertések 5 – 23% – ánál fordulnak elő, a göttingeni törpesertéseknél ezzel szemben ezek az elváltozások szinte teljesen hiányoznak. Egy patológiai vizsgálatban 835 göttingeni minipiget vizsgáltak meg, és gyakorlatilag nem, vagy csak minimálisan találtak olyan elváltozásokat, mint például szívizomgyulladás, gyulladásos nekrozis, szívburokgyulladás, epikardialis vagy subepikardialis ödéma, fokális fibrózis, vérzés, arteritisz vagy periperitisz, fokális mineralizáció, fokális mononucleararteritisz, infiltráció a szív– és érrendszerben (Jeppsen és Skydsgaard, 2015).

3.6.4 Törpesertések az infarktus nagyállat – modell kísérletekben

A göttingeni törpesertés, mint a legismertebb és kimondottan orvostudományi célra tenyésztett fajta használata az infarktus nagyállat kísérletekben már több, mint egy évtizeddel ezelőtt felmerült és a hússertéseken sikerrel alkalmazott ballon – zárásos, iszkémiás – reperfúziós technikát ezeken az állatokon is alkalmazták (Schuleri et al., 2008). A kísérletekben használt 30 kg – os göttingeniek már közel felnőtt, ivarérett állatoknak számítottak az összehasonlításban részt vett hasonló súlyú 3 – 4 hónapos hússertésekhez képest. A kísérlet során már az egészséges szív EKG – vizsgálatánál is jelentős (20%) ingerületvezetési rendellenességet – AV blokkot – lehetett megállapítani a törpesertéseknél. Nagyobb területű infarktus létrehozásához nagyobb vérellátási zavar előidézésére van szükség, azonban a göttingeni minipigeknél a viszonylag rövid LAD elzárása az első diagonális ágban legtöbbször olyan súlyos szívizom iszkémiát eredményezett, ami végzetes kimenetelű ritmuszavarokkal járhat és csak a 2. vagy 3. diagonális ág lezárása idézett elő hasonló méretű infarktust, mint a hússertésben alkalmazott 1. diagonális ágban végzett obstrukció (Schuleri et al. 2008).

A hússertés és a törpesertés összevetésénél talán a legfontosabb tényező, hogy a beavatkozást túlélő göttingeni törpesertések csupán 10% tömeggyarapodást értek el az infarktust követő 2 hónapban, így újabb kontroll képalkotó és angiográfiás vizsgálatuk még ekkor sem ütközött technikai nehézségbe. A hústípusú sertések ezzel szemben 2 hónappal az infarktus után jelentős testtömeg – gyarapodást produkálnak és akár megduplázzák a szív izomtömegét. A szívtömeg gyors gyarapodása kompenzálja a romló szívfunkciókat pl. az AMI következtében kialakuló csökkent ejekciós frakció értékeket, ezért a minipigekkel ellentétben csak

akut iszkémiás/reperfúziós károsodás vizsgálatára alkalmasak, ami kiemelt fontosságú a gyógyszerészeti kísérletek klinikumba való átültetésekor (Brenner et al. 2019, Brenner et al. 2021).

A kísérletek során alkalmazott képalkotó vizsgálatok (ultrahang, MRI, CT) kivitelezését megnehezíti a minipigek néhány anatómiai sajátossága: a rövid nyak és a műtét – technikailag nehezebben elérhető nyaki ütőér (a. carotis), amire azonban szükség lehet a combartériákkal egyetemben ahhoz, hogy a sertések koronáriáit a megfelelő eszközökkel elérjük. Szerencsére ezeknek az ereknek a műtétek során a teljes, akár kétoldali lekötése sem eredményezett végzetes, vagy akár tartós klinikai tünetekben megmutatkozó keringési zavart ezekben az állatokban. A kamrai fibrilláció a koronária ballon elzárásos beavatkozása során gyakori szövődményként jelentkezett, amit ilyenkor antiarritmiás szerekkel és defibrillálással igyekeztek megszüntetni és az állat keringését stabilizálni. A göttingeninél ez a szövődmény ritkább (29%, yorkshire – i sertésnél 63%-ban fordult elő), viszont a megszüntetésére irányuló kezelések kevésbé voltak sikeresek, ezért végeredményben a beavatkozás során történő elhullások aránya hasonló volt, mint a jobban reagáló, fiatal hússertésekben (Schuleri et al.,2008).

Az infarktus eredményeképpen kialakuló kamramozgási anomáliák és csökkent pumpafunkció MRI vizsgálattal kimutathatók, az ejekciós frakció – változás mérhető a göttingeni sertéseknél is (Brenner et al.,2019. Brenner et al., 2021).

Nem csak a göttingeni törpesertés lehet alkalmas a kardiovaszkuláris kísérletekben modellállatnak. A Sinclair, Hanford, yucatanai törpesertések in vivo és post mortem vizsgálatai is azt mutatják, hogy a keringési rendszerük és az azt érintő biokémiai paramétereik a megfelelő mérettartományban alkalmassá teszik őket a humán eszközök tesztelésére, valamint az ezzel

kapcsolatos gyógyszerészeti és biokémiai kutatásokra (Stricker-Konrad et al., 2017). A törpefajtákkal való kísérleti munka során azonban oda kell figyelni olyan jellegzetességekre, amik a preklinikai kísérleteket befolyásolhatják. Ilyen lehet pl. a tüdő relatív alulfejlettsége, vagy egyes erek, mint a már említett nyaki artériák nehéz megközelíthetősége vagy a humántól különböző véralvadási paraméterek. A minipigek nagyobb kockázattal altathatók és érzékenyebbek a beavatkozások során a már említett aritmiaikra – beleértve a végzetes kamrafibillációt –, mint egy ember, ugyanakkor egy humán pácienshez képest ezek a jelenségek általában kevesebb beavatkozással meg is szüntethetők (antiarritmiás szerek, defibrilláció). Ebből eredően a sertések egyes gyógyszerekre való érzékenysége nagyobb, specificitása viszont kisebb az emberénél és ezt bizonyos gyógyszerek (pl. dofetilide, emecantiv, mecabril) preklinikai modellállaton történő hatásvizsgálatánál figyelembe kell venni (Stricker-Konrad et al., 2017). Mindezeket szem előtt tartva törpesertéseken hosszú utánkövetésű kísérleteket (pl. 1 év) is el lehet végezni, hogy egy ilyen típusú gyógyszer LVEF változásra gyakorolt hatását értékelni lehessen (Caillaud et al., 2019).

3.7 Biomarkerek sertésben

A nagyállat szívinfarktus modellben a különböző terápiás lehetőségek hatásának becslését, a szív pumpafunkciójának képalkotó eljárásokkal való vizsgálatát gyakran egészítik ki különböző szív biomarkerek vérből való meghatározásával. Az elmúlt két évtizedben számos ilyen iszkémiás sertésmodell kísérlet folyt világszerte (pl.: Zhun et al., 2015., Lamrie et al., 2015, Wang et al., 2023 Ghaleb et al. 2020). A különböző, humán diagnosztikában is használt necroenzim közül a troponin bizonyult a

legspecifikusabbnak (Frederics et al., 2001), ezért ennek a mérése terjedt el széles körben.

A troponinok olyan fehérjekomplexek, amelyek csak a harántcsíkolt izmokban találhatók, és modulálják az izom összehúzódást és relaxációját. A troponinoknak három alegysége van: a troponin I, a troponin T és a troponin C. A kardiális c-troponin I a szívízomban található troponinkomplex része, amely az aktinhoz kötődik, és így gátolja az aktin és a miozin kölcsönhatását. A c-troponin I és a c-troponin T a szívizomkárosodás specifikus markerei akut szívinfarktusz és iszkémiás sérülés esetén. Akut szívinfarktuszban a szívizomkárosodás az első 24 órában troponincsúcsot okoz, ami a citoszolikus troponin – pool felszabadulásának köszönhető. A szívizomsejtek elhalása és az intramiokardialis fehérje degradáció 72 óra elteltével egy második troponincsúcsot okoz. Ez a második csúcs és a troponinok plató értékei jobban tükrözik a szívizomkárosodás mértékét (Remppis et al, 2000, Younger et al, 2007).

3.8 Állatjóléti szempontok az infarktus nagyállat – modell kísérletekben

A sertések társas, gyakran szangvinikus temperamentumú állatok, ezért nagy térre és környezetgazdagításra van szükségük az agresszió minimalizálása érdekében. Az hússertésekhez képest barátságosabb, jó étvágyú, elhízásra hajlamos minipigek nagyon intelligens lények, ezért a gyengéd bánásmód, az állatok kiképzése hozzájárulhat környezetük gazdagításához (Lewejohann et al., 2020; Smith et al., 2006). A mozgás, a kísérleti sertések napi izomtréningje stresszoldó és agressziócsökkentő hatása mellett hozzájárul az állatok oxidatív kapacitásának, így általános

egészségi állapotának javulásához (Bode et al., 2010). A zártan tenyésztett állatokon alapuló kardiovaszkuláris modellek egyik hiányossága a zárt laboratóriumi körülmények és a modellezendő helyzet közötti különbségben rejlik. A zárt, klimatizált mikrobiológiailag tiszta tartás négyzetméterenkénti költsége igen magas, ezért a költséghatékonyság érdekében korlátozzák a kísérleti állatok számára fenntartott tartási helyet. Szabadon, csoportosan, nagy kifutóban tartani ilyen állatokat sokszor elképzelhetetlen. A szűkös tartási feltételek mellett a napi fizikai aktivitás és az ingergazdag környezet aligha biztosított, és a hízásra hajlamos minipigek megfelelő súlyát és állapotát egy krónikus kísérletben kizárólag nagyon szigorú diétával lehet fenntartani (Lewejohann et al., 2020; Nunoya et al., 2007). A szív- és érrendszeri diszfunkció pedig nagyon gyakran fordul elő elhízott állatoknál (Rhyan et al., 2017).

A szív- és érrendszeri vizsgálatokhoz a kísérleti állatoknak teljesen egészséges szervekkel kell rendelkezniük és csak a mesterségesen előidézett anomália lehet az egyetlen elváltozás, így lehet a modell csaknem torzításmentes. A zártan tenyésztett állatok hagyományos körülmények között történő alkalmazása esetén az állatok új kórokozókkal találkozhatnak, ami kezelést igénylő betegségeket eredményezhet. Ez befolyásolhatja az állatkísérlet eredményét, pl.: göttingeni törpesertéseknél a moxifloxacin alkalmazása után dóziszfüggő QT – megnyúlást észleltek az EKG – n, ami felhívja a figyelmet az eredetileg nem szív- és érrendszeri célra alkalmazott, különböző gyógyszerek lehetséges zavaró hatására (Bode et al., 2010). Egy komplett rendszerre van szükség a tenyésztéstől a kísérleti felhasználásig azonos tenyésztési, táplálkozási és mikrobiológiai feltételek mellett a standardizált kardiovaszkuláris sertésmodell érdekében.

Az összegyűjtött irodalmi adatok alapján a törpesertés alkalmazása hozzájárulhat a 3R – ek javításához az állatkísérleti kutatási tevékenységek során. Az anatómiailag, funkcionálisan és metabolikusan egységes állatok

releváns, leginkább prediktív és reprodukálható adatokat szolgáltathatnak, ami a pontosítás célját szolgálja, valamint a megfelelő modell elsődleges megválasztásával elkerülhető a kísérleti kutyák szükségtelen használata, így a redukció elve is érvényesül (Bode et al., 2010). Az általános elvárás egy jól megtervezett állatkísérlettől, hogy határozott eredményeket hozzon, ami elképzelhetetlen mind egészségügyileg, mind genetikailag minőségi laboratóriumi állatok nélkül (Broman et al., 2020). A stabil, reprodukálható és jól definiált transzlációs nagyállat modell kísérletek elengedhetetlenek az új kardiológiai terápiás módszerek kifejlesztéséhez és teszteléséhez. A hagyományos húshibridek használatát akadályozza a növekedésük sebessége, ami alkalmatlanná teszi őket a felnőtt szervezetben előforduló krónikus betegségeket modellező hosszú távú követéses vizsgálatokra.

A kisméretű fajták alkalmazásával nyert kutatási eredmények jól adaptálhatók, illetve extrapolálhatók a humán populáció hasonló betegségeinek megismerése és kezelése vonatkozásában azzal, hogy a kutatóknak törekedni kell ezen fajták biológiai sajátosságainak minél mélyebb megismerésére.

A preklinikai kardiovaszkuláris sertésmodellek megbízhatósága és érvényessége érdekében az egészséges tenyészállományok minőségi kísérleti állatokat biztosíthatnak. Ezért a sertésenyésztőknek törekedni kell a homogén, egységes kardiovaszkuláris rendszerrel rendelkező populációk tenyésztési programjainak kidolgozására (Gauvin et al., 2009), miközben megfelelő kísérleti protokollok és statisztikai eljárások kidolgozása szükséges az infarktus során a szív működésben és a bal kamrai izomzatban bekövetkező változások elemzéséhez.

4 ANYAG ÉS MÓDSZER

4.1 Protokoll

A kísérlet protokollját és etikai irányelveit a Somogy Megyei Kormányhivatal SOI/31/00161–7/2020 engedélyszámon hagyta jóvá és ellenőrizte.

4.2 Kísérleti állatok

A kísérletben összesen 24, egészséges, 55 – 90 kg súlyú, 15 – 24 hónapos kifejlett nőstény pannon törpesertés használtunk, amelyeket nyilvántartásba vett (ENAR) és hatóságilag minősített állategészségügyi státusszal rendelkező állományból származtak (Pannon Minipig Kft., Kiskorpád). A sertéstelep és a telepről származó állatok mentesek voltak Aujeszky – betegségtől, PRRS-től, leptospirozistól és brucellózistól. A pannon törpesertés fajta kialakítása során a fő tenyésztési cél az volt, hogy egy olyan sertésállományt hozzanak létre, amely méretét, valamint anatómiai és fiziológiai jellemzőit tekintve alkalmas állatmodell vizsgálatokra és nyugodtabb temperamentummal rendelkezik, mint az állatmodell kísérletekben használt egyéb sertésfajták. E cél elérése érdekében különböző felnőtt törpesertéseket és keresztezéseiket választottak ki fizikai és viselkedési jellemzők alapján, és utódaikat olyan tulajdonságok alapján szelektálták, mint a szín, a méret és a viselkedés. Homogén állomány több éves szelekciós munka eredményeként jött létre 2016 – tól, ennek alapját az országban előforduló nem pigmentált, közepes méretű, csüngőhasú keverékek és a törpe alapfajták képezték. Tenyésztésük során a célként meghatározott tulajdonságokat (kis test, fehér bőr, könnyen hozzáférhető

erek, barátságos viselkedés) viszonylag gyorsan el lehetett érni. A pannon törpemalacok korán – 6 hónapos korukban – ivaréretté válnak, ekkor eléri a 25 – 30 kg – ot, 1 éves korukban pedig az 50 – 60 kg – ot (4. ábra). A pannon törpesertés származási állományának tartása kis csoportokban (6 – 8 egyed), hagyományos, tömör aljzatú, szalmával almolt, zárt istállóban történt. Takarmányozásuk során rostban gazdag, energiában szegény tápot használtak, csökkentve a fajta zsírsertésekhez hasonló hízási hajlamát. A kísérlet 3. napját követően a nyomonkövetési időszakban a származási telepükre tértek vissza, ahol az állatokat elkülönítettük, de a tartási és takarmányozási mód a korábbiakhoz hasonló volt (lásd később).

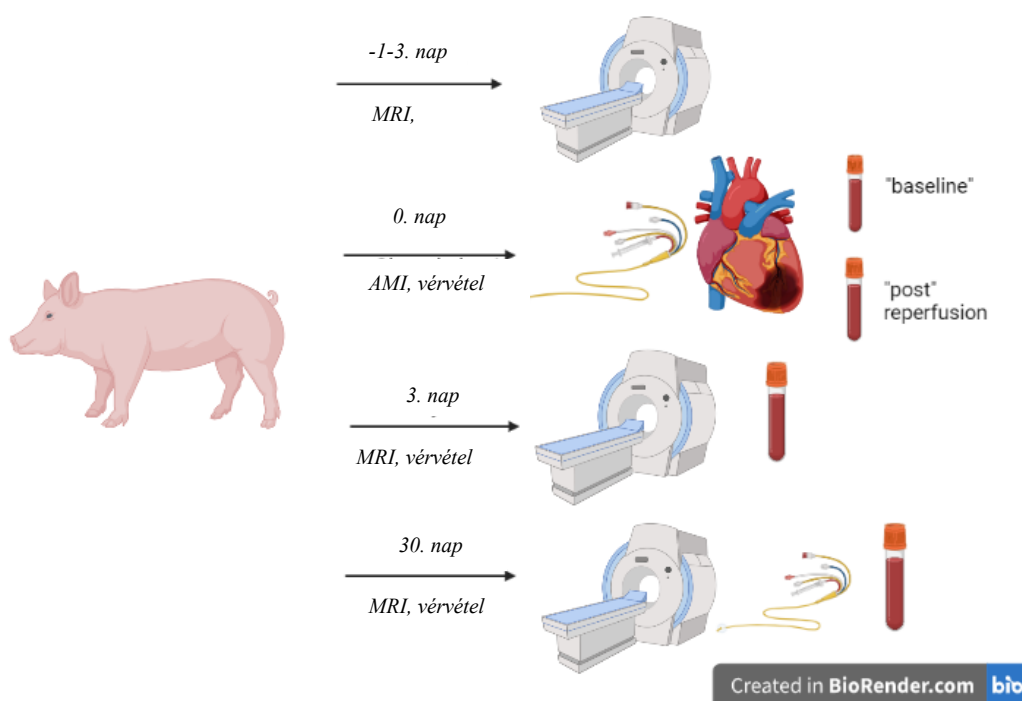


4. ábra: 16 hónapos, felnőtt méretű 55 kg-os ártány és emse pannon Minipig (Kőrösi, 2019)

4.3 Kísérleti elrendezés

Kísérletünk elrendezése „longitudinális kutatás” jellegű volt, melynek során az egyes egyedeken véletlenszerű csoportba sorolás nélkül azonos

változók ismételt megfigyelését terveztük el, úgy, hogy az állatokat saját kontrolljukként használtuk. A vizsgálat célja ugyanakkor a Dr. Baka József Központban évtizedek óta kialakított zárt mellkasú nagyállat iszkémia – reperfúziós modell megvalósíthatóságának tesztelése volt a pannon törpesertéseken. A statisztikai függetlenség biztosítása érdekében a bevont állatok nem voltak családi kapcsolatban. Valamennyi egyed azonos eljáráson ment keresztül, mely szerint egy baseline MRI vizsgálatot követően az egyedek zárt mellkasi infarktus – indukción estek át, ezt követte a 3. napon és a 30. napon végzett kontroll MRI vizsgálat. Az 5. ábra a kísérleti elrendezés tervét mutatja be.



5. ábra: Kísérleti protokoll

Minden állaton kezelés nélkül ugyanazt az eljárást végeztük, a kísérleti egység egy egyed volt.

4.4 Az állatok elhelyezése

Az állatokat kis csoportokban szállítottuk a Központba 24 – 72 órával az MRI vizsgálatok megkezdése előtt. A Központ kutatási területén, klimatizált helyiségben véletlenszerűen, egyedi ketrecekbe helyeztük el őket, és az egyes egyedeket egy egyszerűen növekvő számsorral jelöltük. A sertések tartós füljelzővel és mikrochippel is meg lettek jelölve. Az állatokat a kísérlet 3. napjáig egyedi ketrecben tartottuk, a gyógyszeres kezelések elvégzése és a szükségtelen agresszió elkerülése érdekében. Az állatok láthatták, érzékelhették egymást, egy légtérben tartózkodtak. Az egyedi tartás és az elkülönítési időszak a katéteres beavatkozást is beleértve összesen 4 nap volt, ezt követően újra kis csoportokban kerültek elhelyezésre.

