

# A lép és a szív morfológiai válaszreakciójának tanulmányozása a steril gyulladást indukáló akut myocardialis infarctust követően: klinikopatológiai tanulmány

Harsa Mihai Iuliu<sup>1</sup>, Bányai-Kovács Nándor<sup>1</sup>, Horváth Emőke<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, ÁOK hallgató

<sup>2</sup>Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Patológiai Tanszék

<sup>3</sup>Maros Megyei Sürgősségi Kórház

## AUTHOR AFFILIATION

<sup>1</sup>Student, „George Emil Palade” University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology, Târgu Mureș

<sup>2</sup>„George Emil Palade” University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology, Tîrgu Mureș

<sup>3</sup>Emergency Clinical County Hospital, Tîrgu Mureș

## CORRESPONDING AUTHOR

### Horváth Emőke

„George Emil Palade” University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology, Târgu Mureș, Pathology Department, Emergency Clinical County Hospital, Târgu Mureș

Postal address (international):

540394 Romania, Mureș county, Târgu Mureș, Bogatei street, nr. 14

Email: horvath\_emoke@yahoo.com

## The morphological response of the heart and spleen following acute myocardial infarction-induced sterile inflammation: a clinicopathological study

### ABSTRACT

**Introduction:** as an outcome of sterile inflammation-inducing acute ischemic processes, many splenic cells enter the circulatory system and migrate into the lesion, defending tissues against the spread of ischemia or enhancing necrosis.

**Objective:** investigating the therapeutic effect of splenic morphological response to sterile inflammation-inducing myocardial infarction.

**Material and method:** We examined the weight and structure of the heart and spleen of 106 patients deceased due to acute myocardial infarction. These data were correlated with demographic (personal) and epidemiological data, and disease history. After morphological investigation of archived myocardial and splenic tissue samples, the acute ischemia-induced structural alterations of splenic samples were quantified using a digital morphometric method. Results were evaluated in comparison to the myocardial ischemia coefficient. Changes in distribution of ischemia-induced cell types were characterized by defining the immunological phenotypes of macrophages (M1 vs. M2). Spleen samples from patients without history of ischemia were used as controls.

**Results:** The modification of the spleen weight was associated with an increase in peripheral blood leucocyte levels. Our morphological analysis proved a positive correlation between the ischemia coefficient and the decrease of spleen weight. Structural analysis of splenic tissue revealed the collapse of red pulp sinusoids, a significant size decrease of the white pulp marginal zone ( $p < 0.05$ ), and depleted follicles with irregular margins without any distinct germinative centers. Concurrently, with the proliferation of granulocytes, the increase of M1 macrophages was observed in the myocardium, and a higher M1/M2 ratio was detected in the marginal zone of splenic follicles.

**Conclusion:** On the background of acute ischemia, time critically determines the dynamic structural changes of the spleen. Along with reducing the marginal zone, immunomodulation targeting its cellular composition will be a putative therapeutic approach in the future.

**Keywords:** myocardial infarction, spleen, cardio-splenic axis (axis)

DOI: 10.2478/orvtudert-2019-0015

Orvostudományi Értesítő 2019, 92(2): 105-112

## KIVONAT

A steril gyulladást indukáló akut ischaemiás folyamatok eredményeképpen a lépből nagyszámú, pro-és antiinflammatoricus hatással bíró sejt kerül a keringésbe, melyek a lézióba vándorolva védik a szövetet az ischaemia kiterjedése ellen, vagy elősegítik az elhalással végződő progressziót.

Célkitűzés: A lép morfológiai válaszreakciójának tanulmányozása a steril gyulladást indukáló myocardialis infarctust követően.

Anyag és módszer: Akut myocardialis infarctusban elhunyt 106 beteg szív- és léptömegét vizsgáltuk. A szervek tömeg-, illetve szerkezeti változásait a személyi adatok (nem, életkor), az epidemiológiai (rizikó tényezők) és a kórelőzmények adatainak függvényében értékeltük. Az archivált szívizom, valamint a lépből származó szövetminták morfológiai tanulmányozását követően a lépmintákon digitális morfometriai módszerrel számszerűsítettük az akut ischaemia során bekövetkező szerkezeti elváltozásokat. Az eredményeket a szívizom ischaemia-koefficienshez viszonyítva értékeltük. Az ischaemia indukált sejtípusok megoszlásában bekövetkező változásokat a makrofágok immunfenotípusának meghatározásával (M1 vs M2) jellemeztük. Kontrollként ischaemiás

kórelőzmények nélküli páciensek lépmintáit használtuk.

Eredmények: A lép tömegének a változását a perifériás vér leukocytaszámának a növekedése kísérte. Morfológiai elemzésünk során pozitív korrelációt találtunk az ischaemia-koefficiens és a lép tömegének csökkenése között. A lép szöveti szerkezetét elemezve a vörös pulpában a sinusoidok kollapszusát, a fehér pulpában a marginális zóna szignifikáns méretbeli csökkenését ( $p < 0,05$ ), szabálytalan szélű depletált folliculusokat találtunk, jól körvonalazódó centrum germinativumok nélkül. A szívizomban a granulocyták felszaporodásával párhuzamosan az M1-típusú makrofágok számbeli növekedését, míg a lépfolliculusok marginális zónájában az M1/M2 arány növekedését észleltük.

