

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



**Biologický význam změn cévní stěny a aterosklerotického plátu pro rozvoj
aterosklerotického postižení věnčitých tepen**

**The biological significance of changes in the vascular wall and atherosclerotic plaque for
the development of atherosclerotic disease of the coronary arteries**

Martin Horváth

Praha 2022

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Fyziologie a patofyziologie člověka.

Školitel: doc. MUDr. Petr Hájek, Ph.D.,
Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady Fyziologie a patofyziologie člověka dne v odhod.

Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:

prof. MUDr. Otomar Kittnar, MBA, CSc.,
Fyziologický ústav 1. LF UK, Albertov 5

Děkan fakulty: prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.“

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MZČR-DRO, a Fakultní nemocnice Motol 00064203.

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (tel. 224 435 836).

Obsah

Abstrakt	4
Abstract	5
1 ÚVOD	6
2 HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE	8
4 METODIKA	9
4 VÝSLEDKY	12
5 DISKUSE	19
6 ZÁVĚR	25
7 SOUHRN	26
8 SUMMARY	27
9 LITERATURA	28
10 SEZNAM PUBLIKACÍ A PREZENTOVANÝCH ABSTRAKTŮ	33

Biologický význam změn cévní stěny a aterosklerotického plátu pro rozvoj aterosklerotického postižení věčičtých tepen

Abstrakt

Včasná identifikace vulnerabilních aterosklerotických plátů (VP) by mohla napomoci v primární prevenci akutních komplikací aterosklerózy a tedy výrazné redukci morbidity a mortality. Disertační práce se zabývala možnostmi in vivo detekce VP pomocí biomarkerů a zobrazovacích metod. V první části práce jsme se soustředili na detekci mikroRNA (miR), které jsme určovali pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce ve vzorcích periferní žilní krve pacientů ve velmi časně fázi infarktu myokardu s elevací ST segmentů (STEMI). Výsledky vedly k identifikaci dvou miR (miR-331 a miR-151-3p), které byly deregulovány u STEMI a mohly by být biomarkery VP. V další části výzkumu jsme zkoumali složení aterosklerotických plátů pomocí intravaskulárního ultrazvuku a blízké infračervené spektroskopie (IVUS a NIRS). Potvrdili jsme možnost bezpečné detekce NIRS dat v karotických tepnách. Analyzovali jsme složení karotického plátu v závislosti na rozložení endoteliálního smykového tření (ESS). Vycházeli jsme z faktu, že k destabilizaci a následné ruptuře aterosklerotických plátů dochází typicky v jejich proximální části, kde zrychlený průtok krve způsobuje vysoké ESS. Nejvíce lipidů bylo pozorováno bezprostředně před maximem stenózy a NIRS detekované lipidové jádro se ve shodě s naší hypotézou vyskytovalo častěji v proximální části plátu.

The biological significance of changes in the vascular wall and atherosclerotic plaque for the development of atherosclerotic disease of the coronary arteries

Abstract

Early identification of vulnerable atherosclerotic plaques (VP) could help in the primary prevention of acute complications of atherosclerosis and may thus lead to a significant reduction in overall morbidity and mortality. We studied the possibilities of in vivo detection of VP using biomarkers and intravascular imaging methods. In the first part, we focused on the detection of microRNAs (miR), which we determined using quantitative polymerase chain reaction in peripheral venous blood samples of patients in the very early phase of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). The results led to the identification of two miRs (miR-331 and miR-151-3p) that were deregulated in STEMI and could be biomarkers of VP. In the next part of the research, we investigated the composition of atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound and near-infrared spectroscopy (IVUS and NIRS). We confirmed the safety and feasibility of NIRS data collection in carotid arteries. We analysed carotid plaque composition as a function of endothelial shear stress (ESS) distribution. Our hypothesis was based on the fact that destabilization and subsequent rupture of atherosclerotic plaques typically occurs in their proximal part, where accelerated blood flow causes high ESS. The most lipids were observed immediately before the maximum of the stenosis, and the NIRS-detected lipid core occurred more often in the proximal part of the plaque, in agreement with our hypothesis.