4.5 cMRI (a szív mágneses rezonancia vizsgálata)

A kiindulási bal kamrai (LV) funkciók értékeléséhez mágneses rezonancia vizsgálatot (cMRI) végeztünk 24 – 48 órával a szívinfarktus kiváltását megelőzően. Az MRI vizsgálatok szükségszerűen teljes narkózisban történtek, ezért az egy-három nappal az MRI vizsgálat előtt az intézetbe szállított állatokat 12 órán át koplaltattuk. Az altatási metodika kezdő lépéseként a törpesertéseket 12 mg/kg ketamin-hidroklorid (Narkamon 100mg/ml injekció, Bioveta; Ivanovice na Hané, Csehország), 1 mg/kg xilazin (CP-Xylazin 2% injekció, CP-Pharma GmbH, Burgdorf, Németország) és 0,04 mg/kg atropin-szulfát (Atropin sulfuricum-EGIS

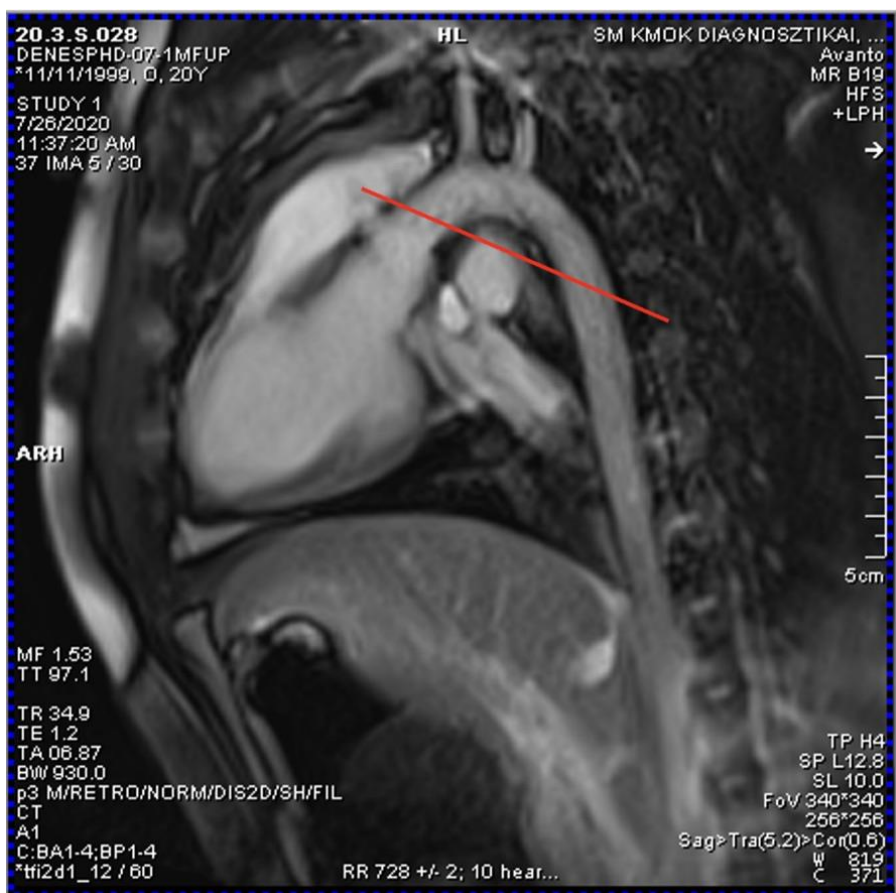
1mg/ml inj., Egis; Budapest, Magyarország) kombinációval premedikáltuk, intramuszkulárisan beadva. Ezt követően előbb gumiharang majd a garatreflexek kiesését követően 5,0-6,0F méretű endotracheális tubust (Chanelmed Kft.); alkalmazva inhalációs narkózist biztosítottunk a képalkotó vizsgálat teljes időtartama alatt 1,5-2,5 m/m% izoflurán (Isoflutek 1000 mg/g, Karizoo; Barcelona, Spanyolország) és 2 l/perc oxigén adagolásával. Az állatokon vénát biztosítottunk a gyógyszerek beadásához és mellkasi EKG elektródákat helyeztünk fel.

A képalkotás Siemens Magnetom Vision 1,5 Tesla térerősségű berendezéssel (Siemens AG; Erlangen) készült a humán gyógyászatban kialakított EKG vezérelt szekvenciák segítségével, melynek során a szív rövid és hosszú tengelyű nézeteiben, 1,2 ms echoidővel, 50 fokos flipszöggel 40 ms ismétlési idő, 300 mm-es látómezővel valamint 8 mm-es szeletvastagsággal dolgoztunk. A felvételek során 32 csatornás ágytekerceset és mellkasi tekerceseket is használtunk. A szív mozgókép-cine felvételeinek elkészítése alatt a képminőség javítása és a légúti műtermékek elkerülése érdekében a spontán lélegzést megállítottuk 0,4-0,6 mg/kg atracrium-bezilát vénás beadásával (Tracrium 10mg/ml inj., GlaxoSmithKline, Egyesült Királyság) (nem depolarizáló, vázizom relaxáns). Két mérés között pozitív nyomású lélegeztetés történt 300 ml térfogattal, 13/perc gyakorisággal és 25-30 Hgmm nyomással a spontán légzés helyreállásáig (6. ábra).

A vizsgálat során keletkezett képanyag elemzése révén elvégeztük a bal kamra funkciójának, perfúziójának és életképességének számszerű, mennyiségi méréseit. Az elsődleges cél az volt, hogy adatokat gyűjtsünk a pannon törpesertés specifikus szívműködési paramétereiről. Az alábbi paramétereket határoztuk meg:

- EDV: A végdiasztolés térfogat a bal vagy jobb kamrában lévő vér mennyiségét jelenti a diasztole végén, közvetlenül a szisztole kezdete előtt.
- ESV: A végszisztolés térfogat a szív összehúzódása után a szívkamrában maradó vér mennyisége a szisztole végén.
- SV: egy szisztolé alatt a szívből kilökött vérmennyiség, lökettérfogat. A lökettérfogatot az EDV és ESV különbségeként számítjuk ki.
- CO: A szív által egy perc alatt továbbított vérmennyiség. A szív egy perc alatti összehúzódásainak száma és az egy összehúzódás alatt továbbított vérmennyiség szorzata.
- LVEF: A bal kamrai ejekciós frakció a bal kamrai szisztolés funkció egyik legfontosabb mérőszáma. Az LVEF a szisztolében kilökött kamratérfogat hányada (lökettérfogat) a diasztole végén a kamrában lévő vér térfogatához viszonyítva.

Valamennyi képanyag elemzése és bírálata a szabadon elérhető (freeware) Segment 3.0 RXXXX (<http://segment.heiberg.se>) szoftver felhasználásával történt (Heiberg et al. 2010). Kísérletünkben a szubjektív kikuszbölése érdekében az összes felvételt ugyanaz a 3 személy (GR, VA, KD) értékelte, a végső eredményt pedig e három, különböző értékelő által kapott eredmény konszenzusos összesítéseként kaptuk meg.



6. ábra: Törpesértés mellkas MRI vizsgálat során (forrás: Kőrösi 2020) (a piros vonal az aorta szájadzásának merőleges síkját jelöli)

4.6 Az intervenciót megelőző beavatkozások

A katéteres beavatkozást megelőzően az ESC STEMI irányelveknek (Steg et al. 2012, Roffi et al. 2016) és a korábbi protolloknak megfelelően a sertések antikoaguláns terápiaként 500 mg acetilszalicilsavat (Aspirin 100 mg tabletta, Bayer) és 300 mg klopido grelt (Trombex 75 mg tabletta, Zentiva) kaptak szájon át, majd azt követően 100 mg aszpirint és 75 mg klopido grelt szájon át naponta, takarmányhoz keverve. Bár a 600 mg-os klopido grel dózistról bebizonyosodott, hogy a szívizomnecrosist csökkentő

hatás tekintetében jobb, mint a 300 mg-os dózis (Patti et al. 2011), kísérleti protokollunkat úgy terveztük meg, hogy minimalizáljuk a gyógyszerdózis-változás lehetséges zavaró hatását. A katéteres beavatkozás teljes anesztéziában történt. Akár csak az MRI beavatkozásoknál a premedikációja során az állatok 12 mg/kg ketamin-hidrokloridot (Narkamon 100 mg/ml injekció, Bioveta) és 1 mg/kg xilazint (CP-Xylazin 2% inj., CP-Pharma GmbH) és 0,04 mg atropint (Atropin sulfuricum 1 mg) kaptak. /ml inj., Egis) intramuszkulárisan a nyak izomzatába. Ezt követően izofluránnal (Isoflutek 1000 mg/g, Karizoo; Barcelona, Spanyolország) (5 térfogat%) és oxigénnel (3 l/perc), arcmaszkon keresztül elaltattuk, majd intubáltuk és izoflurán-oxigén (2 térfogat%, illetve 3 l/perc) inhalációs narkózisban tartottuk őket a beavatkozás teljes ideje alatt. Miután az állatokat áthelyeztük a műtőasztalra, intravénás kanült helyeztünk a fülvénaiba, amelyen keresztül ringerlaktát infúziót (Ringer-laktat infúzió, 500 ml, Fresenius; Bad Homburg, Németország) ~5 ml/kg/óra sebességgel adagoltunk. A törpesebértéseket háti fekvésbe helyeztük, és a szőrt eltávolítottuk a beavatkozási területekről. A comb belső felületét és a nyakat előkészítettük aszeptikus műtéthez úgy, hogy először a területet povidon-jódos súroló-oldattal (1000 ml Betadine oldat, Egis, Budapest, Magyarország) töröltük át a szennyeződések eltávolítására, majd a területet 70%-os izopropil-alkohollal töröltük át, majd hagytuk megszáradni. A műtési területet izoláltuk, majd sebészeti feltárás révén hozzáférést biztosítottunk a femoralis artériához és a juguláris vénához. Az erekbe 6F vastagságú introducert (F = French = 1/3 mm) (St. Jude Medical, Little Canada, Minesotta) helyeztünk be a beavatkozáshoz használt katéterek bevezetéséhez. A végtagokra elektródákat helyeztünk el, és megkezdtük EKG segítségével az állatok szív működésének folyamatos nyomonkövetését Einthoven bipoláris elvezetés mellett. Az artériás

katéteren keresztül ezen felül invazívan mérhettük az állatok vérnyomását, valamint pulzoximéter segítségével a véroxigén szaturációt és légzésszámot is folyamatosan monitoroztuk. Fenti adatokat az állatok altatási dokumentációjában rögzítettük. Biokémiai vizsgálatok céljából vért vettünk a juguláris vénába helyezett katéterből, majd ezt követően 5000 NE heparint adtunk be az introduceren keresztül, a trombusképződés meggátolására.

4.7 Akut miokardiális infarktus indukció

A fentiek szerint előkészített állatokat áthelyeztük az angiográfiás helyiségbe, ahol elsőként szelektív angiográfiás vizsgálatot végeztünk a bal koszorúéren, amelyet elemezve megterveztük a várható koronária elzárás helyét. Az angiográfiás eljárás során Siemens Cios Alpha C-kart, Siemens Axiom Sensis hemodinamikai egységet és Comen C-50V betegmonitort használtunk. A vizsgálatok során használt kontrasztanyag a Xenetix 350 mg l/ml (iobitridol); Guerbet), a kontraszt térfogata 50-100 ml/sertés volt. Az AMI-indukciót invazív hemodinamikai monitorozás mellett végeztük úgy, hogy ballonkatétert (2,5-2,75 mm átmérőjű, 8-15 mm hosszúságú) helyeztünk a bal elülső leszálló koszorúér-artériába (LAD) a 2. diagonális ág eredése után, majd a ballont felfújtuk 5-6 atm nyomásra 90 perces időtartamra, amelyet a ballon leengedése után reperfúzió követett. Közvetlenül a reperfúzió indukciója előtt újabb 5000 NE frakcionálatlan heparint adtunk be intrakoronáriálisan. A reperfúziót minden esetben koronarográfiával igazoltuk. Ezt követően a bal kamra funkcióit vizsgáltuk meg kontrasztos ventrikulográfiával 5F pigtail katéter segítségével. A reperfúziót követően újabb vérmintát gyűjtöttünk a véna jugulárisból. Az intervenciós eljárás során folyamatosan monitoroztuk az EKG-t, az oxigénszaturációt, a szívfrekvenciát, a vérnyomást és a légzésszámot. Az

adatokat 10 percenként az állatok altatási lapján rögzítettük. Az angiográfiás felvételeket, vérnyomásadatokat és az EKG-t digitálisan rögzítettük.

Az eljárás végén a katétereket és introducereket eltávolítottuk és a femorális artériát megfelelő méretű felszívódó varróanyaggal lekötöttük. A sebet rétegenként, megfelelő varróanyaggal lezártuk és a műtési területet alumínium tartalmú polimer spray-vel lefedtük. Az állatok a szövődményes bakteriális fertőzések megelőzése érdekében széles spektrumú, hosszú hatású antibiotikumot (prokain benzilpenicillin 5-5 mg/kg és dihidrosztrepomicin 10 mg/kg) (Shotapen inj., Virbac; Carros, Franciaország) valamint nem szteroid gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító gyógyszert (0,4 mg/kg meloxicam) (Meloxidyl inj., Ceva; Marseille, Franciaország) kaptak a műtési eljárás kezdetekor.

Az állatok ébredése folyamatos felügyelet mellett, extubálásuk a nyelési reflex visszatérésekor történt meg. Ezt követően a teljes rekonvaleszcenciáig egyedi ketrecekben kerültek elhelyezésre az ellenőrzött teremhőmérsékletű (23 °C) helyiségben. Megfigyeltük általános állapotukat, ellenőriztük a műtési seb környékét, vérzés, fertőzés, gyulladás jeleit keresve. Az állatokat ebben a helyiségben, egyedi ketrecekben tartottuk a 3 napig, a kontroll MRI vizsgálatokig.

A kontroll cMRI vizsgálatokat az MI utáni 3. napon (72 ± 12 óra) és az 1 hónapos utánkövetési idő végén (30. nap ± 2 nap) végeztük el. Az MRI vizsgálatok során a sertések előkészítése és a vizsgálat végrehajtása megegyezett az alap mérésekével. A kontroll vizsgálatok során viszont az AMI következtében károsodott szívizom működésének vizsgálatára kontrasztanyagot, gadobutrolt is alkalmaztunk intravénásan (Gadovist 1mmol/ml inj., Bayer, Németország) 0,16 mmol/ttkg dózisban és a korábbi szekvenciákat a 3. és a 30. napi cMRI vizsgálatok során késői halmozásos

képekkel egészítettük ki. Az alap cMRI-t késői halmozásos vizsgálat nélkül végeztük, mivel természetesen nem volt várható az izomzatban hegszövet képződés. A kontroll cMRI-vizsgálatok után a alap képalkotásnál meghatározott funkcionális méréseket (EDV, ESV, SV, EF%, CO) végeztük kiegészítve a szívizom defektusok (heg%,) mérésével. A képanyag bírálatahoz ismét a Segment 3.0 RXXXX szoftvert használtuk (<http://segment.heiberg.se>) (Heiberg, 2010).

4.8 A nyomonkövetési időszak

A 3. napon végzett MRI vizsgálatot követően az állatokat a származási helyükön lévő sertéstelepre szállítottuk és ott zárt istállóban tartottuk. Az állatokat a nyomon követés időszaka alatt természetes környezetben, csoportosan tartottuk, mert a kísérleti állatok állatházi egyedi tartása során az izolált tartás, a természetesnél ingerszegényebb környezet és a mozgáshiány hátrányosan befolyásolhatta volna az állatok jólétét, amely stressztényezőként, az idegrendszerre és az immunrendszerre gyakorolt kedvezőtlen hatásuk révén, módosíthathatta volna a kísérlet során nyerhető adatokat (Escribiano et al., 2015).

A tartás során az állatokat 6-7 egyed nagyságú csoportokban helyeztük el. A hagyományos tartási mód során igyekeztünk biztosítani számukra a természetes viselkedésmintázatuk gyakorlását, hogy az izolációból adódó szociális stresszt kiküszöböljük (Escribiano et al., 2015., De Groot et al., 2001., Hötting és Röder, 2013.). A tartási mód révén lényegesen nagyobb területtel, valamint az ingergazdag környezettel igyekeztünk biztosítani, hogy az állatok napi viselkedésmintázata több fizikailag aktív periódust tartalmazzon, mint a zárt egyedi ketrecben tartott társaiké.

A kísérlet ideje alatt a sertéseket speciális táppal etettük, amely 88,2% szárazanyagot, 14,01% nyersfehérjét, 2,57% nyers zsírt, 10,13% nyersrostot és 11,35 MJ/kg (Agroszász Kísérleti Sertéstáp; Szászvár, Magyarország). emészthető energiát tartalmazott. A takarmány összetételében a korábbi, az állatok tartása és nevelése alatt alkalmazott takarmányukhoz hasonló volt. A sertések testtömegük 1,5%-ának megfelelő tápmennyiséget kaptak naponta kétszer, ad libitum vízfelvételi lehetőséggel, emellett alomszalmát biztosítottunk manipulálható anyagként és búvóhelyként. Az állatok a 30 napos tartás alatt rendszeres állatorvosi felügyelet alatt álltak, állategészségügyi beavatkozásra ezen idő alatt nem volt szükség. A célunk az volt, hogy a fizikailag aktív, diétás rostokban dús, ám energiaszegény takarmányon tartott egyedek súlygyarapodása jellemzően nem a fajtára jellemző zsírbeépítés, hanem inkább az izomtömeg növekedése legyen, amely élénkebb anyagcserét eredményez (Hötting és Röder, 2013). Az ilyen állatok immunrendszere hatékonyabban képes megküzdeni a fakultatív kórokozók által előidézett fertőzésekkel (Moro-Garcia et al., 2014.).

A 30. napon végzetük el az állatok kontroll MRI vizsgálatát, amelyet megelőző napon visszaszállítottuk a törpesertéseket a Központba. A 30. napon végzett MR képalkotás előkészítése és vizsgálati módja megegyezett a 3. napi vizsgálattal, melynek során az állatok gadobutrolt kaptak intravénásan (Gadovist 1 mmol/ml inj., Bayer, Leverkusen, Németország) 0,16 mmol/dózisban és elvégeztük a balkamrai funkció, a perfúzió és a viabilitás mérését célzó vizsgálatokat.

A kísérlet végén, a 30. napon az állatokat 5 térfogat%-os izoflurán belélegzésével kíméletesen túlaltattuk, majd 30 mg/testtömeg-kg kálium-kloridnak a jugularis vénába történő beadásával eutanáziát végeztünk. Ezt követően az állatokat felboncoltuk (7. ábra). A boncolás során a szív

különböző területeiről szövettani mintákat gyűjtöttünk. A szövettani minták feldolgozására forráshiány miatt jelen kutatás keretein belül nem került sor.



7. ábra: Infarktus következtében hegesedett bal kamrai izomzat (forrás: Kőrösi, 2020)

4.9 Vérvizsgálatok

A kísérlet négy pontján, a myokardiális infarktus különböző szakaszaiban vérmintákat gyűjtöttünk az állatoktól: az infarktus indukciót megelőzően, majd a reperfúzió után közvetlenül, majd az utánkövetési időszak 3. és 30. napján. A kontroll MRI vizsgálatok alkalmával alkalmazott narkózisban, az AMI indukcióval mindenben megegyező műtéti előkészítést követően

vénás introducer segítségével vettünk vért az állatokból. A 20 ml-es vérmintákat egyenlően elosztottuk a vérvételi csövekbe, amelyek közül az egyik EDTA-t (etilén-diamin-tetraacetát), tartalmazott a másik alvadásban nem gátolt, adalékanyag nélküli (szérumcső) volt. A csövekben lévő mintákat 10 percig centrifugáltuk 4000 fordulat/perc sebességgel, majd a kivált plazmát vagy szérumot tárolócsövekbe szívtuk át, és -20 °C-on, minőségellenőrzött hűtőszekrényekben tároltuk a laboratóriumba szállításig. A laboratóriumi vizsgálatokat a Praxislab Kft. (Budapest) állatorvosi laboratóriumában vizsgáltattuk, amely során biokémiai paramétereket határoztak meg:

-ALT (GPT) (alanin aminotranszferáz/glutamát-piruvát transzamináz), amely egy széles körben használt és mért enzim, amely főleg a májban, de a vesében, a vázizomzatban és a szívben is megtalálható.

-AST (GOT) (aszpartát-aminotranszferáz, szérum glutamin-oxálecetsav-transzamináz). Ez az enzim főleg a szívben és a májban található, kisebb mennyiségben pedig a vázizomzatban. Értékének változása az izomtevékenységet és -károsodást, valamint a szívizom sérülését tükrözi. Fernando De Ritis 1957-ben írta le a transzamináz (AST/ALT) arány jelentőségét, és azóta is általánosan alkalmazzák májbetegségek szűrésére. Napjainkban számos tanulmány igazolta, hogy az úgynevezett De Ritis arány (AST/ALT) fontos prognosztikai tényező az akut miokardiális infarktusban szenvedő betegeknél (De Ritis et al., 1957, Djakpo et al., 2020, Liu és Liu, 2022., Ndrepepa, 2022).

-CK (kreatin-kináz): Ez az enzim jelen van a szívben, a vázizomzatban, az agyban és más szövetekben. Kevésbé specifikus a szívizomzat károsodására. Bármilyen izomkárosodás vagy betegség, amely megzavarja az izomenergia termelését vagy felhasználását, növeli a CK szintjét a vérben. Az intenzív testmozgás, izomgyulladás vagy izombetegség

(miopátiák, például izomdisztrófia) szintén növelheti a vér CK enzimaktivitását.

-LDH (laktát-dehidrogenáz): Az LDH öt izoenzimből áll. Főleg a szívből és a vörösvértestekből (kisebb mértékben a tüdőből, a májból és a vázizomzatból) származik. Az LDH specifikusabb a szívizom sérülésére, mint az ALT és az AST.