Következtetés: A lép szerkezetbeli dinamikus változásaiban, az ischaemia mellett az időtényező is fontos szerepet játszik. A marginális zóna csökkenése és sejtes összetételének változása az ischaemiát követő immunológiai válaszreakció eredménye, melynek befolyásolása terápiás célpontként szolgálhat.

**Kulcsszavak:** myocardialis infarctus, lép, szív-lép tengely

## Bevezetés

A szív-és érrendszeri betegségek a mortalitás vezető okai világszerte. Epidemiológiai kutatások igazolják, hogy az állandóan fejlődő terápiás lehetőségek ellenére világviszonylatban évente több mint 15,9 millió új akut myocardialis infarctust (AMI) regisztrálnak [1]. A közép-és kelet-európai országokban, köztük hazánkban is, a szívinfarktus okozta halálozás magasabb a gazdaságilag fejlett országokhoz képest. Romániában évente 13000 személyt diagnosztizálnak AMI-val, közülük 52% hatékony beavatkozás hiányában még a kórházba érkezés előtt meghal [2]. Európai normák szabályozzák, finomítják a terápiás eljárásokat, melynek hatékonyságát tükrözi az elmúlt évtizedekben a prognózisban bekövetkezett javulás. A gyógyszeres kezelés mellett a coronariaintervenció elérhetővé válása a kelet-európai statisztikákon is javított. Ennek leghatásosabb módja a primer percutan coronariaintervenció (primer PCI) [3]. Nem kell azonban figyelmen kívül hagyni, hogy az infarctus „természetes” halálozása egy hónapon belül tovább emelkedik és egyéves távlatban a betegek majdnem felét elvesztjük. Az akut myocardialis infarctus kezelésének legfőbb célja a szöveti perfusio helyreállítása és a funkciózavar megszüntetése. Mivel a funkciózavar hátterében részben az elhalás okozta gyulladás következményei állnak, a kísérletes orvostudomány kiemelt figyelmet fordít a szívinfarktus által indukált steril gyulladásra és pato-

mechanizmusainak vizsgálatára. A különböző állatmodellek alkalmasak a steril gyulladást indukáló infarctus kialakulása után zajló kórfolyamatok feltérképezésére, de az eredmények extrapolációja a humán patológiába nem teljesen egyértelmű. Ismert tény, hogy steril gyulladást indukáló akut ischaemiás folyamatok eredményeképpen a lépből nagyszámú, pro-és antiinflammatoricus hatással bíró sejt kerül a keringésbe, melyek az illető ischaemiás területbe vándorolva védik a szövetet az ischaemia kiterjedése ellen, vagy ellenkezőleg, elősegítik az elhalással végződő progressziót. A lép, mint in situ stem sejt raktár fontos szerepet tölt be a gyulladásos folyamatok modulálásában. Ezen stem sejtek képesek a steril gyulladásos folyamatokban proliferálni és monocyta-makrofágokká differenciálódni [4].

Az akut ischaemia során a lép szintjén szerkezeti változások jönnek létre, így tömege, valamint leukocyta tartalma csökken, és a monocyták száma az ischaemiás területen megnő. Ennek a folyamatnak a hátterében több mechanizmus áll: egyrészt az akut steril gyulladás és a szimpatikus stimulus kiváltják a léptok összehúzódását, elősegítve a gyulladásos elemeknek az eljutását a szisztémás keringésbe és az akut ischaemiás lézió területére [5]. Ugyanakkor a makrofágok által termelt interleukin 23 (IL-23), a T-limfociták által termelt IL-17, a reaktív oxigén gyökök (ROS) és az interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) mind súlyosbítják az ischaemia súlyosságát, növelve a lézió kiterjedését [5, 6, 7].

A steril gyulladás által okozott molekuláris mechanizmusok érvényesek az összes akut keringési zavar által okozott szöveti lézió esetében (AMI, bélinfarktus, stroke stb.), ezért a folyamatban szerepet játszó stem sejtek beültetése és aktiválása új kezelési stratégiák kialakítását eredményezhetik az immunmoduláló terápia mellett [5].

Állatmodelleken beigazolódott, hogy az ischaemia által kiváltott szimpatikus idegrendszeri stimuláció, valamint az akut ischaemia károsította sejtekből felszabaduló mediátorok hatására a lép gyulladásos sejtjei az ischaemiát szenvedett myocardium területére vándorolnak. Az érintett szövet sorsát az akut fázisban a granulocyták mellett a proinflammatoricus (M1) és az antiinflammatoricus (M2) makrofágok aránya befolyásolja, a két altípus arányától függően az elhalás kiterjedése progrediálhat vagy stagnál, később visszafejlődve kisebb, kötőszövetesen átalakult területté [8, 9, 10, 11].

Viszont a kutatások eredményeinek jelentős része csupán a kísérleti állatmodellekre érvényes. A humán lépben bekövetkező komplex változások a betegség hirtelen kialakulása és lefolyása miatt nehezen követhetők, így a klinikai valamint a preklinikai kutatás eredményei is korlátozottak.

Jelen kutatásunk a post-mortem humán lépre fókuszált. Célunk egy olyan szöveti adatbázis létrehozása, amely biztosítja a lép szerkezetének és a sejtjes komponensei közötti arány változásának a tanulmányozását a steril gyulladást kiváltó akut myocardialis infarctus esetén.

## Anyag és módszer

A Maros Megyei Sürgősségi Kórház 2015-2019 boncolási anyagából származó, kórszövetetani vizsgálattal igazolt akut myocardialis infarctusban elhunyt 106 páciens személyi, klinikai adatait, az érintett két szerv (szív és lép) tömegét, valamint szöveti szerkezetét vizsgáltuk.

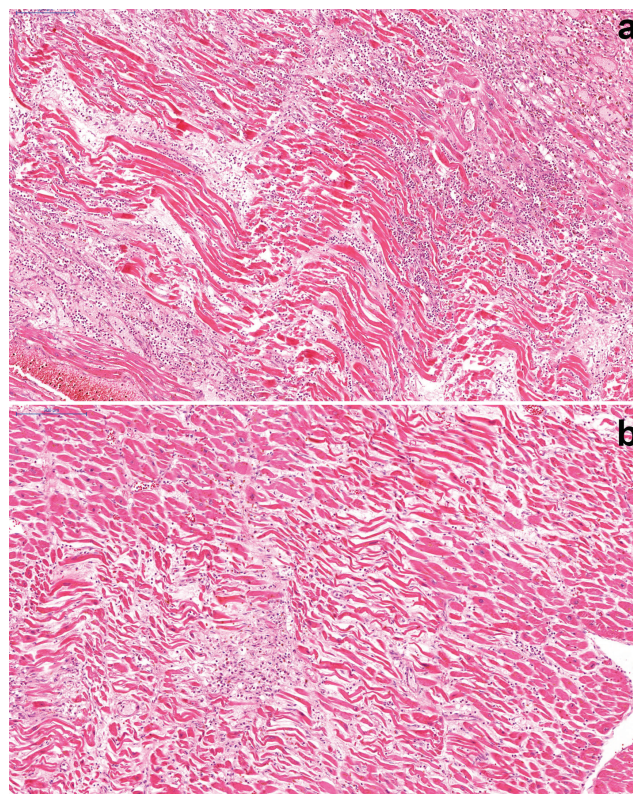
A studiumból kizártuk azokat a pácienseket, akiknek a klinikai diagnózisai között egyéb szisztémás gyulladással járó betegségek (stroke, bélinfarktus, akut pancreatitis, disseminált intravasculáris coagulopathia, malignus daganat stb.) és szisztémás fertőzőes betegségek (sepsis, gennyes, gangrénás, vérzéses gyulladások) szerepeltek.

A szív és lép tömegének az értékelése a boncjegyzőkönyv adataira támaszkodott (a szervek mért súlya), változását az irodalmi adatokból merített kornak és nemnek megfelelő normál súlyhoz viszonyítottuk [12].

Az infarctus korának a meghatározása az érintett szívizomszövet morfológiai jellegzetességeinek elemzése

alapján történt. Az elváltozásokat ennek értelmében egy hétnél korábbi (1a. ábra) és egy hétnél későbbi laesiókra (1b. ábra) osztottuk. A lép tömegének a változását az infarctus korának függvényében értékeltük. A kórlapok és a boncjegyzőkönyvek egybehangzó diagnózisai esetén a magas vérnyomást és a diabetes mellitust rizikótényezőként tekintettük, melyekhez az atherosclerosis súlyossági fokát is hozzárendeltük. A talált értékeket a nem és az életkor függvényében elemeztük.

A következő lépésben digitális képelemző programmal (Image J) [13] meghatároztuk az érintett szívizomszövet ischaemiás koefficiensét (IKO = az ép és az elhalt szívizomrostok felületének a hányadosa) bázikus fukszin-pikrinsavval (Lie féle) festett metszeteken 5X objektívvel rögzített és TIFF formátumba lementett szövetmintákon, melyet a fehér pulpa folliculusai átmérőjének valamint a marginális zóna (MZ) szélességének számszerűsítése követett. Az eredmények statisztikai értékelését az egymintás t- pró-