-Hs (high sensitivity) troponin: A troponinok olyan fehérjék, amelyek szerepet játszanak a miozin és az aktin kalciumfüggő kölcsönhatásában, a myofilamentumok relaxációjában és összehúzódásában. A vérben normál esetben nem lehet cTn, de ezzel a nagy érzékenységgű (high sensitivity) méréssel kisebb enzimértékeket is ki lehet mutatni. Humán klinikai vizsgálatok megállapították, hogy a hs-cTn érzékenyebb, de kevésbé specifikus indikátora a szívinfarktusnak, mint a hagyományos cTn (Christ et al., 2011).

A laboratóriumban a fenti kardiológiailag fontosabb paramétereken felül a koleszterint, a kreatinint, a nátriumot, a káliumot, a Na/K arányt, a C-reaktív fehérjét, a GGT-t (gamma-glutamil-transzferáz) és a lipázt is meghatározták a mintákból. A minták minőségi mutatóit (hemolízis, icterus és lipaemia) szintén értékelték. Az ALT, AST, GGT, lipáz, CK, LDH, koleszterin, glükóz, kreatinin, nátrium és kálium méréseit Beckman Coulter AU480 autoanalizátoron végezték erre a célra szolgáló reagenskészletek (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) segítségével. A C-reaktív protein méréseket ugyanazon az analizátoron végezték, serts-specifikus immunturbidimetriás vizsgálattal (Turbovet Pig CRP, Acuvetbiotech, Zaragoza, Spanyolország). A troponin I meghatározása nagy érzékenységgű humán elektro-kemilumineszcens immunoassay-vel (Access hsTnI; B52699) történt Beckman Coulter Access 2 analizátoron.

4.10 Statisztikai elemzés

4.10.1 MRI eredmények statisztikai értékelése

Vizsgálatunkban a kísérleti végpontok mennyiségi adatainak statisztikai elemzését végeztük el. Minden állat a saját kontrollja volt. A kísérletbe vonás kritériuma a sikeres LAD-elzáródás-reperfúziós folyamat és az infarktus után 72 órával végzett cMRI-n kimutatható infarktus volt. Azokat az állatokat kizártuk, amelyek nem voltak alkalmasak az eljárásra, nem volt infarktusuk, vagy elpusztultak a katéterezés előtt vagy alatt. A különbségek tesztelésére lineáris vegyes modellt alkalmaztunk, ahol az állatok azonosítóját használtuk véletlenszerű tényezőként. Az eredményeket átlagban (M) és szórásban (SD) adjuk meg. Holm post hoc tesztet használtunk a különböző időpontokban végzett MRI vizsgálatokból nyert eredmények összehasonlítására. Az eredményeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a $p < 0,05$. Minden számítás az R statisztikai szoftverrel történt (R Core Team (2021)).

4.10.2 Véreredmények statisztikai értékelése

A különböző időpontokban mért eredmények közötti különbségek tesztelésére lineáris vegyes modellt alkalmaztunk. Az állatok azonosítóját véletlenszerű faktorként használtuk, más faktort nem használtunk a beállításnál. Az összehasonlításhoz a marginális átlagokat a Restricted Maximum Likelihood (REML) illesztési módszerrel becsültük meg. A p-érték kiszámításához Satterthwaite módszerét alkalmaztuk. A vizsgált vérparaméterek nem normális jellege miatt a számítások elvégzéséhez az adatokat logaritmizáltuk. Az eredményeknél az adatokat visszatranszformáltuk, és átlagként (M) és szórásként (SD) jelenítettük

meg. Bonferonni-Holm post hoc eljárást használtunk a különböző időpontokban mért eredmények összehasonlításánál a családra vonatkozó hibaarány FWER (Family-wise error rate) szabályozására. Az eredményeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a $p < 0,05$. Minden számítás az R statisztikai szoftverrel történt (R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>), packages lme4 (Bates et al. 2015.) and lmerTest (Kuznetsova et al. 2017.)

5 EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

5.1 Előkészítés és infarktus-indukció

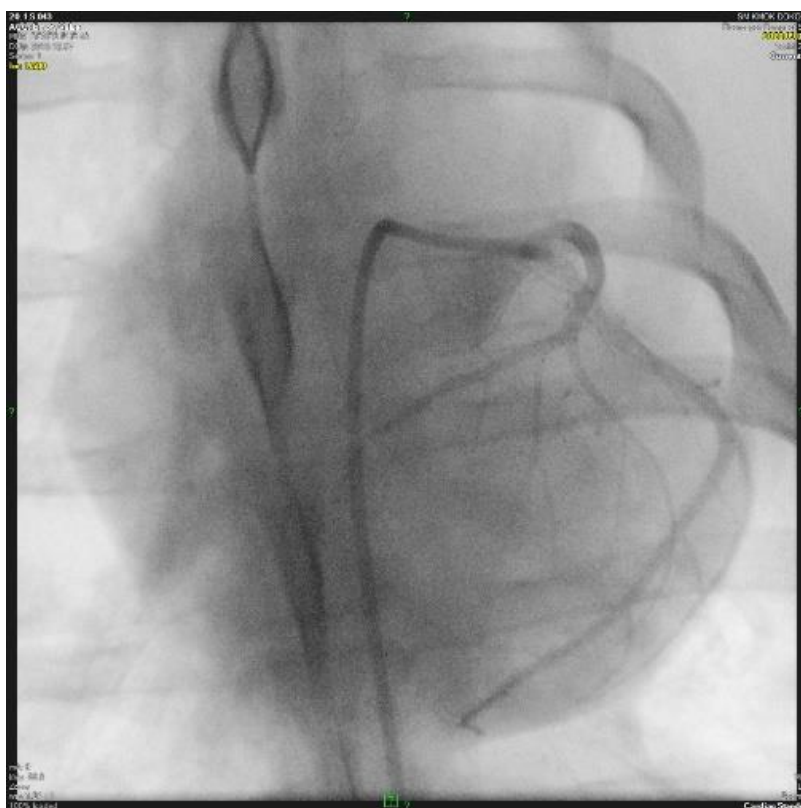
Az elmúlt közel három évtizedben a különböző kutatók több száz szív- és érrendszeri állatmodell projektet hajtottak végre Kaposváron, több ezer húsfajta sertésen, néhány száz hosszú szőrű mangalica sertésen és négy tucat törpesertésen (Petrási et al., 2008., Spannbauer et al., 2019., Brenner et al., 2021., Foinquinos et al., 2020). Célunk volt, hogy a törpesertések alkalmasságát vizsgáljuk ebben a több éve kialakított protokoll szerinti nagyállat-modell kísérletben.

5.1.1 Anatómia és viselkedés

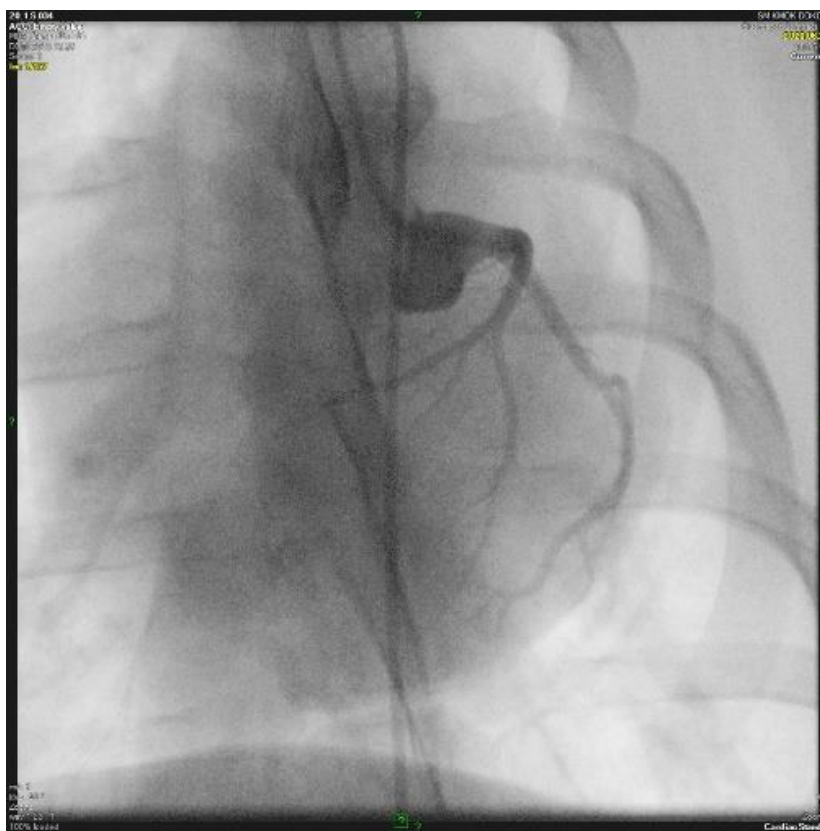
Saját kísérletünkben általánosságban megállapítható volt, hogy a törpesertések habitusukat tekintve a húshibridekhez és a mangalicákhoz képest könnyen kezelhetők voltak: indokolatlan, túlzott agressziót vagy izgatottságot csak nagyon ritkán észleltünk, ami nagyban megkönnyítette a velük való munkát (szállítások, áthelyezések, etetés, itatás stb.). A kísérletben a katéteres beavatkozásokat előkészítő eljárások során a combokon végzett érsebészeti beavatkozásokat a vastag zsírréteg ellenére könnyű volt kivitelezni, ebben segített a viszonylag gyenge izmoltság a végtagokon. Az ereknek a műtétek során a teljes, akár kétoldali lekötése sem eredményezett súlyos, vagy akár néhány óránál hosszabb klinikai tünetekben megmutatkozó keringési zavart a végtagokban. A nyaki erek esetében a fajtára jellemző extrém mennyiségű nyaki zsírréteg miatt a sebészeti feltárás komoly kihívást jelentett az operatőr számára, de kellő gyakorlattal kivitelezhető volt. Tapasztalataink szerint a szív

koszorúereinek lefutása és anatómiája az egyes egyedekben igen nagy változatosságot mutatott.

A rendelkezésre álló adataink alapján úgy ítéltethető, hogy LAD dominancia volt többségében (70%) a törpesertések kamrai vérellátásában Ennél kisebb arányban, mintegy 30%-ban fordult elő a LAD-ból eredő erőteljesebb, domináns diagonális ág (8. és 9. ábra). Az állatok többségének az 1. diagonális ág alatt (1 állatnak a 2. alatt is) 3 állatnak viszont az 1. diagonális ág fölött történt a koszorúér elzárása. Ezt minden egyes állatnál egyedi elbírálás alapján határoztuk meg törekedve arra, hogy hasonló méretű legyen a szívizom károsodás.



8. ábra: LAD domináns koronária pannon törpesertés szívének angiográfiás felvételén (forrás: Körösi, 2020)



9. ábra: Nem LAD domináns koronária pannon törpesertés szívének angiográfiás felvételén (forrás: Kőrösi, 2020)

Az elvégzett angiográfiás vizsgálatok alapján az összes kísérletben részt vett törpesertésről általánosságban elmondható volt, hogy a LAD rövidebb lefutású, mint ahogy azt a hús típusú sertéseknél korábban tapasztaltuk, ezért a LAD ballonos lezárásának a megfelelő pozícióját nehezebb meghatározni, mint a húshibrideknél. Nagyobb területű infarktus létrehozásához nagyobb vérellátási zavar előidézésére van szükség, azonban a minipigeknél a viszonylag rövid LAD elzárása az első diagonális ágnál legtöbbször olyan súlyos szívizom iszkémiát eredményez, ami végzetes kimenetelű ritmuszavarokkal járhat és csak a 2. vagy 3. diagonális ág lezárása idéz elő hasonló méretű infarktust, mint a húsertésben alkalmazott 1. diagonális ágnál végzett obstrukció (Schuleri et al., 2008).

5.1.2 Szövődmények, elhullások

A kísérlet folyamán összesen 6 állat pusztult el. Az összes veszteség az AMI kialakítása folyamán a katéteres eljárás közben, vagy az azt közvetlenül követő terminusban történt (1. táblázat). Az utánkövetési időszakban, elhullás nem volt. Egy állatot a katéteres beavatkozás szövődménye miatt veszítettünk el (artéria disszekció). A további 5 állat közvetlenül az AMI-t követően pusztult el rosszul kezelhető aritmiák (kamrafibrilláció, kamrai tachycardia) miatt a szakszerű antiaritmiás beavatkozások ellenére (24%-os elhullás). Az elhullottakon kívül további 6 állat igényelt műszeres defibrillációt és antiaritmiás gyógyszeres kezelést az AMI után. Az antiaritmiás kezeléseket a szakma szabályai szerint kardiológus irányításával végeztük az EKG és nyomásértékek, valamint egyéb monitorozott paraméterek alapján. A felhasznált gyógyszerek adagja és beadásuk ideje (Lidocain, Cormagnesin, Cordarone Atropin, Tonogen stb.), valamint a defibrillációs shock kezelések rögzítésre kerültek az állatok dokumentációjában. Összesen 24 törpesertés közül 12-nél (50%) jelentkezett valamilyen rosszindulatú szívritmuszavar, amely 12-ből 6-nál végzetes kimenetelű volt a szakszerű, intenzív terápia ellenére.

1. táblázat: A kísérlet során elhullott állatok

Állat szám	Mikor történt?	Az elhullás oka
5	Az reperfúzió után 50 perccel.	kamrafiibrilláció, iatrogén disszekció
9	Az okluziót követő 10. percben fiibrillált, majd az 50. percben többször fiibrillált A korai reperfúziót követően elhullott	kamrafiibrilláció
12	A reperfúziót követően 105 perccel.	Az ébredés során. (feltehetőleg kamrafiibrilláció)
14	Az okluziót követő 5. percben fiibrillált, majd a 35. percben újra, ekkor már sikertelen volt a reanimáció	kamrafiibrilláció
15	Az okluziót követő 10. percben sikertelen reanimáció.	kamrafiibrilláció
19	Az okluziót követő 5. percben kamrafiibrilláció és sikertelen reanimáció	kamrafiibrilláció

Saját vizsgálatunkban a vártnál magasabb volt a mortalitás, összehasonlítva olyan kísérletekkel, amelyekben hasonló körülmények között göttingeni törpesertéseket használtak (Brenner et al., 2021; Schuleri et al., 2008). A göttingeni törpesertéseknél ugyanakkor hasonlóan nagy arányban volt kezelhetetlen a rosszindulatú aritmia (Schuleri et al., 2008.) A hústípusú sertések esetében a hasonló kísérletekben mért elhullási értékek 0-17% között mozognak. A mortalitás számadataiban való eltérés feltételezhető oka véleményünk szerint a rosszindulatú szívritmuszavarokra való nagyobb hajlam lehet a pannon törpesertésekben.

5.2 MRI

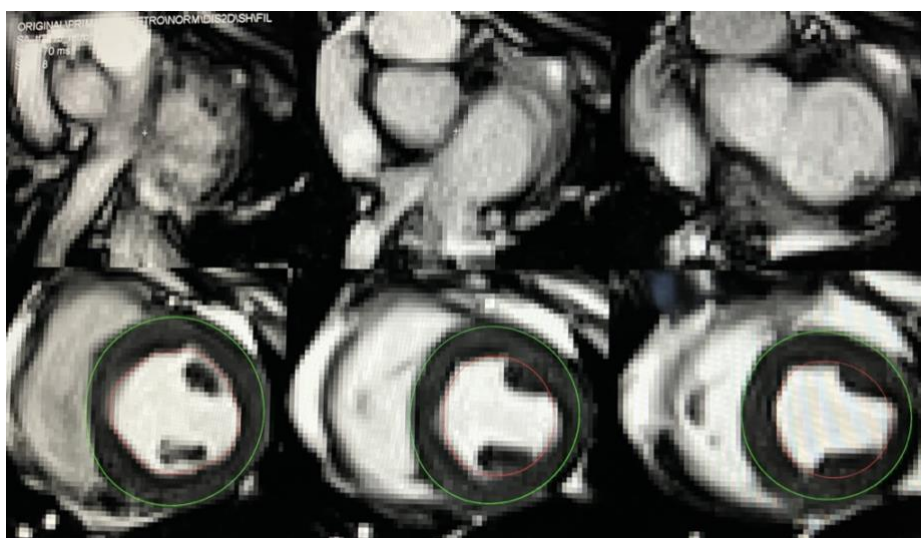
5.2.1 Anatómia és viselkedés

A cMRI vizsgálatok kivitelezésénél alkalmazott anesztézia könnyen kivitelezhető volt törpesertéseken, bár az állatoknál gyakran észleltünk olyan, részben kardiológiai dekompenzációra utaló klinikai tüneteket, mint a rossz oxigén szaturáció, vagy enyhe tüdőödéma jelei. Ezek a problémák nem befolyásolták érdemben a vizsgálatok elvégzését és a cMRI végeztével az állatok ébresztésekor és hasra fektetésekor minden esetben megszűntek. Az MRI vizsgálatokat a több évtizedes protokollnak megfelelően EKG vezérelt, adaptált, humán szekvenciák segítségével végeztük. A cMRI vizsgálatok kivitelezése során a mellkasra helyezett EKG elektródák megfelelő elhelyezése sokszor nehezebb volt, mint egy testméretéhez képest arányában nagyobb mellkassal rendelkező hússertésnél, ami miatt az elvezetések EKG görbéit a szofverek nem, vagy nehezen ismerték fel, ezáltal nehezítve a vizsgálat lefolytatását. Az MRI készülékben a megfelelő pozicionálás, centrálás szintén körülményes volt az állatok testalkata miatt és ebből eredően több rutint igényelt a radiográfustól a megfelelő vizsgálati síkok, valamint a szív hosszanti- és keresztirányú tengelyeinek meghatározása, holott ezek sokszor kulcsfontosságúak a felvételek későbbi szoftveres elemzése során.

5.2.2 Szoftveres kiértékelés

A humán kardiológiai vizsgálatokhoz használt szoftver a képek kiértékelésére – kísérletünkben a kiértékelés Segment 3.0 szoftverrel (Medviso) történt – akkor ad használható eredményt, ha a felvétel megfelelő minőségű, különös tekintettel a hosszanti tengelyre (Kramer et al., 2013). A szoftver által biztosított automatizálás nagymértékben segítheti és

szttenderdizálhatja az értékelést, de az emberi beavatkozás így is elengedhetetlen, azaz a számszerű eredmény szoftverhasználat mellett is bizonyos fokú szubjektivitást hordoz magában. A szofveres bírálólat eredményeként kapott funkcionálitást jellemző számok (CO, LVEF% stb.) tapasztalatunk szerint sokszor mutattak eltérést a különböző személyek értékelései között, ezért 3 egymástól független bíráló személy konszenzusos eredményét tekintettük véglegesnek. Az egyedi eltéréseknek az a magyarázata, hogy a kamra üregében lévő papilláris izmok megítélése, valamint a figyelembe vehető horizontális szeletek száma, és az aorta beszájadjzásának egyéni minősítése különböző lehet az egyes bírálóknál (10. ábra).



10. ábra: A törpesertések MRI felvételeinek szofveres elemzése (az epi- és endokardium megajzolás a transzverzális síkok alapján (forrás: Kőrösi 2020)

5.2.3 A szív mérhető paraméterei

A cMRI és a késői gadolínium halmozásos képalkotás a „gold standard” eljárásnak számít a szívinfarktusz kutatásban, a szívizom hegszövetének és

a kamrai funkcionálításnak az ábrázolásában. A saját kísérletünkben a alap méréseket a 3. és 30. napon számított eredményekkel vetettük össze abból a célból, hogy az AMI következtében képződött hegszövetet és a következményesen kialakult csökkent bal kamrai szisztolés funkciót kimutassuk. Az MRI képanyag bírálata révén szászerűsített eredményeket kaptunk a pannon minipigek specifikus szívműködési paramétereiről a kísérlet 3 mérési pontjában: végdiasztolés térfogat (EDV), végszisztolés térfogat (ESV), perctérfogat (CO), lökettérfogat (SV), bal kamrai ejekciós frakció (LVEF).

Kísérletünkben az MRI vizsgálatok során nyert szív funkcionális adatok átlagait a 2. táblázat tartalmazza.