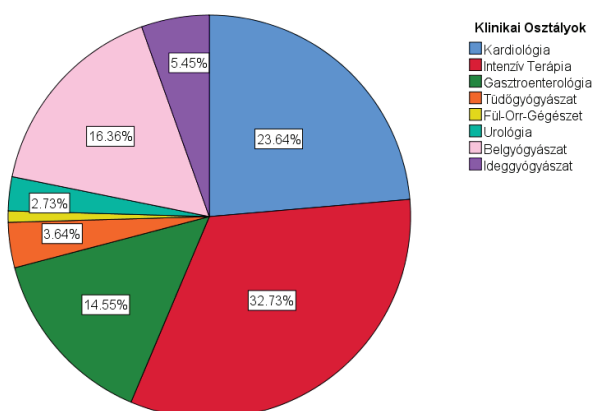
**1. ábra.** Az infarctus korának a meghatározása az érintett szívizomszövet morfológiai jellegzetességeire támaszkodva (hematoxilin-eozin festés): 2-3 napos infarctus coagulációs necrosissal, hullámos lefutású rostokkal valamint masszív granulocytás beszűrődéssel (a). A 7 nap után a makrofágok eltávolítják az elhalt rostok egy részét, a stromában megjelennek a mononukleáris sejtek (b).

bával, páros t-próbával valamint a Pearson-féle korrelációs teszttel végeztük a SPSS Statistics 2019 v26 program segítségével.

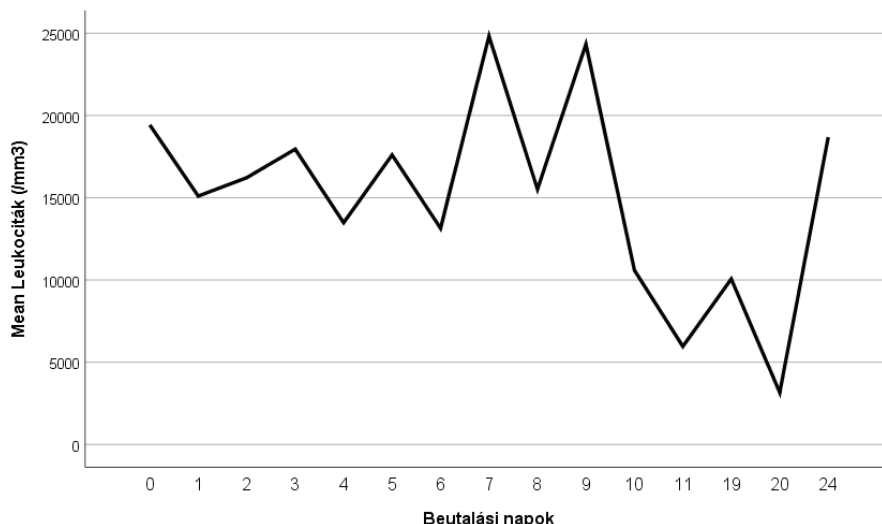
## Eredmények

A betegek személyi adatainak, a kórtörténettel kapcsolatos adatoknak és az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek az értékelése a boncolási kérelmek és a kórlapok adataira támaszkodott. A különböző sebészeti és belgyógyászati klinikai osztályokon AMI miatt elhalálozott

páciensek átlagéletkora  $71,53 \text{ év} \pm 11,87$ , amely a férfiak esetében magasabb volt mint a nőknél (73 vs. 68,06 év). Az infarctus főleg a 60-80 év közötti korosztályt érintette, melyben a nemek szerinti eloszlás szignifikáns különbséget mutatott a férfi nem (70,3%) javára ( $p=0,000009$ ). 5,6-szor több nő esett át AMI-on 55 év felett, mint 55 év alatt (55 év felett 84,8% – 55 év alatt 15,2%,  $p=0,023$ ), ugyanakkor a férfiak esetén ez az arány 8,75 (55 év felett 89,7% – 55 év alatt 10,3%,  $p=0,004$ ). A fatális következményekkel járó AMI előfordulásának klinikai osztályok szerinti eloszlása nagy variációt mutat, az élvonalban a kardiológia és az intenzív terápia állnak (2. ábra).



**2. ábra.** A fatális következményekkel járó AMI előfordulásának klinikai osztályok szerinti megoszlása: az intenzív terápia mellett különböző belgyógyászati szakosztályok sorakoznak fel.



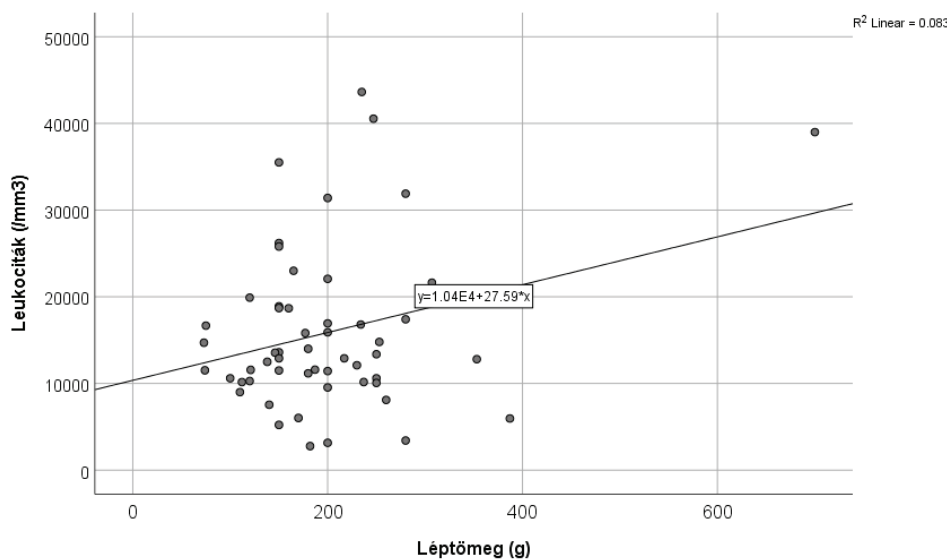
**3. ábra.** A leukocita szám változása a beutalás periódusa alatt: az első hét végén és a második hét elején (6-9 nap) történő növekedést a harmadik hét végére bekövetkező normalizálódás követi.