MRI időpont	elem-szám	alap			72 óra			30 nap		
		átlag	szórás	terjedelem	átlag	szórás	terjedelem	átlag	szórás	terjedelem
EDV (ml)	18	57,7	15,5	62	66,0	13,0	40	74,8	14,1	51
ESV (ml)	18	25,9	9,4	35	35,7	9,4	30	35,9	10,6	39
SV (ml)	18	31,9	9,3	29	30,3	7,4	29	38,7	9,3	37
EF (%)	18	55,5	8,3	30	46,0	7,7	27	52,2	8,8	30
CO (l/min)	18	2,6	0,5	2	2,4	0,6	1,9	3,1	0,6	1,8
HR (bpm)	18	84,8	23,4	75	81,1	20,5	66	81,0	17,8	60
Scar (ml)	18	57,7	15,5	62	13,4	5,8	17,8	8,7	4,65	16,8
Scar (%%)	18	25,9	9,4	35	20,0	8,8	27	13,3	6,50	24

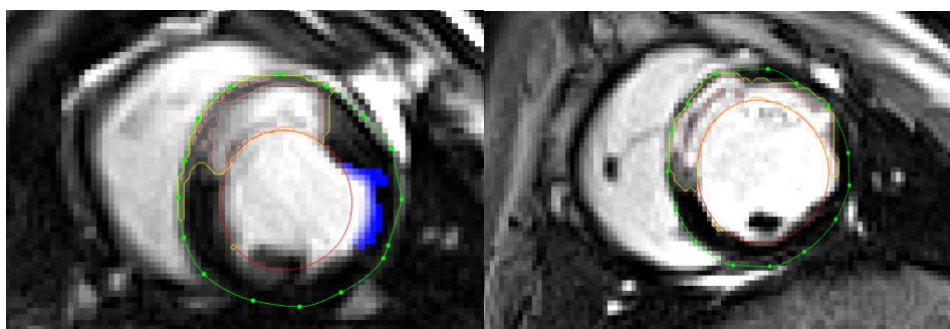
2. táblázat: Az MRI bírálat eredményei

EDV: end-diastolic volume, végdiasztolés térfogat; ESV: end-systolic volume, végszisztolés térfogat; SV: stroke volume, lökettérfogat; CO: cardiac output, szív perctérfogat; LVEF: left ventricular ejection fraction, bal kamrai ejekciós frakció; HR: szívferkvencia; Scar: bal kamrai hegszövet

5.2.3.1 A hegszövet mérete

A LAD sikeres elzárását koronarográfia igazolta, de az AMI kialakulását az elzárást követően 72 órával végzett késői gadolínium halmozásos cMRI

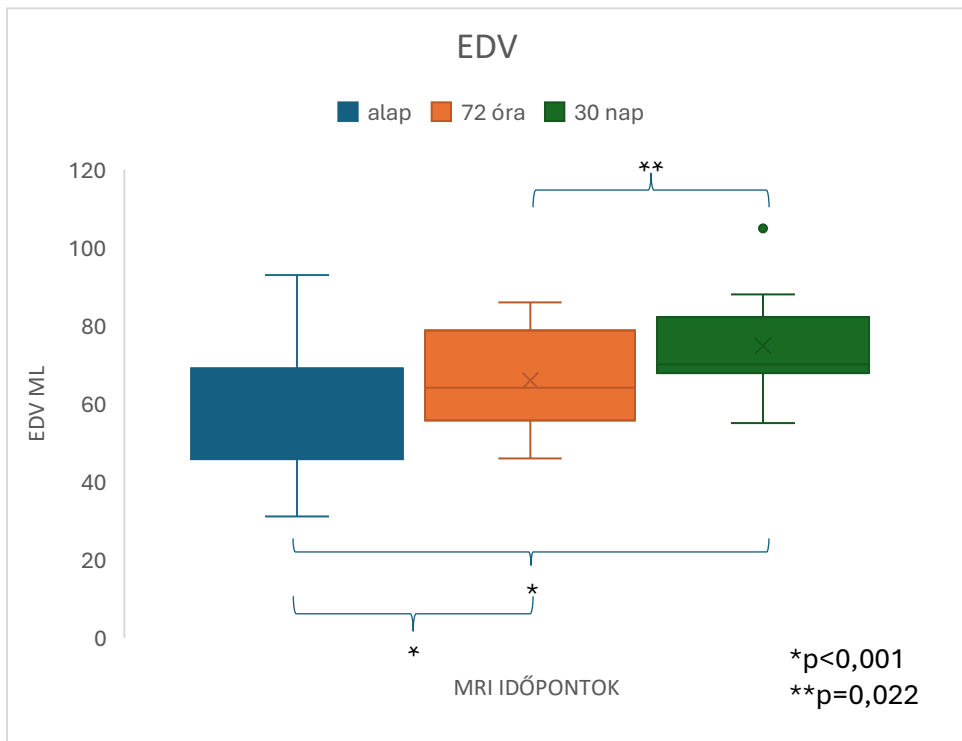
vizsgálattal tudtuk bizonyítani. A felvételek szoftveres értékelésével pontosan meghatározhattuk az infarktus kiterjedését és méretét, mivel az ödémás, sérült szövetek is jól detektálhatóak voltak (11. ábra). A hegek többnyire a szív elülső, anteroapikális, apikális anteroszeptális és szeptális, szegmensében voltak behatárolhatóak. A szívizom hegesedésének százalékos arányát (total scar%) a teljes miokardium százalékában határoztuk meg. A kísérleti állataink bal kamrai szívizomzat károsodása a 3. napon $20\pm 9\%$ volt, a 30. napon mért eredmények átlaga lényegesen alacsonyabb, $13\pm 7\%$ volt.



11. ábra: A 72 órás cMRI felvételen a bal kamrai hegyszövet a szív transzverzális síkjában Segment® szoftver használatával: a 8. és 9. ábrával azonos állatok (forrás: saját kép)

5.2.3.2 Végdiasztolés térfogat (EDV)

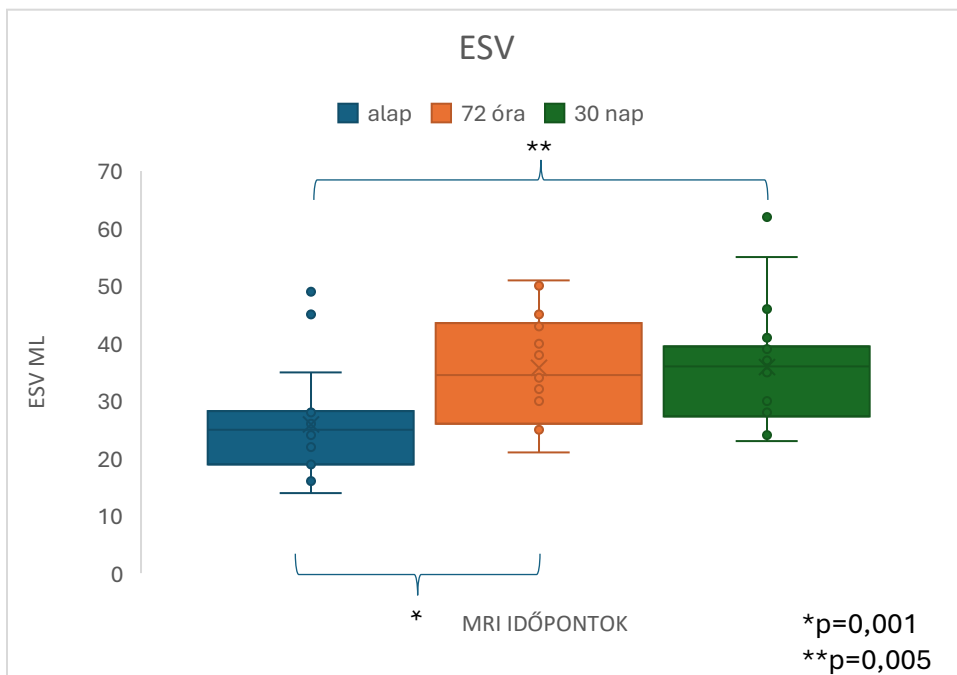
A kiindulási cMRI-vizsgálatok alatt mértekhez képest a végdiasztolés térfogat (EDV) folyamatosan nőtt a 3. és a 30. napon vizsgálva (12. ábra). Statisztikailag a Holm-féle post hoc teszt a EDV növekedést szignifikánsnak mutatta a 72 órás és 30 napos kiindulási értékekhez képest ($p=0,012$, $<0,001$). Az EDV 30. napi további növekedése szintén szignifikánsnak bizonyult a 3. naphoz képest ($p=0,022$).



12. ábra: Végdiasztolés térfogat (EDV) a kísérlet különböző időpontjaiban

5.2.3.3 Végzsiztolés térfogat (ESV)

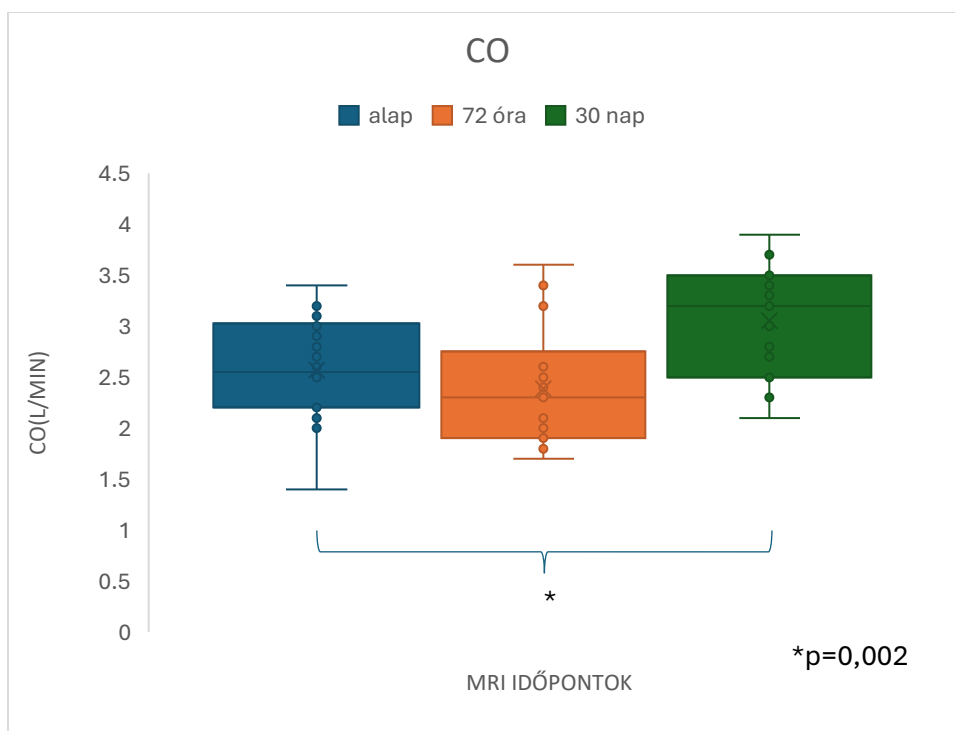
Az ESV az infarktus után 72 órával szignifikáns növekedést mutatott ($p=0,001$), de a 30. napon már nem különbözött szignifikánsan ($p=0,781$) a 3. naphoz képest (13. ábra). Az alap érték és a 30. napi érték között statisztikai különbség mutatkozott.



13. ábra: Végzsiztolás térfogat (ESV) a kísérlet különböző időpontjaiban

5.2.3.4 Keringési perctérfogat (Cardiac Output; CO)

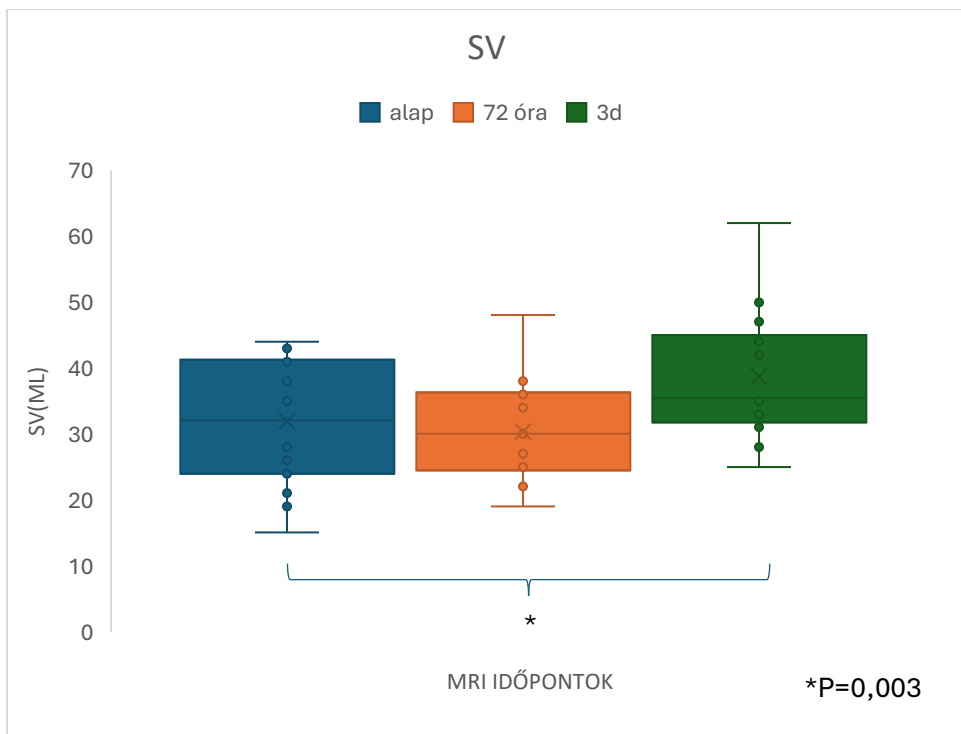
A keringési perctérfogat Cardiac Output a 30. napra változott szignifikánsan (növekedett) az alap értékhez képest (14. ábra).



14. ábra: Keringési perctérfogat (Cardiac Output; CO) a kísérlet különböző időpontjaiban

5.2.3.5 Lökettérfogat SV (Stroke Volume)

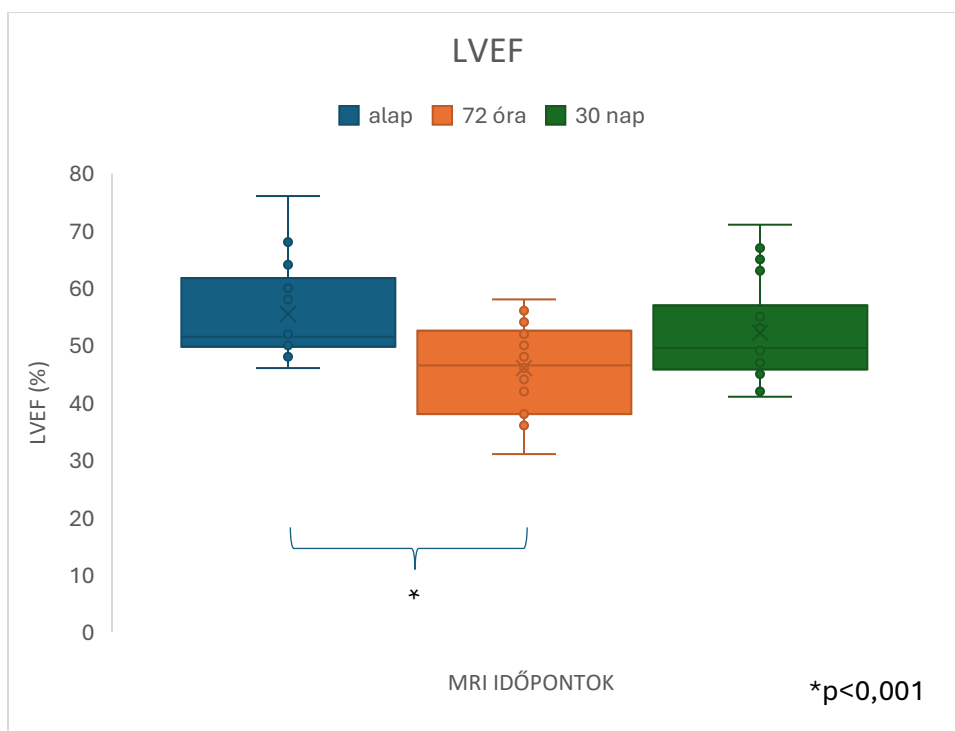
A lökettérfogat (SV) 72 óránál enyhén csökkent, de a 30. napon szignifikánsan nőtt ($p=0,001$) a kiindulási értékkel összehasonlítva (15. ábra).



15. ábra: Lökettérfogat SV (Stroke Volume) a kísérlet különböző időpontjaiban

5.2.3.6 Bal kamrai ejekciós frakció (LVEF)

A 3. napon a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) csökkent ($p < 0,001$) az egészséges állatokhoz viszonyítva, de nem volt statisztikai különbség a kiindulási és a 30. napi mérések között (16. ábra).



16. ábra: Bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) a kísérlet különböző időpontjaiban

5.2.4 MRI eredmények értékelése

5.2.4.1 SV, CO, ESV, EDV értékelése

Méréseink szerint a pannon törpesertésekben az egészséges állatoknál a kiindulási, egészséges bal kamrai lökettérfogat (SV) átlaga 32.5 ± 9.3 ml, a szív perctérfogata (CO) pedig 2.6 ± 0.5 l/min volt a 60,4 kg-os átlagos testtömegű állatokban. A saját kísérletünk során a törpesertésekben mért SV és CO alapértékek általában alacsonyabbak voltak a kaposvári központban korábban, más hasonló kísérletekben tapasztaltakhoz képest. Más fajtáknál, mint az intenzív növekedésű hústípusú hibrideknél és a lassú növekedésű zsírsertésnél (mangalica) hasonló felépítésű állat-modellben 41,2 ml és 54

ml lökettérfogat (SV), illetve 4,4 l/min és 3,9 l/min szívteljesítmény (CO) volt kimutatható (Petrási et al., 2008). Az eredmények értékelésénél figyelembe kell venni, hogy bár a fenti értékeket szintén 60 kg körüli testtömegnél mérték, ezek a fajták fiatalabb, növekedésben lévő egyedek voltak, összevetve a jelenleg vizsgált állatokkal. A fenti adatok alapján arra következtethetünk, hogy a törpesertéseknek ebben az életkorban kardiológiai funkcionális terén jelentős hátrányuk lehet a fiatal intenzív húshibridekhez és a mangalicákhoz képest.

Saját méréseinknél az infarktust követően az ESV, EDV és SV statisztikailag kimutatható növekedése feltehetően a kamrai remodelling eredménye, ami a károsodott szíven kialakuló progresszív méretbeli növekedésként és funkcióromlást okozó alakbeli változásként definiálható. Az állatmodell-kísérletekben molekuláris, sejtes és intersticiális változások következnek be az infarktust követően, akár az azt követő reperfúzióval, akár anélkül, amelyek klinikailag az LV méretének, alakjának és funkciójának változásaként jelentkezhetnek. Ezt a jelenséget myocardialis remodellingnek nevezik. Az infarktus utáni kamrai megnagyobbodás mértéke összefügg a kezdeti szívizomkárosodás mértékével, és bár a kamrai üreg méretének növekedése segít helyreállítani az SV-t a tartósan alacsony ejekciós frakció ellenére, a kamratágulat a túlélés csökkenésével jár. A kamratágulás folyamatát három egymástól függő tényező befolyásolhatja: az infarktus mérete, az infarktus gyógyulása és az infarktus utáni kamrai remodelling (Pfeffer et al., 1990). Állatmodell-kísérletekben az indukált iszkémia szintén LV-remodellinghez vezet, amelyet a megváltozott végszisztolés és végdiasztolés térfogat (ESV, EDV) és nyomás (ESP, EDP) jellemez. Prognosztikai tényezőként az ESV a szívinfarktus utáni túlélés elsődleges előrejelzője, és pontosabb, mint az ejekciós frakció, ezért fontos kiegészítő paramétere az LVEF változásainak (White et al., 1987).

Kísérletünkben az ESV az infarktust követő 72 órában szignifikáns növekedést mutatott, de a 30. napra nem változott jelentősen. Kísérleti állatainkban szignifikáns korrelációt mutattunk ki a kialakult hegszövet mérete és az ESV értékek között. Ezek az eredmények összhangban vannak a jelenlegi irodalmi adatokkal: Eredményeink alapján az infarktus utáni kamrai remodelling az infarktust követő 3. napon nem jelentős tényező. A remodelling miatt a bal kamrai végdiasztolés térfogat növekedésével párhuzamosan a SV folyamatos növekedését tudtuk kimutatni. A 30. napra az LVEF jelentős javulását is kimutattuk.

A Központban végzett hasonló kísérletek során az AMI utáni kedvezőtlen remodelling jeleként az LV ESV mangalica sertésekben is hasonlóan szignifikánsan emelkedett (Foinquinos et al., 2020). Brenner és munkatársai (2021) ugyanezt a növekedést mérték az SV és EDV értékekben a göttingeni törpesertésekben és a hús típusú sertésekben is a 2., 3. és 6. hónapban. A kérdés azért is fontos, mert humán klinikai körülmények között az LVEF mellett a bal kamrai térfogat is fontos betekintést nyújt az infarktus utáni betegek hosszú távú prognózisába és halálozási arányába (Cohn et al., 2000).

Hús típusú sertések esetében ezeket az eredményeket természetesen óvatosan kell értelmezni, hiszen a megnövekedett ESV, EDV és SV valószínűleg inkább az intenzív testméret- és szívnövekedéssel függenek össze. Saját vizsgálatunkban felnőtt testmérettel rendelkező állatok révén érdemi testtömeg-változás nem történt az utánkövetési időszakban (a testtömeg változás átlaga 30 nap folyamán -0,2kg volt).

5.2.4.2 LVEF eredmények értékelése

Az LVEF a humán diagnosztikában a szívelégtelenségben szenvedő betegek diagnosztizálásának és kezelésének egyik legfontosabb paramétere (Cikes és Solomon, 2016). Az infarktus modellekben szintén az LVEF a bal kamra pumpafunkciójának legszélesebb körben használt mérőszáma. A szakirodalomban a hasonló körülmények között (90 perces LAD elzárás, majd reperfúzió, hosszú távú utánpótlás) végzett nagyállatkísérletekben mért LVEF-értékek változó eredményeket mutatnak.

Koudstaal és munkatársai (2014) kísérletében 70 kg átlagsúlyú dán lapály sertéseken 90 perces LAD elzárás-reperfúziót követően az AMI után négy héttel a szívműködés funkcionális paramétereiben csökkenés volt mérhető az egészséges kiindulási értékekhez képest. A bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) körülbelül ~35-45%-ra csökkent négy héttel az AMI után. A globális szisztolés funkció mellett számos olyan paraméter is mérhető volt, amely tükrözte a poszt-MI káros remodellinget, mint például a bal kamra (LV) morfológiája és átmérője kontrasztos mágneses rezonancia vizsgálat (cMRI) és echokardiográfia segítségével. Négy héttel a szívinfarktus után a végdiasztolés térfogat (EDV) növekedését lehetett mérni, amelyet a kedvezőtlen remodelling jeleként értékeltek.

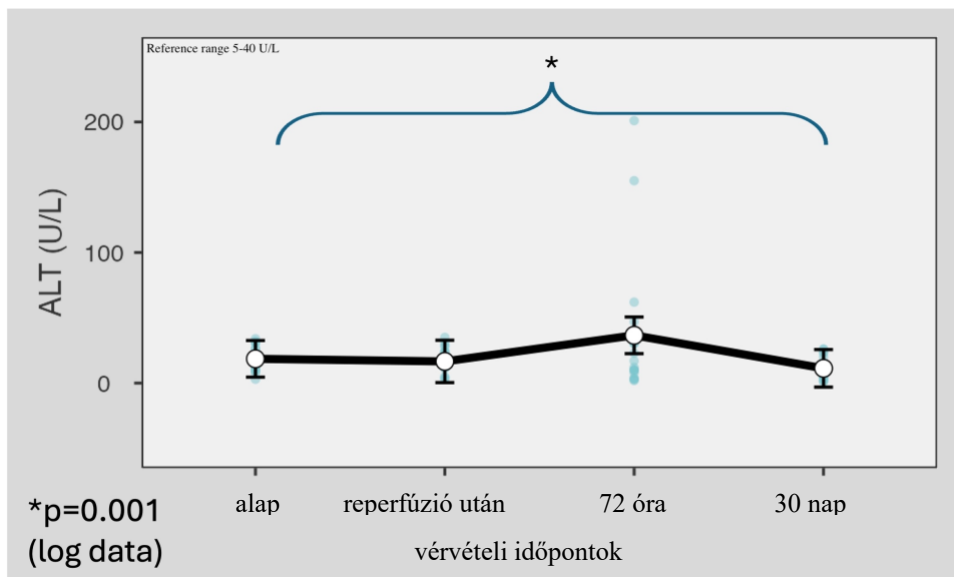
Mangalica sertéseknél az infarktust követő 56. napon az infarktus után 37,1%-os átlagos LVEF csökkenéssel volt mérhető a kamrai pumpafunkció romlása (Foinquinos et al., 2020.). Göttingeni törpesertéseknél szignifikánsan csökkent LVEF volt kimutatható 3 és 6 hónappal az AMI után, de ugyanebben az összehasonlító vizsgálatban a hústípusú sertésekkel összevetve funkcióromlás már nem mutatkozott. Az összehasonlítás során ezek az adatok azt támasztották alá, hogy a göttingeni minipigek bevonásával készült nagyállat modellek alkalmasabbak az infarktus utáni, csökkent LVEF-értékű szívelégtelenség tanulmányozására és új terápiák kifejlesztésére, mint a húshibridek (Brenner et al., 2021). Schuleri és munkatársai (2008) az infarktus után 8 héttel csökkent LVEF-et találtak, bár

a göttingeni minipigekben jobb kompenzációt is találtak a hústípusú yorkshire-i sertésekhez képest, amelyek szívtömege ráadásul 40%-kal nőtt meg az utánkövetés 2 hónapja alatt. Ezért a két sertésfajta között az LVEF tekintetében fennálló különbségeket a hússertések intenzív szívnövekedési ütemének és a szív remodellingjének tulajdonították. Az LVEF természetesen javult a reperfúziót követő 14. és 28. napon a yorkshire-i sertésekben is, bár kisebb mértékben, mint a göttingenieknél. Saját kísérletünkben nem volt szignifikáns különbség a törpesertések kiindulási és 30. napi LVEF értékei között. Korábban 8 pannon törpeserten végzett, nem publikált kutatásunkban hasonló kiterjedésű infarktust idézve elő (19 scar%) szintén nem tudtunk mérni szignifikáns csökkenést 28 nappal az infarktust követően. Mindez arra utal, hogy a pannon minipig fajta szív adaptációs képessége kiemelkedően jó, ami a megnövekedett volumetrikus paraméterek okozta remodellingre épül, mivel esetünkben a kísérlet során felnőtt állatok révén nem volt jelentős méretbeli növekedés.

5.3 Véreredmények

5.3.1 ALT

Az ALT-szintek az AMI indukciója előtt vett kiindulási mintákban ($M=18,6$ U/l $SD=9,54$) és a közvetlenül a reperfúziót követően vett mintákban ($M=19,3$ U/l, $SD=10,99$) az élettani referenciatartomány értékein belül voltak (5-40 U/l). Az átlagérték nem emelkedett szignifikánsan, nagy egyéni szórással ($M=36,6$ U/l, $SD=54,52$, $p=0,873$) a 72 órán belül vett minták esetében. A 30. napon vett vérmintákból kapott eredmények átlaga statisztikailag alacsonyabb volt ($p=0,001$), mint a kiindulási értékek ($M=11,7$ U/l, $SD=9,08$) (17. ábra). A modellezést/elemezést logaritmizált adatokkal végeztük el.

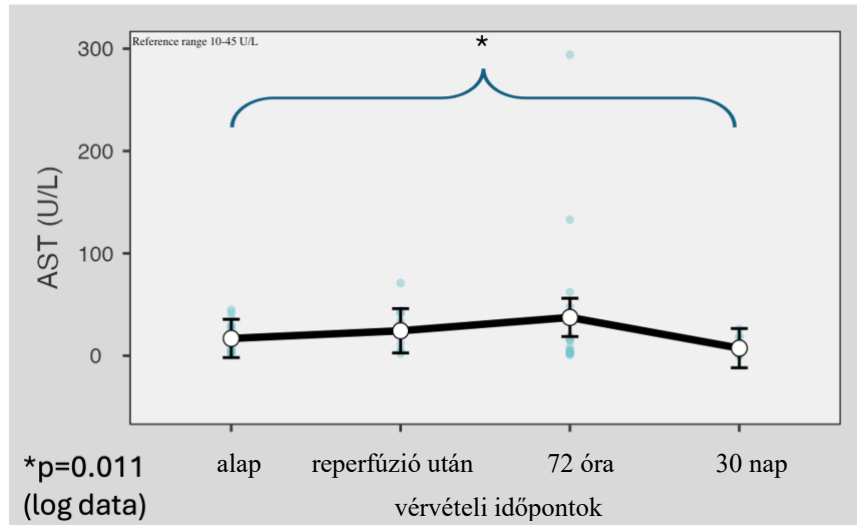


17. ábra: Az ALT vérszintek átlagai és szórása (U/l) az idő függvényében. Az ALT-szintek az AMI indukciója előtt ($M = 18,6$ U/L $SD = 9,54$) és közvetlenül a reperfúziót követően ($M = 19,3$ U/L, $SD = 10,99$) vett kiindulási mintákban a fiziológiás referenciatartomány értékein belül voltak. Az átlagérték nem emelkedett szignifikánsan ($M = 36,6$ U/L, $SD = 54,52$, $p = 0,873$) a 72 órán belül vett mintákban. A 30. napon vett vérmintákból kapott eredmények átlaga statisztikailag alacsonyabb volt ($p = 0,001$), mint a kiindulási értékek ($M = 11,7$ U/L, $SD = 9,08$). A marginális átlagokat 95%-os konfidenciaintervallumokkal becsültük a korlátozott maximális valószínűségű illesztési módszerrel. A p-értékek kiszámításához a logaritmikus adatok eredményeire a Satterthwaite-módszert alkalmaztuk. ALT, alanin aminoszferáz

5.3.2 AST

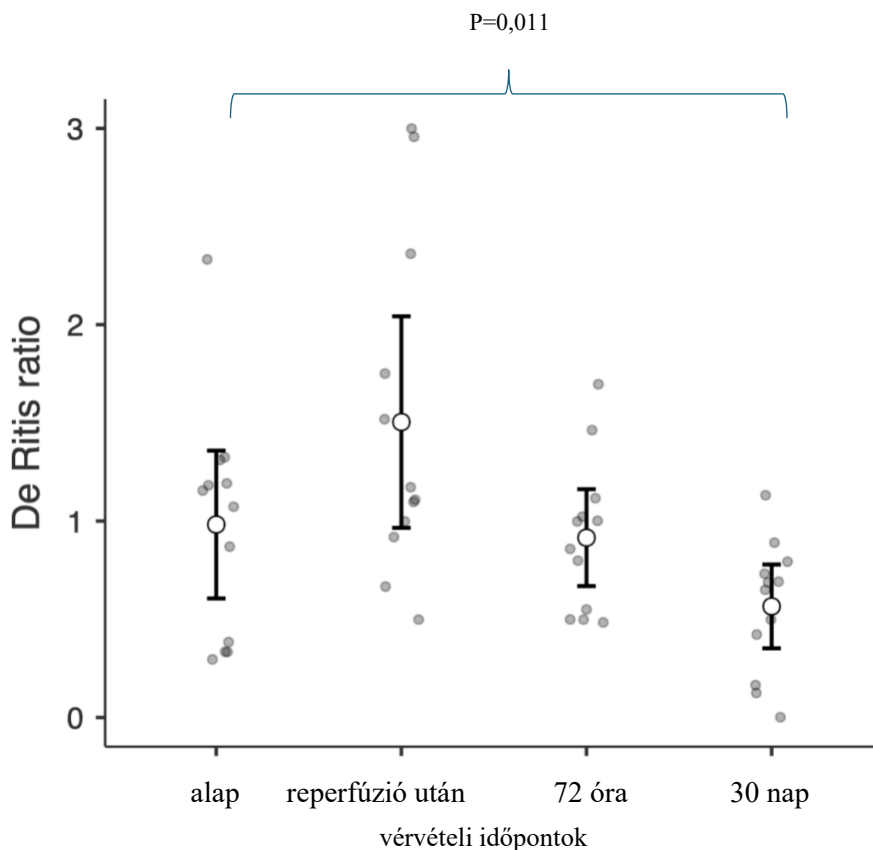
Az AST-szintek átlaga a kiindulási értéken belül volt a referenciatartományban (10-45 U/l) ($M=16,89$ U/l, $SD=15,61$) A reperfúzió utáni ($M=27,38$ U/l, $SD=19,56$) és a 72 órás ($M=37,4$ U/l, $SD=71,87$) vérvételek eredményei statisztikailag nem különböztek ($p=0,532$, illetve $p=0,884$). A 30. napi értékek alacsonyabbak voltak, mint a kiindulási

értékek ($M=8$ U/L, $SD=7,66$), és a különbség statisztikailag szignifikáns volt ($p=0,011$) (18. ábra). A modellezést/elemzést logaritmizált adatokkal végeztük el.



18. ábra: Az AST vérszintek átlagai és szórása (U/L) az idő függvényében. Az átlagos AST-szintek a referencia tartományon belül voltak (10-45 U/L) a kiinduláskor ($M = 16,89$ U/L, $SD = 15,61$). A reperfúzió utáni ($M = 27,38$ U/L, $SD = 19,56$) és a 72 órás ($M = 37,4$ U/L, $SD = 71,87$) véreredmények statisztikailag nem különböztek ($p = 0,532$, illetve $p = 0,884$). A 30. napi értékek alacsonyabbak voltak, mint a kiindulási értékek ($M = 8$ U/L, $SD = 7,66$). A marginális átlagokat 95%-os konfidenciaintervallumokkal becsültük a korlátozott maximális valószínűségű illesztési módszerrel. A p-értékek kiszámításához a logaritmusos adatok eredményeire a Satterthwaite-módszert alkalmaztuk. AST, aszpartát-transzamináz.

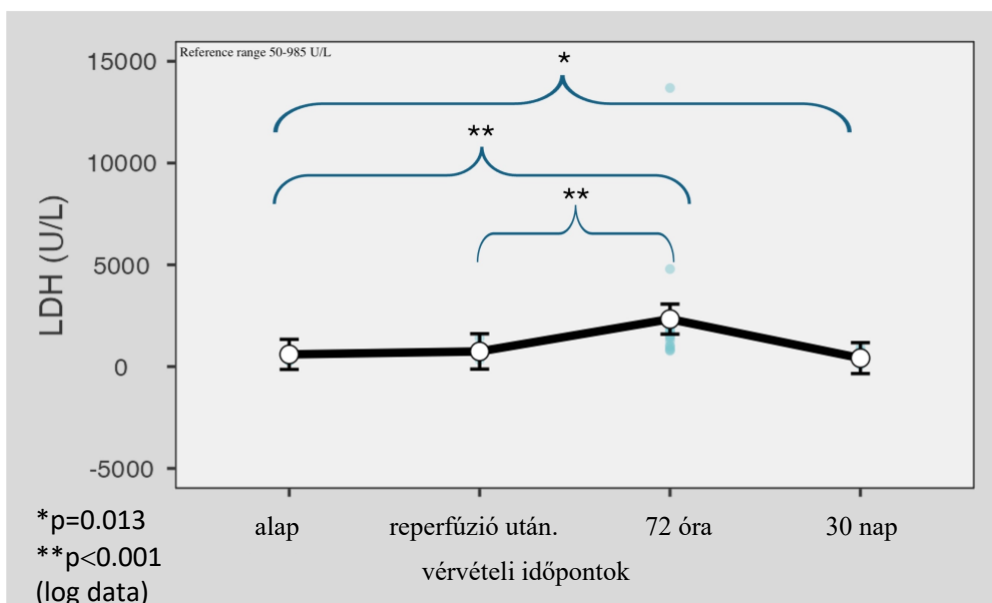
Az AST/ALT arányban statisztikailag szignifikáns ($p=0,075$) különbség volt a kiindulási és a 30. napi értékek között (19. ábra).



19. ábra: A De Ritis (AST/ALT) arány változása az idő függvényében. Az adatok becsült határértékeként vannak feltüntetve. A szignifikanciát a logaritmikus adatok eredményei alapján számítottuk ki.

5.3.3 LDH

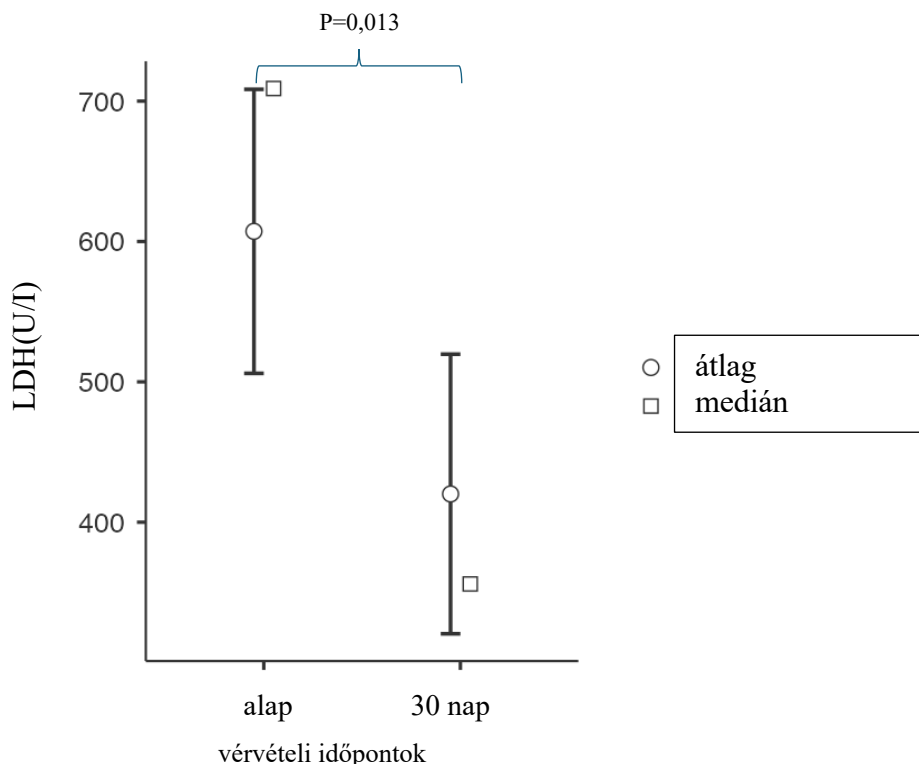
Az LDH átlagos szérumszintje a 72 órás mintákban jelentősen megemelkedett ($M=2334$ U/l, $SD=2970$) $p<0,001$) a kiindulási ($M=601$ U/l, $SD=208$) és a reperfúzió utáni ($M=768$ U/l, $SD=264$) értékekhez képest, és meghaladta a sertés referencia tartományban mért értékeket (50-985 U/l) (20. és 21. ábra).



20. ábra: Az LDH vérszintek átlagai és szórása (U/l) az idő függvényében

Az LDH-szint változása minisértes szívinfarktus modellben. Az LDH átlagos szérumszintje a 72 órás mintákban emelkedett ($M=2,334$ U/L, $SD = 2,970$). $p < 0,001$ a kiindulási ($M = 601$ U/L, $SD = 208$) és a reperfúzió utáni ($M = 768$ U/L, $SD = 264$) értékekhez képest, és a referenciatartomány értékei felett voltak. Az értékek a 30. napon szignifikánsan a kiindulási értékek alá estek ($M = 420$ U/L, $SD = 210$) ($p = 0,013$). A marginális átlagokat 95%-os konfidenciaintervallumokkal becsültük a korlátozott maximális valószínűségű illesztési módszerrel. A p-értékek kiszámításához a logaritmikus adatok eredményeire a Satterthwaite-módszert alkalmaztuk, LDH, laktát-dehidrogenáz.

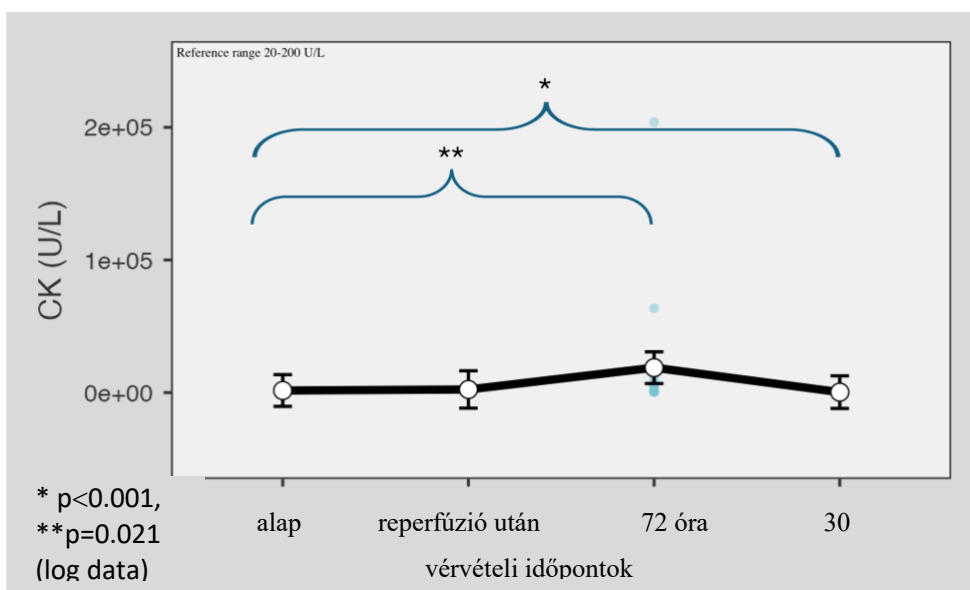
Az LDH-értékek a 30. napon szignifikánsan a kiindulási értékek alá csökkentek ($M=420$ U/l, $SD=210$) $p=0,013$ (21.ábra).