A különböző klinikai osztályokon elhalálozott páciensek beutalási ideje átlag  $2 \pm 5,799$  nap volt. A populációnk 30%-a már az első 24 órában elhalálozott, míg a maximális beutalási periódus 33 napra nyúlt. Szignifikánsan ( $p=0,000067$ ) több beteg halálozott el az első beutalási héten, mint egy hét után (86,5% vs. 13,5%). Az AMI rizikótényezőit elemezve azt találtuk, hogy a populációnk 30%-a magas vérnyomásban, 17,19%-a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedett. Az AMI tekintetében a klinikai diagnózisok és a patológiai diagnózisok egybehangzósága 65,77%-ot mutatott (73 eset), 38 esetben a szívizom szövettani elemzése igazolta a halált okozó akut ischaemiás laesiót.

A beteganyag leukocita számának átlaga  $15,8 \times 10^3 / \text{mm}^3 \pm 9,2 \times 10^3$  (maximális érték  $43,6 \times 10^3 / \text{mm}^3$ , a minimális érték  $2,7 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ). A leukociták száma a beutalás periódusa alatt mindvégig magasabbnak mutatkozott a laboratóriumi normál referenciaértékhez viszonyítva ( $3,6-10 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ), változásának dinamikáját a 3. ábra szemlélteti: magas szint az első hét végén és a második hét elején (6-9 nap) tovább növekedett, majd a harmadik hét végére fokozatosan lecsökkent a normál intervallumig, majd ez az átmeneti csökkenés egy újabb meredek növekedéssel végződött.

### A szív és a lép morfológiai elemzése:

A vizsgált populáció átlag szívtömege  $505,49 \pm 120,53$  g. A kórlap adatai alapján a páciensek 30,63%-nak a kórelőzményében régi myocardialis infarctus is szerepelt. Ez az érték a komorbiditásokkal (dilatatív cardiomyopathia



**4.ábra.** A fehérvérsejtszám és a léptömeg változás közötti pozitív korreláció szemléltetése

5,55%, bal kamra hypertrophia 55,85%, myocardiosclerosis 45,95%) rendelkező páciensek esetében 81%-ra emelkedett. A coronariasclerosishoz az esetek 68,22%-ban az aorta III/C stádiumba sorolható kiterjedt sclerosisa társult, szignifikánsan ( $p=0,001$ ) meghaladva a többi alacsonyabb stádium társulását.

Az IKO az összes esetre számolva elérte a 21,46%-t. Ugyanakkor az AMI korához rendelve ez a koefficiens az egy hétnél fiatalabb AMI-k esetében 21,28%, illetve az egy hétnél idősebb AMI-k esetén 23,04% volt.

A páciensek léptömegének átlaga nem haladta meg a 200 g-ot ( $189,61 \pm 91,881$  g), amely nemekre leosztva a következő értékeket mutatta: a férfiak esetében  $202,15 \pm 100,681$  g, nők esetében  $159,97 \pm 57,779$  g. Megfigyeltük, hogy a léptömeg és leukocita szám változása között pozitív korreláció található ( $r=0,289$ ,  $p=0,03$ ) (4. ábra). Ha az AMI korához (egy hétnél fiatalabb és egy hétnél idősebb infarctusok) rendeltük a léptömegeket, nem találtunk szignifikáns tömegbeli különbséget a két csoport között.

Összehasonlítva az egészséges és az AMI által aktivált humán lépek hisztológiai és morfológiai vizsgálatának eredményeit, szignifikáns különbségeket találtunk a mar-

ginális zónák (MZ) szélessége között, viszont nem találtunk szignifikáns különbséget a fehérállomány folliculusainak maximális átmérője és a MZ arányok között (1. táblázat).

Az AMI által aktivált lépszövet szerkezete megőrzött, de az egészséges léphez viszonyítva a kiszélesedett és szabálytalan folliculusok összeolvadási tendenciát mutatnak, a csíracentrumok

elmosódottak, és a MZ enyhén kiszélesedett, beleolvad a vérbő vörös pulpába (5. ábra).