21. ábra: Az LDH vérszintek átlaga, mediánja és szórása (U/l) a alap és a 30. napi vérmintákban

5.3.4 CK

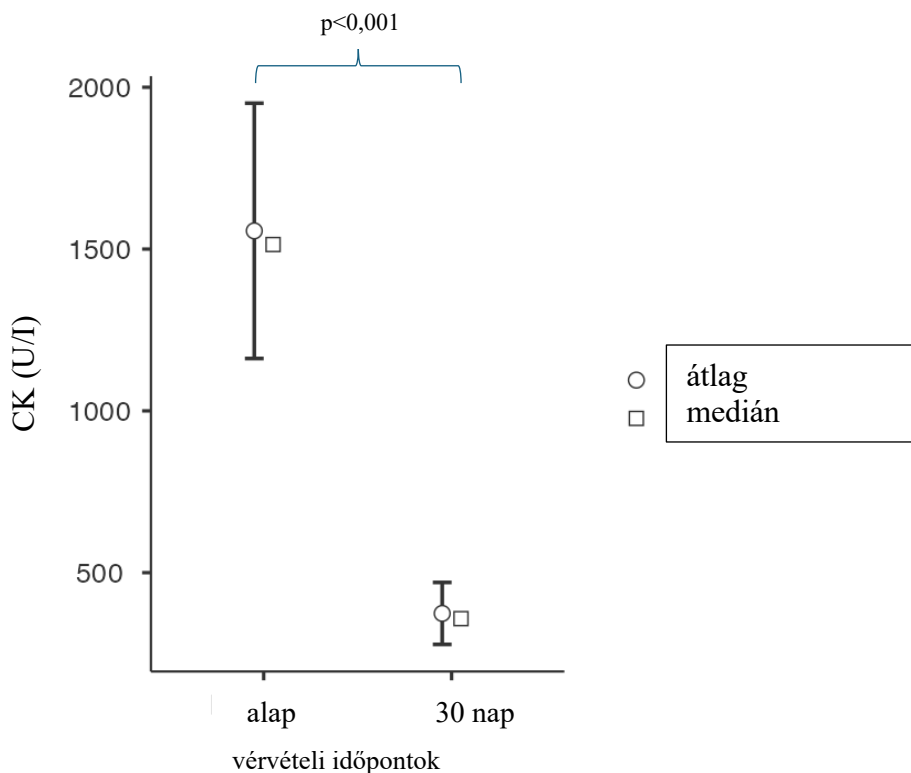
A CK-szintek már az első vérvételi időpontban a referenciatartomány értékei felett voltak ($M=1606$ U/l, $SD=832$). A reperfüziót követő ($M=2400$ U/l, $SD=844$, $p=0,389$) és a 72 órás ($M=2349$ U/l, $SD=2300$, $p=0,021$) minták esetében növekvő tendencia volt megfigyelhető (22. ábra).



22. ábra: A CK vérszintek átlagai és szórása (U/l) az idő függvényében

A CK-értékek változása a minisértés infarktus modellben. A CK-szintek az első vérvételi időpontban a referenciatartomány felett voltak ($M = 1\,606$ U/L, $SD = 832$). Növekvő tendencia volt megfigyelhető a reperfúzió utáni ($M = 2\,400$ U/L, $SD = 844$, $p=0,389$) és a 72 órás ($M = 2\,349$ U/L, $SD = 2\,300$, $p = 0,021$) minták között. A 30. napi értékek átlaga ($M = 374$ U/L, $SD = 201$) alacsonyabb volt ($p < 0,001$), mint a kiindulási értékek. A marginális átlagokat 95%-os konfidenciaintervallumokkal becsültük a korlátozott maximális valószínűségű illesztési módszerrel. A p-értékek kiszámításához a logaritmikus adatok eredményeire a Satterthwaite-módszert alkalmaztuk. CK, kreatin-kináz.

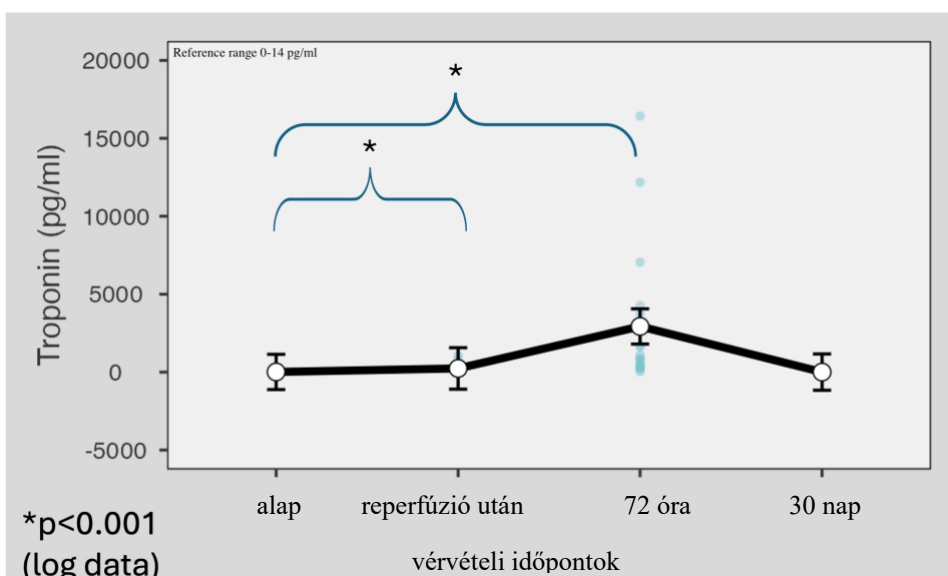
A 30. napi értékek átlaga ($M=374$ U/l, $SD=201$) alacsonyabb volt ($p<0,001$), mint a kiindulási értékeké. A sertések CK-referenciatartománya (20-200 U/l) (23. ábra).



23. ábra: A CK vérszintek átlaga mediánja és szórása (U/l) az alap és a 30. napi vérmintákban

5.3.5 Troponin

A c-troponin I átlagértékek közvetlenül az AMI-t követően szignifikánsan emelkedtek ($M=237,2$ pg/ml, $SD=354,7$, $p<0,001$), és a 72 órára sokszorosára nőttek ($M=2933$ pg/ml, $SD=4573$, $p<0,001$). A 30. napra a c-troponinszintek normális szintre, szinte nullára csökkentek ($M=19,8$ pg/ml, $SD=70,4$, $p=0,426$), és nem különböztek a kiindulási érték eredményeitől (24. ábra).



24. ábra: A c-troponin I hs vérszintek átlagai (pg/ml) az idő függvényében. A c-troponin I kiindulási átlagértéke 12,1 pg/ml volt. A c-troponin I átlagérték közvetlenül az AMI-t követően jelentősen megemelkedtek ($M = 237,2$ pg./mL, $SD = 354,7$, $p < 0,001$), és a 72. órára sokszorosára nőttek ($M = 2933$ pg./mL, $SD = 4573$, $p < 0,001$). A 30. napra a troponinszintek normális szintre csökkentek ($M = 19,8$ pg./ml, $SD = 70,4$, $p = 0,426$). A marginális átlagokat 95%-os konfidenciaintervallumokkal becsültük a korlátozott maximális valószínűségű illesztési módszerrel. A p-értékek kiszámításához a logaritmikus adatok eredményeire a Satterthwaite-módszert alkalmaztuk.

A vérben mérhető nekroenzimek közül a nagy érzékenységgű troponin és laktát-dehidrogenáz enzimszint szignifikánsan korrelált az MRI mérések alapján számolt LVEF-fel ($p = 0,008$ és $p = 0,005$).

A kardiológiailag kevésbé releváns paraméterek, mint a koleszterin, kreatinin, nátrium, kálium, Na/K arány, C-reaktív fehérje, GGT és lipáz kinetika nem mutattak semmilyen eltérést a különböző időpontban vett vérmintákban.

5.3.6 A véreredmények értékelése

Feltételezhető, hogy kísérletünk során a peri-procedurális környezet és az állatokat ért stresszfaktorok a szívinfarktus mellett a nekroenzimek kinetikáját is befolyásolták. A használt kísérleti elrendezés (többnyire a több évtizedes bevált és kialakított protokoll szerint) az állatok változó akklimatizációja során, az állatokat ért stresszfaktorok révén befolyásolhat néhány biokémiai vérparamétert. Az ALT és az AST kevésbé specifikus szívbiomarkerek, a 72 órás mintákban emelkedett szinteket mutattak ki nagy szórással. Vizsgálatunkban különböző tényezők befolyásolhatták ezen paraméterek tekintetében az eredményeket: gyógyszerkészítmények intramuszkuláris beadása, az introducerek behelyezéséhez szükséges kisebb sebészeti beavatkozás és a gyógyszerek okozta májkárosodás – ezek mind hozzájárulhattak a szívizomkárosodás mellett a 72 órás időpontban mért értékek emelkedéséhez. A c-troponin, a CK és az LDH specifikusabb eredményeket mutat, mint az ALT és az AST. Az értékek változása 72 órán belül egyértelműbben tükrözik a szívizomkárosodást, illetve a regenerációt. Feltűnő, hogy a 30. napi eredmények a c-troponin kivételével jelentősen alacsonyabbak voltak, mint a kiindulási értékek. A kísérlet folyamán az állatokat 72 órán keresztül tartottuk a kísérleti helyszínen az alap vérminták levétele előtt. Egyéni ketrecekben helyeztük el őket, gyógyszeres kezelést kaptak, és MRI-vizsgálatot végeztünk rajtuk. Ezzel szemben a 30. napon az állatok csak 24 órát töltöttek a kísérleti helyszínen, és a vérmintákat közvetlenül az MRI-vizsgálat után vettük, ugyanabban az altatási eljárásban. Az állatok hasonló orvosi beavatkozásokon estek át mind a gyógyszeres kezelés, mind az invazív eljárások tekintetében, az intézetben töltött idő alatt csak az egyéni ketrecekben való tartózkodásuk hossza volt az egyetlen különbség. A megnövekedett értékeket a fizikai expozíció (injekciók beadása, a vázizmok kisebb sérülése, fizikai megterhelés),

valamint a jelentős szociális és egyéb stresszorok okozhatták. Ebből azt a következtetést lehet levonni, hogy a sertések stresszérzékenységét figyelembe kell venni az állatmodell-vizsgálatok tervezésekor és értelmezésekor. Alapvető fontosságú a vérvétel optimális időpontjának meghatározása és az állatok jólétének előtérbe helyezése a korrekt eredmények elérése céljából.

A c-troponin I szintje az alap vérvételeknél fenti behatások ellenére változatlan maradt, ami specifikitásának és gyors kinetikájának is köszönhető (Muralikrishnan et al., 2022.) Ezzel szemben a lassabb kinetikájú biomarkerek magasabb szintje a kísérleti módszereknek tudható be (Akasha et al., 2015). A szívspecifikus c-troponin I (cTnI) az akut szívizomsérülés „gold standard” diagnosztikai biomarkerének tekinthető, mivel kizárólag a szívizomban található meg, és a nekrotikus szívizomszövetből szabadul fel. A nagy érzékenységű cTn-próbák először tették lehetővé a kardiomiomiocita-károsodás számszerűsítését, ezáltal jelentősen növelve az MI kimutatásának pontosságát (Twerenbold et al., 2017). A vér c-troponinszintje arányos a szövetkárosodás mértékével. Sertésben – csakúgy, mint emberben – a szérum c-troponinszintek a szívizom iszkémiás károsodásának jelzésére használhatók (Bertsch et al., 2000; Létienne et al., 2006). A hs-c-troponin specifikitását korábban már minipigekben is megerősítették, és a törpesertésekben a CK-MB izoenzim helyett jobb választásnak bizonyult az infarktus diagnosztikájában (Feng et al., 1998; Frederics et al. 2001). Vizsgálatunkban a c-troponinszintek 24 órán túli szignifikáns emelkedése akut szívelégtelenségnek volt tulajdonítható követve az MRI eredményeket. Meg kell jegyezni, hogy a cTn-szint számos más betegségben, így szívelégtelenségben is emelkedhet, és jelentős prognosztikai értékkel bír (Wettersten et al., 2015).

6 KÖVETKEZTETÉSEK, JAVASLATOK

Megfelelően adaptálva a magyar törpefajtákból létrehozott sertések felhasználhatók a krónikus kardiovaszkuláris kísérletekhez. A pannon törpesertések könnyen kezelhetők, az anesztéziai és műtéti eljárások kivitelezése rajtuk egyszerűen megvalósítható. A mellkas anatómiája és a szív helyeződése azonban eltérő a hús típusú sertésekétől, amit figyelembe kell venni a szív MR vizsgálat elvégzésekor.

A pannon törpesertések nagyállatmodell esetében számolni kell az infarktus következményeként egyéb sertésfajtákhoz képest nagyobb mortalitással (30-35%). Nagy az anatómiai változatosság a koszorúerek lefutásában, ami a ballon-elzárást megnehezítheti. A rosszindulatú, részben terápia-rezisztens aritmiák nagy százalékban fordultak elő az AMI eljárás során, relatív magas elhullási arányt okozva. A kiindulási SV és CO értékek alapján a törpesertések szívének mérhető funkcionális gyengébbnek mutatkozott a szakirodalmi leírások alapján hasonló méretű intenzív növekedésű sertésekhez képest. A bal kamrai ejekciós frakció változása a törpesertések szívének nagyfokú kompenzációs képességére utal. Vizsgálatunkban a pannon törpesertések szívének kiváló kompenzációs képességét az SV és CO értékek infarktust követő növekedése és az infarktus területének a nyomonkövetési időszak alatti csökkenése jelezte. A bal kamrai diszfunkció a legtöbb állatmodell-kísérletben enyhe vagy közepes mértékű, mivel egyensúlyt kell teremteni az iszkémiás károsodás mértéke és a keletkező infarktus mérete, valamint az állatok végzetes ritmuszavarokra való hajlama között. Bár a modell az első 72 órában akut hemodinamikai változásokat eredményezett, amelyek összhangban vannak az akut MI-vel, a hosszabb távú hatás befolyásolja a szívelégtelenség kulcsfontosságú hemodinamikai mutatóit. Ezért kísérletünk nagyállatmodelljét inkább az enyhe vagy közepes mértékű LV-

diszfunkcióval járó akut szívinfarktus modelljének kell tekinteni, mintsem a szívelégtelenség modelljének. Kísérletünkben az LVEF a cMRI során készített cine felvételeken észlelt kamrai falmozgási anomáliák (infarktusos terület hipokinézise és a távoli terület hiperkinézise) ellenére a 30. napra gyakorlatilag helyreáll, mindebből arra következtethetünk, hogy a bal kamrai ejekciós frakció mellett más klinikai, pl. kontraktilitási paramétereket is fel kell használni az iszkémiás szívbetegség modellezéséhez.

A szívizom funkcionális változása és károsodása jól követhető volt a necroenzimek (LDH, c-troponin I) segítségével. Az értékek követték az MRI vizsgálatok során mért szívfunkciós paraméterek változását. Feltételezhető, hogy a peri-procedurális környezet és a stresszfaktorok a szívinfarktus indukciója mellett a nekroenzimek kinetikáját is befolyásolták. A kísérleti protokoll magában foglalja az állatok nem megfelelő hozzászoktatási idejét, ami erősen befolyásolhat néhány biokémiai vérparamétert, amire a kísérletek tervezésekor figyelemmel kell lenni.

Bár a hosszútávú nyomonkövetés lehetséges, de a magas mortalitás, a ballonbehelyezés és a cMRI-képalkotás nehézségei azt jelzik, hogy a pannon törpesertés nem feltétlenül ideális sertésfajta a szív- és érrendszeri betegségek vizsgálatára. A pannon minipig szívének túlzott anatómiai variabilitása és a szív sokszor kiszámíthatatlan válaszreakciója (kamrai aritmiák) a jövőben kiküszöbölhető lenne a kizárólag kardiovaszkuláris kísérletekhez tenyésztett minipigek alkalmazásával, ami használhatóbb modellt és az állattól előírtaknak való megfelelést eredményezhetne. Állattenyésztési szempontból a szív anatómiájának nagy fokú változatossága miatt szelekcióval kardiológiai kísérletre alkalmasabb, egységesebb vonal létrehozása lehet az új tenyészcél.

7 ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. A vizsgálatok során adaptáltam a Dr. Baka József Központban korábban húshibrid sertéseken kialakított infarktus-modellt pannon törpesertésekre. Meghatároztam a cMRI vizsgálat és az angiográfiás vizsgálatok fajtaspecifikus elemeit, úgy mint a pozicionálás, EKG felvételezés, légzés-stimulálás, perifériás erek elérhetősége, a koronáriák anatómiai elérhetősége, MRI képanyag értékelése. A cMRI vizsgálatok során meghatároztam a pannon törpesertések szív funkció paramétereit, amely alapján megállapítottam, hogy az egészséges állatok bal kamrájának pumpa funkciói gyengébbek a hasonló méretű intenzív fajtáknál.
2. A vizsgálatok során megállapítottam, hogy a pannon törpesertések infarktusa során magas arányban jelentkezik rosszindulatú, nehezen kezelhető ritmuszavar és következményes elhullás.
3. A cMRI vizsgálatok eredményeként mért funkcionális paraméterek értékei alapján megállapítottam, hogy a pannon törpesertések infarktusra adott válaszreakciója során a szív hosszútávú kompenzációs képessége rendkívül jó, ezért önmagában az ejekciós frakció, mint mérőszám nem elegendő az infarktus megítélésére.
4. Megállapítottam, hogy a pannon törpesertések szív specifikus nekroenzimeit, az LDH és a c-troponon I alkalmasak a szívinfarktus hatásainak követésére, valamint, hogy a kevésbé specifikus enzimek aktivitását befolyásolhatják az állatok kezelésének és tartásának körülményei.

8 ÖSSZEFOGLALÁS

A szív- és érrendszeri kutatásokban az egyik legfontosabb modellállat a sertés. A hús típusú hibrid sertések humán preklinikai kutatásokban való felhasználásának fő korlátozó tényezője testméretük gyors növekedése. Ez indokolja, hogy olyan állatkísérletekben, amelyek hosszútávú nyomon követést igényelnek, törpesertéseket használjanak. A sertés szív katéterezése és a különböző diagnosztikai képalkotási eljárások számos fiziológiai és anatómiai különbséget tártak már fel a különböző sertés genotípusok között. Saját vizsgálatunk célja az volt, hogy adatokat gyűjtsünk egy adott törpesertés genotípus jellemzőiről azáltal, hogy a már korábban kidolgozott és szabványosított infarktusmodell-eljárásokat ezekhez a minipigekhez adaptáljuk.

Zárt mellkasi akut miokardialis infarktust (AMI) idéztünk elő 24 felnőtt nőivarú pannon minipigben 90 perces ballon érelzárás segítségével a bal elülső leszálló koszorúérben (LAD), amit reperfúzió követett. A bal kamrai (LV) funkció értékeléséhez kontraszthalmozásos mágneses rezonanciás képalkotást (cMRI) végeztünk a kísérleti eljárás előtti időpontban, az AMI utáni 3. napon (72 ± 12 óra) és az 1 hónapos nyomon követéskor (30. nap ± 2 nap). Vértétel történt valamennyi vizsgálati időpontban klinikai biokémiai paraméterek meghatározására (ALT, AST, CK, LDH, hs-troponin I).

A törpesertések könnyen kezelhetők, az anesztéziai és műtéti eljárások kivitelezése rajtuk egyszerűen megvalósítható. A mellkas anatómiája és a szív helyeződése azonban eltérő a hús típusú sertésektől, amit figyelembe kell venni a szív MR vizsgálat elvégzésekor. Nagy a változatosság a koszorúerek lefutásában is, ami a ballon-elzárást megnehezítheti. A rosszindulatú, részben terápia-rezisztens aritmiák nagy százalékban (54%)

fordultak elő az AMI eljárás során, relatív magas elhullási arányt (25%) okozva. A kiindulási MRI vizsgálatokhoz képest a 3. és 30. napon a végdiasztolés térfogat (EDV) szignifikánsan növekedett, a növekedés a 3. és a 30. nap között is jelentős volt. A 3. napon végzett vizsgálatoknál a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) szignifikánsan csökkent a kiinduláshoz képest, de nem volt statisztikai különbség a kiindulási és a 30. napi mért eredmények között. A vérben mérhető nekroenzimek közül a nagy érzékenységű troponin és laktát-dehidrogenáz enzimszint szignifikánsan korrelált az MRI mérések alapján számolt LVEF-fel ($p = 0,008$ és $p = 0,005$). A funkcionális változások és a szívizom sérülése egyértelműen kimutatható volt a nekroenzimek (LDH, CK és hs-troponin) mint szívmarkerek használatával. Az ALT és AST értékek kevésbé alkalmasak a kardiovaszkuláris események monitorozására alacsonyabb specificitásuk miatt. Az ALT, AST, CK és LDH esetében a kiindulási értékek szignifikánsan magasabbak voltak, mint a 30. napi értékek. A kiindulási és a 30. napi troponinszintek megegyeztek.

E paraméterek emelkedése valószínűleg a vizsgálati protokollnak köszönhetően a minipigeket érő fizikai és szociális stressznek köszönhető, amely a 72 órás, a beavatkozást megelőző időszakban érte őket. Ahhoz, hogy megbízható biokémiai profilt lehessen létrehozni egy nagyállat infarktusmodellben, gondosan meg kell határozni az alapszintű vérminták vételének optimális időpontját, és nagyobb hangsúlyt kell fektetni az állatok jólétére.