## Megbeszélés

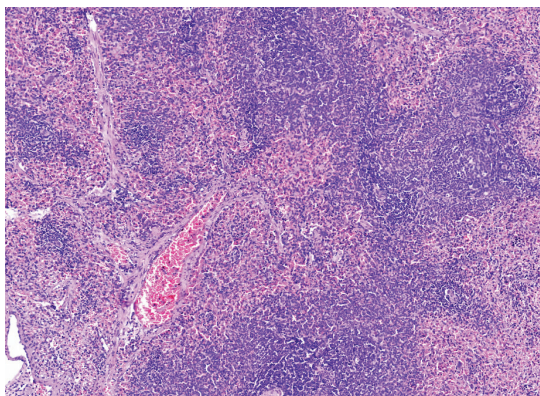
Az AMI bármely életkorban előfordulhat, de a rizikófaktorok halmozódásával valamint a kor előrehaladtával a bekövetkezésének kockázata nő. Kazuisztikánkban a kockázat a férfiak esetén kétszer magasabb, de a nemek közötti különbség a kor előrehaladtával csökken az ugyanazon rizikófaktorok halmozódásának következtében.

Epidemiológiai adatokkal egybehangzó eredményeink [14] nem hoznak új információt a kor és nem tekintetében [15] [16]. Mind a férfiaknál, mind a nőknél a hypertonia és a diabetes mellitus volt az AMI legjelentősebb rizikófaktorok.

A páciensek 30%-a az első 24 órában hunyt el, illetve az elhalálozás szignifikánsan magasabb volt az első beutalási héten, mint később. Az epidemiológiai adatok igazolják, hogy a halálozás csökkenése ellenére az AMI-t követő első hónap magas kockázatot jelent [2].

**1. táblázat:** Digitális morfometriával (Image J) tanulmányozott lépszervezet eredményei

|                             | Egészséges lép           | Aktivált lép             | P érték    |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| MZ szélessége               | 144,8 $\mu$ m            | 193 (154-197) $\mu$ m    | $p < 0,05$ |
| Folliculus maximális átmérő | 1376 (1248-1468) $\mu$ m | 1525 (1117-1625) $\mu$ m | $p > 0,05$ |
| Folliculus/MZ arány         | 8,35 $\mu$ m             | 8,88 $\mu$ m             | $p > 0,05$ |



**5. ábra.** Az AMI során aktivált lép szerkezeti módosulásai: kiszélesedett és összeolvadási tendenciát mutató szabálytalan folliculusok elmosódott csíracentrumokkal és a vérbő vörös pulpába olvadó marginális zónával (hematoxilin-eozin festés, 4X nagyítás)

Az infarctus kiterjedése és a morfológiai elváltozásainak időbeni alakulása az AMI egyik fő prognosztikus faktora, melynek súlyosságát az IKO (az ép és az elhalt szívizomrostok felületének a hányadosa) megbízhatóan jellemzi. A munkánk eredetisége, hogy az alkalmazott festési eljárással (mely megkülönbözteti az irreverzibilisen károsodott izomrostokat a „kábul” izomrostoktól) nemcsak az érintett szívizom morfológiáját, hanem a sérült szövet funkcionalitását is sikerült jellemezni, bizonyítva, hogy a morfológiailag megváltozott területen ezt a koefficienszt az időtényező befolyásolja.

Az izomrost elhalásra a szervezet steril gyulladásos válaszreakcióval felel, ami leukocytosist eredményez, számos, egyéb gyulladásos marker megjelenésével párhuzamosan, melyek együttesen tükrözik a myocardium gyulladásos státusát [17]. A sérült myocardiumba vándorló leukocytá infiltráció az 1-3 napon a legkifejezettebb, de folytonosan növekedik az AMI utáni 7. napig, majd a 14. napig fokozatosan csökken [18, 19]. A leukocyták beáramlása és aggregációja elzárhatja a kis ereket, és megakadályozhatja a valódi reperfusio kialakulását, ugyanakkor a belőlük felszabaduló protázok és elasztázok további sejtpusztulást okoznak. Ennélfogva a leukocytosis az infarctus kimenetelének fontos prediktív tényezője [20]. A vizsgált esetekben, függetlenül az infarctus korától a leukocytá szám jelentős emelkedést mutatott. Az infarctus korának emelkedésével járó csökkenést a 21. nap után bekövetkező emelkedésre objektív magyarázatot nem találtunk, de nem zárható ki, hogy a két hetet túlélő páciensek esetében ez a jelenség az infarctus progressziójának tulajdonítható.

A lépnek az infarctus progressziójában betöltött szerepét bizonyítja, hogy a splenectomizált, illetve makrofág depléciós állatmodellekben megfigyelték, hogy az ischaemiás terület kiterjedése progresszíven megnagyobbodott, kevesebb sejt infiltráció volt jelen az elhalt szívizomrostok között, illetve sérült a reparatív kötőszövet képződés [21]. A lép tömegének és szerkezetének, valamint sejtösszetevőinek dinamikus változását akut ischaemia során experimentálisan indukált tranziens *arteria cerebri media* okklúziót (tMCAO) követően egy előző tanulmányunkban már vizsgáltuk és bizonyítottuk, hogy a kísérletes stroke-ot követően a lép térfogata csökken [22].