Az AMI indukció során a pannon minipigeknél magasabb halálozási arányra kell számítani. Szívük kompenzációs képessége kiváló, ezért célszerű a cMRI-adatok kiegészítésére más szívparamétereket és invazív méréseket alkalmazni krónikus farmakológiai kísérletekben.

9 SUMMARY

Pigs are the most important model animals in cardiovascular research. The main limiting factor of using meat-type pigs in cardiovascular animal modeling is the rapid increase of their body size during growth. To solve this problem, minipigs are used in animal experiments requiring long-term follow-up. Testing the different therapeutic agents of acute myocardial infarction (AMI) in large animal model is a frequent research project. Cardiac catheterization and diagnostic imaging have revealed a large number of physiological and anatomical differences between pig genotypes. The aim of the recent study was to collect data on genotype characteristics by adapting standardized infarct model procedures to minipigs.

Closed chest AMI was induced by balloon occlusion for 90 minutes in the left anterior descendent coronary artery (LAD) in 24 adult intact female Pannon minipigs followed by reperfusion. To assess the left ventricular (LV) function, serial cardiac magnetic resonance imaging (cMRI) was performed prior to the experimental procedure, on day 3 post-AMI (72 ± 12 h), and at 1 month follow-up (Day 30 ± 2 days). Blood samples were taken before AMI, immediately after reperfusion, and during the cardiac magnetic resonance imaging (cMRI) performed on Day 3 and Day 30. ALT (GPT) AST (GOT) CK (creatine kinase), LDH (lactate dehydrogenase), and high-sensitivity troponin concentrations were determined.

Minipigs are easy to handle, the anaesthesia and surgical procedures can be easily performed on them. The minipig chest and heart position are different compared to meat-type pigs and this should be considered for performing MR imaging of the heart. There is also a wide variation in the anatomy of coronary arteries, which can cause difficulties during the balloon occlusion. Malignant, therapy-resistant arrhythmias occurred in a high percentage (54%) during the AMI procedure, causing a relatively high mortality rate (25%). Compared to baseline cMRI scans the end-diastolic volume (EDV) was increased continuously and significantly on Days 3 and 30, $p=.012$, $p<.001$, respectively. On Day 3, the left ventricular ejection fraction (LVEF) decreased significantly ($p<.001$), but there was no statistical difference between baseline and Day 30 measurements. Cardiac output, stroke volume and end-systolic volume significantly were increased compared to baseline on day 30 ($p=.001$, $p<.001$ and $p<.001$, respectively).

Functional changes and injury of the myocardium could be clearly detected by using necroenzymes (LDH, CK and hs troponin) as cardiac markers. ALT, AST values are less suitable for monitoring cardiovascular events because of their lower specificity. The increased baseline values of less specific blood parameters are probably due to physical (transportation, housing in cages, intramuscular injections) and social stress affecting the minipigs during the first 3 days of the study. ALT, AST, LDH and CK values were lower for pigs removed from group housing on litter

(resembling natural conditions) for only 1 day, which highlights the susceptibility of pigs to stress that should be taken into consideration when designing and interpreting animal model studies. This might greatly influence the results of i.e. a clinical pharmacological animal model study. When designing an infarction model study, care should be taken to determine the optimal time of obtaining baseline blood samples and more emphasis should be placed on animal welfare.

A higher mortality rate should be expected in minipigs during the AMI procedure. The compensatory capacity of their heart is excellent, therefore advisable to use other cardiac parameters and invasive measurements in chronic pharmacological experiments to complement cMRI data.

MELLÉKLET

Az MRI vizsgálatok adatai

	ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	m
alap	EDV (ml)	52	31	41	69	45	39	48	57	46	61	65	60	82	56	69	69	55	93	58
	ESV (ml)	26	16	19	35	16	19	24	29	22	26	24	20	45	14	28	27	27	49	26
	SV (ml)	26	15	21	35	29	19	24	28	24	35	41	41	38	43	42	42	28	44	32
	EF (%)	50	49	52	50	64	50	50	49	53	58	64	68	46	76	60	61	51	48	56
	CO (l/m in)	2.2	1.4	2.2	2.8	3.4	2.5	2.6	2.1	3	2	3.1	2.2	2.2	2.7	3.2	2.9	2.5	3.2	3
3. nap	EDV (ml)	52	49	57	74	48	46	62	60	66	65	82	86	78	63	81	72	62	85	66
	ESV (ml)	25	30	32	51	26	21	40	26	35	34	50	38	39	26	43	45	32	50	36
	SV (ml)	27	19	25	23	22	25	22	34	30	31	31	48	39	37	38	28	30	36	30
	EF (%)	52	38	44	31	46	54	36	56	46	48	38	56	50	58	47	38	48	42	46
	CO (l/m in)	2.4	1.8	2.1	2.3	2.6	2.4	1.8	2.5	3.2	1.9	2	3.6	3.2	1.9	2.3	1.7	3.4	1.9	2
	Scar (ml)	15.4	10	16.1	23.3	22.2	13	19.2	5.5	18.5	17.3	20.6	8.7	9.6	8.7	5.5	9.4	11.4	6.6	13
	Scar (%)	21.7	18.5	32	34.5	32.8	21.5	33	9.3	24	25	22.3	13.4	12.9	14.3	7.5	14.1	13.5	9.7	20
30. nap	EDV (ml)	55	56	68	106	78	70	105	63	71	69	74	88	70	69	67	81	70	86	75
	ESV (ml)	30	28	35	62	46	37	55	29	36	38	38	25	23	24	24	36	39	41	36
	SV (ml)	25	28	32	44	32	33	50	35	35	31	36	62	47	45	42	44	31	45	39
	EF (%)	46	50	48	42	41	47	48	55	50	45	49	71	67	65	63	55	45	53	52
	CO (l/m in)	2.7	2.5	3	3.3	3.2	3.7	3.9	2.3	3.7	2.1	3.5	3.4	3.5	2.8	3.4	3.2	2.3	2.5	3
	Scar (ml)	6.4	7.5	9.4	13.3	12.5	9.1	17.3	4.4	10.1	18.4	12.7	7.5	7	3.7	4.8	1.6	5.2	5.2	9
	Scar (%)	11.9	15.9	17.9	19.5	18.1	17.6	26	8	12.2	24.7	13.5	7.7	8	9.3	6.7	2	8.8	6.9	13

EDV: end-diastolic volume, végdiasztolés térfogat; ESV: end-systolic volume, végszisztolés térfogat; SV: stroke volume, lökettérfogat; CO: cardiac output, szív perctérfogat; LVEF: left ventricular ejection fraction, bal kamrai ejekciós frakció; HR: szívfrekvencia; Scar: bal kamrai hegszövet

10 KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni a támogatást és segítséget a Kaposi Mór Oktató Kórház Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központ, a Medicopus Egészségügyi Szolgáltató Közhasznú Nonprofit Kft., a Magyar Agrár és Élettudományi Egyetem, a Pannon Minipig Kft. és a Praxislab Kft. közreműködő munkatársainak, külön kiemelve:

Dr. Garamvölgyi Rita témavezető: A doktori iskola és a kísérletek végzése során végig mentorált és támogatott. Tevékenyen segített mind a kísérletek tervezésében és végrehajtásában, mind a publikációkban, valamint a dolgozat elkészítésében, nélküle ez a dolgozat nem jöhetett volna létre.

Prof. Dr. Vorobcsuk András kardiológus, osztályvezető főorvos, Kaposi Mór Oktató Kórház, Kardiológiai Osztály: A kísérletek lebonyolításában, a publikációk megírásában hatalmas segítséget adott. A kísérletek kardiológiai része teljes egészében az ő irányítása mellett történt. Szakmai és emberi segítsége nélkül a kísérleteket nem tudtuk volna végrehajtani.

Dr. Szabó András, MTA doktora, tanszékvezető, egyetemi tanár, Magyar Agrár és Élettudományi Egyetem, Élettani és Takarmányozástani Intézet, Élettani és Állategészségügyi Tanszék: A doktori iskola vezetőjeként mindig segítőkészen és nyitottan fogadott és nagyon sok tanácsot és segítséget adott a kísérletek lefolytatásához.

Dr. Csivincsik Ágnes tudományos munkatárs, Magyar Agrár és Élettudományi Egyetem: A törpesertésekkel kapcsolatos tudományos kutatásokkal és a kísérleti állatjóléttel kapcsolatos széleskörű ismereteiből sokat adott át nekem és így sok segítséget nyújtott a dolgozat megírásában.

Dr. Petrás Zsolt: nagy segítséget nyújtott a kísérleti munka elindításában. A dolgozat alapját képező kutatási tervet az ő segítségével alkottam meg és a kísérleti állatokat adó Pannon Minipig Állomány Állattenyésztési-Szakmai Irányítását is ő határozta meg.

Repa Krisztina és Szántó András, a Kaposi Mór Oktató Kórház Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központ radiológusai: Az MRI vizsgálatok végzése során nagy segítséget nyújtottak, szakmai tapasztalatuk és önzetlen segítségnyújtásuk nélkül nem tudtam volna a cMRI vizsgálatokat kivitelezni.

Kovács Zoltán radiológus, vezető asszisztens, Kaposi Mór Oktató Kórház: fontos szerepe volt az angiográfiás vizsgálatok elvégzésében.

Dr. Balogh Nándor Praxislab Kft. A vérvizsgálatok professzionális lebonyolítása neki köszönhető.

Vati István A Pannon Törpesertések Tulajdonosaként biztosította a kísérletek alanyait, a törpesertéseket, valamint tartásukat és takarmányozásukat.

Dr. Donkó Tamás A Medicopus Nonprofit Kft. kutatási osztályvezetőjeként biztosította számunkra a kutatási központ technikai háttérét. Szakmai segítségért is mindig fordulhattam hozzá.

Dr. Petneházy Örs Medicopus Nonprofit Kft., kutató állatorvos: Szakmai, kollegiális segítséget adott, sokat tanultam tőle.

Molnár Zsolt, Medicopus Nonprofit Kft: technikusként nélkülözhetetlen volt a kísérletek lebonyolításában. Ő végezte az állatok gondozását, napi gyógyszerelését. Megfigyeléseivel rendkívül sokat segített.

11 IRODALOMJEGYZÉK

- Acharya D. (2020). Unloading and Reperfusion in Myocardial Infarction: A Matter of Time. *Circulation. Heart failure*, 13(1), e006718. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006718>
- Akasha, R., Mohammed, A., Syed, P. A., Sirageldin, E., Mohammed, E., & Allah, M. G. (2015). Assessment of Acute Myocardial infarction by the use of special biochemical markers. *The Ulutas Medical Journal*, 1(3), 68-73.
- Arlock, P., Mow, T., Sjöberg, T., Arner, A., Steen, S., & Laursen, M. (2017). Ion currents of cardiomyocytes in different regions of the Göttingen minipig heart. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 86, 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2017.02.022>
- Authier, S., Gervais, J., Fournier, S., Gauvin, D., Maghezzi, S., & Troncy, E. (2011). Cardiovascular and respiratory safety pharmacology in Göttingen minipigs: Pharmacological characterization. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 64(1), 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2011.04.007>
- Bates D, Maechler M, Bolker B, Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software* 2015. 67(1), 1-48. doi:10.18637/jss.v067.i01.

Bode, G., Clausing, P., Gervais, F., Loegsted, J., Luft, J., Nogues, V., Sims, J., & Steering Group of the RETHINK Project (2010). The utility of the minipig as an animal model in regulatory toxicology. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 62(3), 196–220.
<https://doi.org/10.1016/j.vascn.2010.05.009>

Braunwald, E., & Kloner, R. A. (1985). Myocardial reperfusion: a double-edged sword?. *The Journal of clinical investigation*, 76(5), 1713–1719.
<https://doi.org/10.1172/JCI112160>

Brenner, G., Giricz, Z., Garamvölgyi, R., Horváth, I., Makkos, A., Gulyás-Onódi, Z., Petneházy, Örs; Csivincsik, Ágnes; Petrási, Zsolt; Körösi, Dénes; P., Szabó Gergő; Sayour, Viktor Nabil; Gergely, Tamás; Ferdinandy, P. (2019). Juvenilis házisertés és felnőtt göttingeni törpesertés összehasonlítása az akut miokardiális infarktus-indukálta szívelégtelenség zárt mellkasú modelljeiben: megvalósíthatóság és transzlációs érték [Development of post-myocardial infarction-induced heart failure in closed-chest coronary occlusion/reperfusion models in juvenile landrace pigs and adult Göttingen minipigs: feasibility and translational values]. *CARDIOLOGIA HUNGARICA*, 49(Suppl. B), B17–B17.

Brenner, G. B., Giricz, Z., Garamvölgyi, R., Makkos, A., Onódi, Z., Sayour, N. V., Gergely, T. G., Baranyai, T., Petneházy, Ö., Körösi, D., Szabó, G. P., Vago, H., Dohy, Z., Czimbalmos, C., Merkely, B., Boldin-Adamsky, S., Feinstein, E., Horváth, I. G., & Ferdinandy, P. (2021). Post-Myocardial Infarction Heart Failure in Closed-chest Coronary Occlusion/Reperfusion Model in Göttingen Minipigs and Landrace

Pigs. J Visual Exp: JoVE, (170), 10.3791/61901.
<https://doi.org/10.3791/61901>

Bertsch T, Janke C, Denz C, . Cardiac troponin I and cardiac troponin T increases in pigs during ischemia-reperfusion damage. *Experimental and toxicologic pathology: official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*, 2000. 52(2), 157–159.
[https://doi.org/10.1016/S0940-2993\(00\)80111-6](https://doi.org/10.1016/S0940-2993(00)80111-6)

Broman, I. (2020): Laboratory Animal Welfare Approach in Science. *Southeastern European Medical Journal*, 4(1), 102-105.

Caillaud, D., Baudot, X., Gouraud, L., Lucats, L., Pruniaux, M. P., & Janiak, P. (2019). P5440 Systolic/diastolic effects of chronic treatment with omecamtiv mecarbil in minipigs with post-myocardial infarction Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF). *European Heart Journal*, 40(Supplement_1), ehz746–0396.

Camacho, P., Fan, H., Liu, Z., & He, J. Q. (2016). Large Mammalian Animal Models of Heart Disease. *Journal of cardiovascular development and disease*, 3(4), 30. <https://doi.org/10.3390/jcdd3040030>

Chen, K., Baxter, T., Muir, W. M., Groenen, M. A., & Schook, L. B. (2007). Genetic resources, genome mapping and evolutionary genomics of the pig (*Sus scrofa*). *International journal of biological sciences*, 3(3), 153–165. <https://doi.org/10.7150/ijbs.3.153>

Christ M, Bertsch T, Popp S, . High-sensitivity troponin assays in the evaluation of patients with acute chest pain in the emergency

department. Clinical chemistry and laboratory medicine, 2011. 49(12), 1955–1963. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.695>

Cikes, M., & Solomon, S. D. (2016). Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *European heart journal*, 37(21), 1642–1650. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv510>

Cohn, J.N., R. Ferrari, and N. Sharpe, Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **35**(3): p. 569-82.)

De Groot J., Ruis M.A.W., Scholten J. W., Koolhaas J. M., Boersma W. J. A., (2001) Long -term effects of social stress on antiviral immunity in pigs. *Physiology and Behavior* 73: 145-158.

DE RITIS, F., COLTORTI, M., & GIUSTI, G. (1957). Le attività transaminasiche del siero nella diagnostica della epatite virale; applicazioni cliniche ed epidemiologiche [Transaminase activity of the blood in diagnosis of viral hepatitis; clinical and epidemiological applications]. *Annali della sanita pubblica*, 18(3), 637–646.

Djakpo D K, Wang Z Q, Shrestha M. The significance of transaminase ratio (AST/ALT) in acute myocardial infarction. *Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases*. 2020;5(1):279-283. doi:10.5114/amsad.2020.103028.

EUR-Lex (2020) Report from the the commission to the European Parliament and the Council. 2019 report on the statistics on the use of animals for scientific purposes in the Member States of the European Union in 2015-2017.; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1581689520921&uri=CELEX:52020DC0016>

Escribiano D., Gutiérrez A.M., Tecles F., (2015) Changes in saliva biomarkers of stress and immunity in domestic pigs exposed to psychosocial stressor. *Research in Veterinary Science* 102: 38-44.

Feng YJ, Chen C, Fallon JT, . Comparison of cardiac troponin I, creatine kinase-MB, and myoglobin for detection of acute ischemic myocardial injury in a swine model. *American Journal of clinical pathology* 1998. 110(1), 70–77. <https://doi.org/10.1093/ajcp/110.1.70>

Foinquinos, A., Batkai, S., Genschel, C., Viereck, J., Rump, S., Gyöngyösi, M., Traxler, D., Riesenhuber, M., Spannbauer, A., Lukovic, D., Weber, N., Zlabinger, K., Hašimbegović, E., Winkler, J., Fiedler, J., Dangwal, S., Fischer, M., de la Roche, J., Wojciechowski, D., Kraft, T., Garamvölgyi R, Neitzel S, Chatterjee S, Yin X, Bär C, Mayr M, Xiao K, Thum, T. (2020). Preclinical development of a miR-132 inhibitor for heart failure treatment. *Nature communications*, 11(1), 633. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14349-2>

Fredericks, S., Merton, G. K., Lerena, M. J., Heining, P., Carter, N. D., & Holt, D. W. (2001). Cardiac troponins and creatine kinase content of striated muscle in common laboratory animals. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 304(1-2), 65–74. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(00\)00409-5](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(00)00409-5)

- Freedman, L. P., Cockburn, I. M., & Simcoe, T. S. (2015). The Economics of Reproducibility in Preclinical Research. *PLoS biology*, 13(6), e1002165. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002165>
- Garcia-Dorado, D., Théroux, P., Elizaga, J., Galiñanes, M., Solares, J., Riesgo, M., Gomez, M. J., Garcia-Dorado, A., & Fernandez Aviles, F. (1987). Myocardial reperfusion in the pig heart model: infarct size and duration of coronary occlusion. *Cardiovascular research*, 21(7), 537–544. <https://doi.org/10.1093/cvr/21.7.537>
- Gaudron, P., Eilles, C., Kugler, I., & Ertl, G. (1993). Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation*, 87(3), 755–763. <https://doi.org/10.1161/01.cir.87.3.755>
- Gauvin, D. V., Tilley, L. P., Smith, F. W., Jr, & Baird, T. J. (2009). Spontaneous cardiac arrhythmias recorded in three experimentally- and drug-naïve laboratory species (canine, primate, swine) during standard pre-study screening. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 59(2), 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2008.12.001>
- Ghaleh, B., Thireau, J., Cazorla, O., Soleti, R., Scheuermann, V., Bizé, A., Sambin, L., Roubille, F., Andriantsitohaina, R., Martinez, M. C., & Lacampagne, A. (2020). Cardioprotective effect of sonic hedgehog ligand in pig models of ischemia reperfusion. *Theranostics*, 10(9), 4006–4016. <https://doi.org/10.7150/thno.40461>

- Ghugre, N. R., Pop, M., Barry, J., Connelly, K. A., & Wright, G. A. (2013). Quantitative magnetic resonance imaging can distinguish remodeling mechanisms after acute myocardial infarction based on the severity of ischemic insult. *Magnetic resonance in medicine*, 70(4), 1095–1105. <https://doi.org/10.1002/mrm.24531>
- Halkos, M. E., Zhao, Z. Q., Kerendi, F., Wang, N. P., Jiang, R., Schmarkey, L. S., Martin, B. J., Quyyumi, A. A., Few, W. L., Kin, H., Guyton, R. A., & Vinten-Johansen, J. (2008). Intravenous infusion of mesenchymal stem cells enhances regional perfusion and improves ventricular function in a porcine model of myocardial infarction. *Basic research in cardiology*, 103(6), 525–536. <https://doi.org/10.1007/s00395-008-0741-0>
- Hausenloy, D. J., & Yellon, D. M. (2013). Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *The Journal of clinical investigation*, 123(1), 92–100. <https://doi.org/10.1172/JCI62874>
- Hausenloy D. J., Yellon D. M. (2016): Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat. Rev. Cardiol.* 13 193–209. 10.1038/nrcardio.2016.5
- Herman, E., & Eldridge, S. (2019). Spontaneously occurring cardiovascular lesions in commonly used laboratory animals. *Cardio-oncology* (London, England), 5, 6. <https://doi.org/10.1186/s40959-019-0040-y>
- Hötting K., Röder B., (2013) Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37: 2243-2257.