Ezt a csökkenést a jelen tanulmányunk során bizonyítani nem tudtuk, mivel a lép *post mortem* vizsgálata nem tette lehetővé a lép dinamikus tömegváltozásának a jellemzését, ellenben a léptömeg és leukocytá szám dinamikája közti pozitív korreláció alátámasztja a lép összehúzódásának a szerepét a gyulladásos infiltrátum megjelenésében a sérülés helyén. Az AMI korához (egy hétnél fiatalabb és egy hétnél idősebb infarctusok) viszonyított szignifikáns léptömeg-változás hiánya a humán léptok szerkezetével magyarázható, melynek értelmében a humán lép vastag tokjában sok a simaizom sejt, könnyen reagálva minden szimpatikus ingerre [23].

Ennek a limitáló tényezőnek a kiküszöbölésére morfolometriai mérésekkel próbáltuk igazolni a lép szerkezetében bekövetkező finom változásokat, amelyek a sejtedepláció és a gyulladásos elemek aktiválásának a következményei.

A lépben bekövetkező sejt depláció a lép strukturális elváltozásait vonja maga után, amelyet az irodalmi adatok egybehangzóan jellemeznek [24]. Ezek a morfológiai elváltozások a vizsgált szövettani metszeteken nyilvánvalóak, de nem nyújtanak információt a sejtek eloszlása tekintetében. Ennek érdekében vizsgáltuk a folliculus szerkezetében bekövetkező változásokat a marginális zónára (MZ) fókuszálva, melynek szélessége szignifikáns csökkenést mutatott a kontroll csoporthoz viszonyítva. A folliculusok átmérője és a MZ közötti arány hasonló értéke az ischaemia indukált és normál lépben azt bizonyítja, hogy a folliculus expanziója ischaemia során MZ rovására a gyulladást követő immunszuppresszió eredményeként történik.

Az akut ischaemia során a léppel egyidejűleg az összes haematopoeticus szervünk aktiválódik. A csontvelő aktiváció jelentős mértékben hozzájárul a periférián megjelenő leukocytákhoz és a különböző sejt elemek megoszlásához és annak módosulásához, protektív vagy destruktív hatásuk kifejtéséhez [25, 26].

## Következtetések

Az irodalomban a lép akut ischaemiát követő tömeg-, illetve szerkezeti változásai humán egyedekben kevésbé dokumentált a folyamat követésével társuló nehézségek miatt. Ez a kiküszöbölhetetlen limitáló tényező (a léptömegek ismeretének a hiánya az AMI kialakulása előtt) a mi eredményeink értelmezését is megnehezítette. Ellenben az ischaemiás szívizom és a hozzárendelt lép szövettani és morfológiai vizsgálatának eredményei egybehangzóan igazolják, hogy a létrehozott szöveti adatbázis a lép ischaemia-indukált szerkezetének, valamint sejtes komponensei közötti arány megváltozásának komplex feltérképezésére alkalmas, melynek befolyásolása terápiás célpontként szolgálhat.

## Rövidítések jegyzéke

AMI = acut myocardialis infarctus

IL-23 = interleukin-23

IL-17 = interleukin-17

IL-6 = interleukin-6

IL-1 $\beta$  = interleukin-1 $\beta$

TNF- $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

ROS = reaktív oxigén gyökök

IFN- $\gamma$  = interferon-  $\gamma$

IKO = Ischaemiás koefficiens

tMCAO = tranzienst arteria cerebri media okklúzió

Ang II = angiotensin II

## Irodalom

- Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2015; 388 (10053): 1545–1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6
- Bordejevic DA, Florina C, Mornos C, Olariu I, Petrescu L, Tomescu MC, Citu I, Mavrea A, Pescariu S. Prognostic impact of blood pressure and heart rate at admission on in-hospital mortality after primary percutaneous intervention for acute myocardial infarction with ST-segment elevation in western Romania. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13: 1061–1068. doi: 10.2147/TCRM.S141312
- Becker D., Merkely B. [Current therapy of the acute coronary syndrome – 2016]. *Orv. Hetil*. 2016; 157(38), 1500–1506.
- Coppin E, Florentin J, Vasamsetti SB, Arunkumar A, Sembrat J, Rojas M, Dutta P. Splenic hematopoietic stem cells display a pre-activated phenotype. *Immunol Cell Biol*. 2018; 96(7): 772–784. doi: 10.1111/imcb.12035.
- Wang Z, He D, Zeng YY, Zhu L, Yang C, Lu YJ, Huang JQ, Cheng XY, Huang XH, Tan XJ. The spleen may be an important target of stem cell therapy for stroke. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):20. doi: 10.1186/s12974-019-1400-0.
- Vahidy FS, Parsha KN, Rahbar MH, Lee M, Bui T-T, Nguyen C, Savitz SI. Acute splenic responses in patients with ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 36(6), 1012–1021. doi:10.1177/0271678x15607880
- Kim E, Yang J, Beltran CD, Cho S. Role of Spleen-Derived Monocytes/Macrophages in Acute Ischemic Brain Injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014; 34(8), 1411–1419. doi:10.1038/jcbfm.2014.101
- Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, Wildgruber M, Cortez-Retamozo V, Panizzi P, Figueiredo JL, Kohler RH, Chudnovskiy A, Waterman P, Aikawa E, Mempel TR, Libby P, Weissleder R, Pittet MJ. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science*. 2009;325:612–616. doi: 10.1126/science.1175202.
- Zouggari Y, Ait-Oufella H, Bonnin P, et al. B lymphocytes trigger monocyte mobilization and impair heart function after acute myocardial infarction. *Nat Med*. 2013;19:1273–1280. doi: 10.1038/nm.3284.
- Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction. *Circ Res*. 2016; 119(1), 91–112. doi:10.1161/circresaha.116.303577
- Frangogiannis NG. Cell biological mechanisms in regulation of the post-infarction inflammatory response. *Cur Opin Physiol*. 2018; 7–13. doi:10.1016/j.cophys.2017.09.001
- Sprogøe-Jakobsen S, Sprogøe-Jakobsen U. The weight of the normal spleen. *Forensic Sci Int*. 1997;88(3):215–23.
- Ferreira T, Rasband W. Image J User Guide. Image Processing and Analysis in Java. National Institutes of Health. 2012. <http://rsb.info.nih.gov/ij>.
- Sejrup JK, Morelli VM, Løchen M-L, Njølstad I, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Braekkan SK. Myocardial infarction, prothrombotic genotypes, and venous thrombosis risk: The Tromsø Study. *Res Prac Thromb Haemost*. 2020; 4(2), 247–254. doi:10.1002/rth2.12306
- Jortveit J, Govatsmark RE, Langørgen J, Hole T, Mannsverk J, Olsen S, Risøe C, Halvorsen S. Gender differences in the assessment and treatment of myocardial infarction. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2016;136(14-15):1215–22. doi: 10.4045/tidsskr.16.0224.
- Pedersen LR, Frestad D, Michelsen MM, Mygind ND, Rasmussen H, Suhrs HE, Prescott E. Risk Factors for Myocardial Infarction in Women and Men: A Review of the Current Literature. *Curr Pharm Des*. 2016;22(25):3835–52.
- Liang Y, Chen H, Wang P. Correlation of Leukocyte and Coronary Lesion Severity of Acute Myocardial Infarction. *Angiology*. 2018; 69(7), 591–599. doi:10.1177/0003319717740782
- Yuan D, Tie J, Xu Z, Liu G, Ge X, Wang Z, Zhou X. Dynamic Profile of CD4+ T-Cell-Associated Cytokines/Chemokines following Murine Myocardial Infarction/Reperfusion. *Mediators of Inflamm*. 2019; 2019:9483647. doi:10.1155/2019/9483647

19. Avci E, Kiris T, Çelik A, Variş E, Esin FK, Köprülü D, Kadi H. Prognostic value of rising mean platelet volume during hospitalization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):226. doi: 10.1186/s12872-018-0970-6.
20. Fang L, Moore XL, Dart MA, Wang LM. Systemic Inflammatory Response Following Acute Myocardial Infarction. *J Geriatr Cardiol.* 2015;12(3): 305-12. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.020.
21. Van Amerongen MJ, Harmsen MC, van Rooijen N, Petersen AH, van Luyn MJ. Macrophage depletion impairs wound healing and increases left ventricular remodeling after myocardial injury in mice. *Am J Pathol.* 2007; 170(3):818-29. doi:10.2353/ajpath.2007.060547
22. Horváth E, Orădan A., Chiriac L., Dobreanu M., Nagy EE., Voidăzan S., Berei R., Muntean DL., Huțanu A. Fish-oil Preconditioning Up-regulates Expression of Splenic Arg1 Positive M2 Type Macrophages and the Arg1/Inos2 Ratio After Experimental Induced Transient Cerebral Ischemia. *Farmacia*, 2019; 67(5): 820-829.
23. O'Malley DP, George TI, Orazi A, Abbondanzo SL. Benign and Reactive Conditions of Lymph Node and Spleen (Atlas of Nontumor Pathology). *Amer Registry of Pathology.* 1 edition. 2009; 10-15, 75-93.
24. Prabhu SD. The Cardiosplenic Axis is Essential for the Pathogenesis of Ischemic Heart Failure. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2018; 129:202-214.
25. Courties G, Herisson F, Sager HB, Ye Y, Wei Y, Sun Y, Severe N, Dutta P, Scharff J, Scadden DT, Weissleder R, Swirski FK, Moskowitz MA, Nahrendorf M. Ischemic Stroke Activates Hematopoietic Bone Marrow Stem Cells. *Circ Res.* 2015; 116(3): 407–417. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305207.
26. Horváth E, Huțanu A, Orădan A, Chiriac L, Muntean DL, Nagy EE, Dobreanu M. N-3 polyunsaturated fatty acids induce granulopoiesis and early monocyte polarization in the bone marrow of a tMCAO rat model. N-3 polyunsaturated fatty acids induce granulopoiesis and early monocyte polarization in the bone marrow of a tMCAO rat model. *Revista Română de Medicină de Laborator (Romanian Journal of Laboratory Medicine).* 2019; 27(1): 1841-6624. doi.10.2478/rrlm-2019-0004.wwwww