- Jeppesen, G., & Skydsgaard, M. (2015). Spontaneous background pathology in Göttingen minipigs. *Toxicologic pathology*, 43(2), 257–266. <https://doi.org/10.1177/0192623314538344>
- Jin, J., Chen, M., Li, Y., Wang, Y., Zhang, S., Wang, Z., ... & Ju, S. (2016). Detecting acutemyocardial infarction by diffusion-weighted versus T2-weighted imaging and myocardial necrosis markers. *Texas Heart Institute Journal*, 43(5), 383–391.
- Kano, M., Toyoshi, T., Iwasaki, S., Kato, M., Shimizu, M., & Ota, T. (2005). QT PRODACT: usability of miniature pigs in safety pharmacology studies: assessment for drug-induced QT interval prolongation. *Journal of pharmacological sciences*, 99(5), 501–511. <https://doi.org/10.1254/jphs.qt-c13>
- Köhn, F.: Origin and management of the minipig. (2012). In: McNulty, P.A., dayan, A.D., Ganderup, N.C., Hastings, K.L., (ed): *The minipig in Biomedical research*. Florida , CRC Press, Pp. 8–9.
- Koudstaal, S., Jansen of Lorkeers, S., Gho, J. M., van Hout, G. P., Jansen, M. S., Gründeman, P. F., Pasterkamp, G., Doevendans, P. A., Hoefer, I. E., & Chamuleau, S. A. (2014). Myocardial infarction and functional outcome assessment in pigs. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (86), 51269. <https://doi.org/10.3791/51269>
- Kramer, C. M., Barkhausen, J., Flamm, S. D., Kim, R. J., Nagel, E., & Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols (2013). Standardized cardiovascular

magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, 15(1), 91.
<https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-91>

Kuznetsova A, Brockhoff PB, Christensen RHB. “lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models.” Journal of Statistical Software 2017, 82(13), 1-26. doi: 10.18637/jss.v082.i13 (URL: <https://doi.org/10.18637/jss.v082.i13>).

Laursen, M., Olesen, S. P., Grunnet, M., Mow, T., & Jespersen, T. (2011). Characterization of cardiac repolarization in the Göttingen minipig. Journal of pharmacological and toxicological methods, 63(2), 186–195. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2010.10.001>

Laursen, M., Grunnet, M., Olesen, S. P., Jespersen, T., & Mow, T. (2011). Keeping the rhythm -- pro-arrhythmic investigations in isolated Göttingen minipig hearts. Journal of pharmacological and toxicological methods, 64(2), 134–144. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2011.05.001>

Lelovas, P. P., Kostomitsopoulos, N. G., & Xanthos, T. T. (2014). A comparative anatomic and physiologic overview of the porcine heart. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS, 53(5), 432–438.

Lemarié, J., Boufenzer, A., Popovic, B., Tran, N., Groubatch, F., Derive, M., Labroca, P., Barraud, D., & Gibot, S. (2015). Pharmacological inhibition of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 limits

reperfusion injury in a porcine model of myocardial infarction. ESC heart failure, 2(2), 90–99. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12029>

Létienne R, Bel L, Bessac AM, et al. Cardioprotection of cariporide evaluated by plasma myoglobin and troponin I in myocardial infarction in pigs. *Fundamental & clinical pharmacology*, 2006. 20(2), 105–113. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2006.00394.x>

Lewejohann, L., Schwabe, K., Häger, C., & Jirkof, P. (2020): Impulse for animal welfare outside the experiment. *Laboratory animals*, 54(2), 150–158.

Li, W., Lyu, L., Yang, W., Zhang, R., Wang, G., Fang, D., Song, W., Yin, J., Yang, J., Li, W., Chen, L., & Luo, T. (2019). A Pilot Study of Third-Generation Dual-Source Computed Tomography for the Assessment of Global Dynamic Changes in Left Ventricular Structure and Function in a Porcine Model of Acute Myocardial Infarction. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 7989–7997. <https://doi.org/10.12659/MSM.919122>

Lim, M., Wang, W., Liang, L., Han, Z. B., Li, Z., Geng, J., Zhao, M., Jia, H., Feng, J., Wei, Z., Song, B., Zhang, J., Li, J., Liu, T., Wang, F., Li, T., Li, J., Fang, Y., Gao, J., & Han, Z. (2018). Intravenous injection of allogeneic umbilical cord-derived multipotent mesenchymal stromal cells reduces the infarct area and ameliorates cardiac function in a porcine model of acute myocardial infarction. *Stem cell research & therapy*, 9(1), 129. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0888-z>

Liu X, Liu P. Elevated AST/ALT ratio is associated with all-cause mortality in patients with stable coronary artery disease: a secondary analysis based on a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2022;12(1):9231. Published 2022 Jun 2. doi:10.1038/s41598-022-13355-2

Lubberding, A. F., Sattler, S. M., Flethøj, M., Tfelt-Hansen, J., & Jespersen, T. (2020). Comparison of hemodynamics, cardiac electrophysiology, and ventricular arrhythmia in an open- and a closed-chest porcine model of acute myocardial infarction. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 318(2), H391–H400. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00406.2019>

Markert, M., Stubhan, M., Mayer, K., Trautmann, T., Klumpp, A., Schuler-Metz, A., Schumacher, K., & Guth, B. (2009). Validation of the normal, freely moving Göttingen minipig for pharmacological safety testing. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 60(1), 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2008.12.004>

Marie-Christine Meunier-Salaün, David Val-Laillet. Study of animal behavior and welfare of miniature pigs in France. Symposium Bilateral Symposium on Miniature Pigs for Biomedical Research in Taiwan and France, Oct 2013, Taiwan, Taiwan. [hal-01178273](#)

Moro-Garcia M.A., Echeverria A., Galán-Artinez M.C., Suarez-Garcia F.M., Solano-Jaurrieta J.J., Diaz-Molina B., Lambert J.L., Lopez-Larra C., de la Tassa C.M., Alonso-Arias R. (2014) Immunosenescence and inflammation characterize chronic heart failure patients with more advanced disease. *International Journal of Cardiology* 174.3: 590-599.

Munz, M. R., Faria, M. A., Monteiro, J. R., Aguas, A. P., & Amorim, M. J. (2011). Surgical porcine myocardial infarction model through permanent coronary occlusion. *Comparative medicine*, 61(5), 445–452.

Muralikrishnan, G., Vijayasimha, M., Mulavagili, S., Jayarajan, D. and Yadav, A. 2022. Three cardiac biomarkers and their efficacy: A review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 12, 4-S (Aug. 2022), 177-180. DOI:<https://doi.org/10.22270/jddt.v12i4-S.5471>

Ndrepepa G, Holdenrieder S, Kastrati A. Prognostic value of De Ritis ratio in patients with acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta*. 2022;535:75-81. doi:10.1016/j.cca.2022.08.016

Nunoya, T., Shibuya, K., Saitoh, T., Yazawa, H., Nakamura, K., Baba, Y., & Hirai, T. (2007). Use of miniature pig for biomedical research, with reference to toxicologic studies. *Journal of toxicologic pathology*, 20(3), 125–132.

Patti, G., Bárczi, G., Orlic, D., Mangiacapra, F., Colonna, G., Pasceri, V., Barbato, E., Merkely, B., Edes, I., Ostojic, M., Wijns, W., & Di Sciascio, G. (2011). Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(15), 1592–1599. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.044>

Pawlowsky, K., Ernst, L., Steitz, J., Stopinski, T., Kögel, B., Henger, A., Kluge, R., & Tolba, R. (2017). The Aachen Minipig: Phenotype, Genotype, Hematological and Biochemical Characterization, and Comparison to the Göttingen Minipig. *European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales europeennes*, 58(5-6), 193–203. <https://doi.org/10.1159/000471483>

Petrási, Zs. (2002): Eltérő sertés genotípusok keringési rendszerének nem invazív vizsgálata. Doktori (PhD) értekezés. Kaposvári Egyetem, Állattenyésztési Tudományok Doktori Iskola.

Petrási, Zs. (2008): Kardiomiopátiás mangalica sertés állatmodell kialakítása és többtényezős vizsgálata. A kapott eredmények összehasonlítása hússertésekével. Bolyai János posztdoktori ösztöndíj (2006-2008)

Petrási, Zs., Petneházy, Ö., Gyöngyösi, M., Donkó, T., Tóth, L., Simor, T., Bogner, P., Repa, I. (2008): In vivo myocardial infarction model in different pig genotypes: evaluation of the infarct area with cardiac MRI. [Cardiovascular Research Days. Weissensee/Austria, 17–19th January 2008.] *Eur. Surg. (Acta Chir. Austriaca)*, 2008. 40(Suppl.): 3.

Pfeffer, M. A., & Braunwald, E. (1990). Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*, 81(4), 1161–1172.

Plotzki, E., Heinrichs, G., Kubícková, B., Ulrich, R. G., & Denner, J. (2016). Microbiological characterization of a newly established pig

breed, Aachen Minipigs. *Xenotransplantation*, 23(2), 159–167.
<https://doi.org/10.1111/xen.12233>

Remppis, A., Ehlermann, P., Giannitsis, E., Greten, T., Most, P., Müller-Bardorff, M., & Katus, H. A. (2000). Cardiac troponin T levels at 96 hours reflect myocardial infarct size: a pathoanatomical study. *Cardiology*, 93(4), 249–253. <https://doi.org/10.1159/000007034>

Roesner, J. P., Petzelbauer, P., Koch, A., Mersmann, J., Zacharowski, P. A., Boehm, O., Reingruber, S., Pastener, W., Mascher, D., Wolzt, M., Barthuber, C., Nöldge-Schomburg, G. E., Scheeren, T. W., & Zacharowski, K. (2007). The fibrin-derived peptide Bbeta15-42 is cardioprotective in a pig model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Critical care medicine*, 35(7), 1730–1735.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000269035.30231.76>

Roffi, M., Patrono, C., Collet, J. P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Bax, J. J., Borger, M. A., Brotons, C., Chew, D. P., Gencer, B., Hasenfuss, G., Kjeldsen, K., Lancellotti, P., Landmesser, U., Mehilli, J., Mukherjee, D., Storey, R. F., Windecker, S., & ESC Scientific Document Group (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 37(3), 267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>

Ryan S. (2017): Obesity in Pets - One Health and Animal Welfare Considerations. 1st International Conference Postgraduate School Universitas Airlangga : "Implementation of Climate Change Agreement

to Meet Sustainable Development Goals" (ICPSUAS 2017) Atlantis Press 2352-5398.

Schuleri, K. H., Boyle, A. J., Centola, M., Amado, L. C., Evers, R., Zimmet, J. M., Evers, K. S., Ostbye, K. M., Scorpio, D. G., Hare, J. M., & Lardo, A. C. (2008). The adult Göttingen minipig as a model for chronic heart failure after myocardial infarction: focus on cardiovascular imaging and regenerative therapies. *Comparative medicine*, 58(6), 568–579.

Shin, H. S., Shin, H. H., & Shudo, Y. (2021). Current Status and Limitations of Myocardial Infarction Large Animal Models in Cardiovascular Translational Research. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 9, 673683. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.673683>

Smith, A. C., & Swindle, M. M. (2006).

Preparation of swine for the laboratory. *ILAR journal*, 47(4), 358–363. <https://doi.org/10.1093/ilar.47.4.358>

Spannbauer, A., Traxler, D., Zlabinger, K., Gugerell, A., Winkler, J., Mester-Tonczar, J., Lukovic, D., Müller, C., Riesenhuber, M., Pavo, N., & Gyöngyösi, M. (2019). Large Animal Models of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF). *Frontiers in cardiovascular medicine*, 6, 117. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00117>

Steg, P. G., James, S. K., Atar, D., Badano, L. P., Blömmström-Lundqvist, C., Borger, M. A., Di Mario, C., Dickstein, K., Ducrocq, G., Fernandez-Aviles, F., Gershlick, A. H., Giannuzzi, P., Halvorsen, S., Huber, K., Juni, P., Kastrati, A., Knuuti, J., Lenzen, M. J., Mahaffey, K. W., ... Zahger, D. (2012). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment

elevation. *European heart journal*, 33(20), 2569–2619.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215>

Stricker-Krongrad, A., Shoemake, C., Brocksmith, D., Liu, J., Hamlin, R., & Bouchard, G. (2017). Comparative cardiovascular physiology and pathology in selected lineages of minipigs: Relation to drug safety evaluation. *Toxicology Research and Application* 1, 2397847317696367. <https://doi.org/10.1177/2397847317696367>

Stubhan, M., Markert, M., Mayer, K., Trautmann, T., Klumpp, A., Henke, J., & Guth, B. (2008). Evaluation of cardiovascular and ECG parameters in the normal, freely moving Göttingen Minipig. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 57(3), 202–211.
<https://doi.org/10.1016/j.vascn.2008.02.001>

Swindle, M. M., Makin, A., Herron, A. J., Clubb, F. J., Jr, & Frazier, K. S. (2012). Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Veterinary pathology*, 49(2), 344–356.
<https://doi.org/10.1177/0300985811402846>

Thomas, R., Thai, K., Barry, J., Wright, G. A., Strauss, B. H., & Ghugre, N. R. (2021). T2-based area-at-risk and edema are influenced by ischemic duration in acute myocardial infarction. *Magnetic resonance imaging*, 79, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2021.02.011>

Tohyama, S., & Kobayashi, E. (2019). Age-Appropriateness of Porcine Models Used for Cell Transplantation. *Cell transplantation*, 28(2), 224–228. <https://doi.org/10.1177/0963689718817477>

Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, . Clinical Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):996-1012. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.718

Wang, D., Wang, L., Sun, Y., Kong, F., Jiang, Y., An, M., Xia, Y., Gong, P., & Yang, Y. (2023). Effects of temperature control on hyperthermia-related cardiac dysfunction in a porcine model of cardiac arrest. *Cryobiology*, 110, 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2022.12.017>

Wettersten, N., & Maisel, A. (2015). Role of Cardiac Troponin Levels in Acute Heart Failure. *Cardiac failure review*, 1(2), 102–106. <https://doi.org/10.15420/cfr.2015.1.2.102>).

Yellon, D. M., & Hausenloy, D. J. (2007). Myocardial reperfusion injury. *The New England journal of medicine*, 357(11), 1121–1135. <https://doi.org/10.1056/NEJMra071667>

Younger, J. F., Plein, S., Barth, J., Ridgway, J. P., Ball, S. G., & Greenwood, J. P. (2007). Troponin-I concentration 72 h after myocardial infarction correlates with infarct size and presence of microvascular obstruction. *Heart (British Cardiac Society)*, 93(12), 1547–1551. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.109249>

Yongming, P., Zhaowei, C., Yichao, M., Keyan, Z., Liang, C., Fangming, C., Xiaoping, X., Quanxin, M., & Minli, C. (2015). Involvement of peroxisome proliferator-activated receptors in cardiac and vascular remodeling in a novel minipig model of insulin resistance and

atherosclerosis induced by consumption of a high-fat/cholesterol diet. Cardiovascular diabetology, 14, 6. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0165-0>

Zhu, G. J., Sun, L. N., Li, X. H., Wang, N. F., Wu, H. H., Yuan, C. X., Li, Q. Q., Xu, P., Ren, Y. Q., & Mao, B. G. (2015). Myocardial protection of early extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support for acute myocardial infarction with cardiogenic shock in pigs. Heart and vessels, 30(5), 669–674. <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0564-x>

Zinsstag, J., Schelling, E., Waltner-Toews, D., & Tanner, M. (2011): From "one medicine" to "one health" and systemic approaches to health and well-being. Preventive veterinary medicine, 101(3-4), 148–156.

12 A DISSZERTÁCIÓ TÉMAKÖRÉBŐL MEGJELENT PUBLIKÁCIÓK

12.1 Közlemények idegen nyelvű referált folyóiratban

1. Brenner, G. B., Giricz, Z., Garamvölgyi, R., Makkos, A., Onódi, Z., Sayour, N. V., Gergely, T. G., Baranyai, T., Petneházy, Ö., Kőrösi, D., Szabó, G. P., Vago, H., Dohy, Z., Czimbalmos, C., Merkely, B., Boldin-Adamsky, S., Feinstein, E., Horváth, I. G., Ferdinandy, P.: Post-Myocardial Infarction Heart Failure in Closed-chest Coronary Occlusion/Reperfusion Model in Göttingen Minipigs and Landrace Pigs. J. Vis. Exp. (170), e61901, doi:10.3791/61901 (2021).
2. Kőrösi, D., Vorobcsuk, A., Fajtai, D., Tátrai, O., Bodor, E., Farkas, K., & Garamvölgyi, R. (2023). Adaptation of closed-chest infarction porcine model to adult Pannon minipigs. Journal of pharmacological and toxicological methods, 123, 107469. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2023.107469>
3. Dénes Kőrösi, András Vorobcsuk, Dániel Fajtai, Tihamér Papp, Emőke Bodor, Rita Garamvölgyi: Closed-chest occlusion of the left anterior descending artery in swine infarction model. ACTA AGRARIA KAPOSVÁRIENSIS (2023) 27 (1), xx–xx; DOI: 10.31914/aak.xxxx
4. Garamvölgyi, R., Kőrösi, D., Tátrai, O., Bodor, E., Fajtai, D., Farkas, K., & Vorobcsuk, A. (2024). dp/dt_{max} : An underestimated prognostic factor in large animal infarction model. Animal models and experimental medicine, 10.1002/ame2.12502. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/ame2.12502>
5. Dénes Kőrösi, Ágoston Göcző, Noémi Varga, Rita Garamvölgyi*, Nándor Balogh, Kornélia Farkas and András Vorobcsuk: Blood biochemistry changes in a minipig infarction model. Front. Vet. Sci. Sec. Veterinary Experimental and Diagnostic Pathology Volume 12 - 2025 | doi: 10.3389/fvets.2025.1493660. Accepted for publication.

12.2 Közlemények magyar referált folyóiratban

1. Kőrösi Dénes, Garamvölgyi Rita, Vorobcsuk András, Szabó András, Petrás Zolt: Különböző sertéstípusok az orvostudományi kardiovaszkuláris kutatásokban (Irodalmi áttekintés), ACTA AGRARIA KAPOSVÁRIENSIS(2020) 24(2), 47–60; DOI: 10.31914/aak.2442.

12.3 Előadások magyar nyelven

1. Nagyállat infarktus modell adaptálása pannon törpesertésekre. dr. Kőrösi Dénes, dr. Vorobcsuk András, dr. Bodor Emőke, dr. Tátrai Ottó, dr.Garamvölgyi Rita:
I.MAGYAR AGRÁRTUDOMÁNYI DOKTORANDUSZOK SZIMPÓZIUM,
DEBRECEN 2023. FEBRUÁR 24-25.

13 A DISSZERTÁCIÓ TÉMAKÖRÉN KÍVÜLI PUBLIKÁCIÓK

13.1 Idegen nyelvű közlemények

1. Szabó, A., Emri, M., Tóth, Z., Fajtai, D., Donkó, T., Petneházy, Ö., Kőrösi, D., Repa, I., Takács, A., Kisiván, T., Gerencsér, Z., Ali, O., Turbók, J., Bóta, B., Gömbös, P., Romvári, R., & Kovács, M. (2024). Measurement of hepatic glucose (^{18}F -fluorodeoxyglucose) uptake with positron emission tomography-magnetic resonance imaging in fumonisin B intoxicated rabbit bucks. Scientific reports, 14(1), 18213. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68210-3>

13.2 Magyar nyelvű közlemények

1. Garamvölgyi Rita, Petneházy Örs, Kőrösi Dénes, Petrási Zsolt, Lőrincz Borbála, Repa Imre: A közép- és a belső fül vizsgálata 3D képképző eljárások alkalmazásával kutyákban MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA | 2020. február 142. / 95-104.
2. Alföldi Rozália Anna, Reinitz László Zoltán, Garamvölgyi Rita, Kőrösi Dénes, Petneházy Örs A kutyaszív anatómiájának vizsgálata multidetector CT alkalmazásával MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA | 2022. július 144. / 397-409.

14 SZAKMAI ÖNÉLETRAJZ

1974. június 6-án születtem Miskolcon, az általános iskolai tanulmányaimat szülővárosomban végeztem. Középiskolai tanulmányaimat Miskolcon a Földes Ferenc Gimnáziumban végeztem, ahol 1992-ben érettségiztem.

Egyetemi tanulmányaimat Budapesten az Állatorvostudományi Egyetemen folytattam, ahol 1997-ben állatorvos-doktorként végeztem cum laude minősítéssel.

A Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Karán 2007-ben sertés szakállatorvosi, 2015-ben pedig kérődző szakállatorvosi diplomát szereztem.

2019-2023-ig végeztem Ph.D. tanulmányaimat a Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem Állattenyésztési Tudományok Doktori Iskolájában.

Az Állatorvostudományi Egyetem elvégzését követően magánállatorvosként, majd 2001-2015. között a Somogy megyei Kormányhivatal Kaposvári Járási Hivatalában (illetve jogelődjeinél) töltöttem be hatósági állatorvosi feladatokat állatjóléti, állategészségügyi és élelmiszerbiztonsági ellenőrzés és felügyelet).

2015-2018. között a Kaposvári Egyetem Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézeténél, majd annak jogutódjaként 2018-2019. a Medicopus Nonprofit Kft.-nél kutató állatorvosként dolgoztam és vettem részt a humán kutatások állatmodell kísérleteiben, agrár- és állatgyógyászati kutatásokban, valamint az állatorvosi diagnosztikában.

2019-óta az Auvet Pharma Kft.-ben, valamint a Kőrösi-Vet Kft.-ben kisállatgyógyászattal és haszonállatgyógyászattal foglalkozom, de

szerződött állatorvosként időnként továbbra is részt veszek állatmodell kísérletekben.