1 ÚVOD

Akutní komplikace aterosklerózy na podkladě ruptury aterosklerotického plátu jsou hlavní příčinou morbidit a mortality na celém světě (Roth et al. 2017; Virmani et al. 2006). Rozvoj moderních metod vede k mnohem detailnějšímu pochopení patofyziologie aterosklerózy na patologicko-anatomické, buněčné, ale i molekulárně biologické úrovni (Horváth et al., 2014). Tyto poznatky jsou důležité v primární i sekundární prevenci.

Termín vulnerabilní aterosklerotický plát (VP) označuje lézi, která s vysokou pravděpodobností způsobí akutní koronární syndrom (AKS) (Goldstein et al., 2011; Muller et al., 1989). Mezi obrazy nejčastěji nalezené v terénu akutní koronární trombózy patří kalcifikovaný nodulus, eroze plátu a zejména TCFA (Virmani et al., 2006). První dvě postižení jsou relativně vzácné (Virmani et al., 2000). Nejčastější příčinou AKS je ruptura TCFA, který se vyznačuje objemným nekrotickým jádrem bohatým na lipidy, výraznou zánětlivou infiltrací a tenkou fibrózní čepičkou o šířce $< 65 \mu\text{m}$ (Virmani et al., 2006). Pro TCFA je typická excentrická remodelace, díky které i objemné aterosklerotické pláty nezpůsobují významné zúžení lumen a zůstávají klinicky němé (Pedrigo et al., 2014). Pozitivní prediktivní hodnota většiny diagnostických metod, které se soustředí pouze na anatomické charakteristiky TCFA je stále poměrně nízká (Stone et al., 2011). Pochopení patofyziologie ruptury TCFA by mohlo napomoci snížení incidence AKS (Horváth et al., 2014).

Pomyslným motorem v rozvoji aterosklerotického plátu je zánět, čehož využíváme při stanovování různých biomarkerů, které napomáhají v diagnostice aterosklerózy (např. hs-CRP, interleukiny, TNF- α , MCP-1) (Koenig a Khuseyinova, 2007; Tibaut et al., 2019). Nevýhodou těchto metod je nicméně jejich nízká specifita (Tibaut et al., 2019). V poslední době se tedy soustředíme na molekuly konkrétněji asociované s aterosklerotickým plátem. Mezi těmito jsou velmi slibné tzv.

mikroRNA (miR), které mají ideální vlastnosti jako biomarkery. Jsou tkáňově specifické, stabilní a jednoduše detekovatelné pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce (qPCR) (Leistner et al., 2016; Kaudewitz et al., 2015; Fichtlscherer et al., 2011). Hladiny některých specifických miR byly asociovány s aterosklerózou, resp. VP (Leistner et al., 2016; Kaudewitz et al., 2015; Fichtlscherer et al., 2011). Pilotní data z preklinického výzkumu naznačují, že by miR mohly být do budoucna využity i v rámci farmakoterapie (Ulrich et al., 2016). Nejlépe prozkoumanou vlastností VP je jejich patologicko-anatomické složení (Virmani et al., 2006). Z toho důvodů byla pro detailnější zobrazení aterosklerotických plátů vyvinuta celá řada neinvazivních (CT koronarografie, sonografie karotid) a invazivních zobrazovacích metod (intravaskulární ultrazvuk-IVUS, virtuální histologie a optická koherentní tomografie), které jsou schopny do jisté míry predikovat přítomnost VP (Horváth et al., 2014; Motoyama et al., 2013; Calvert et al., 2011; Stone et al., 2011; Kato et al., 2012; Kubo et al., 2021). Blízká infračervená spektroskopie (NIRS) je schopna detekovat lipidové jádro, které je důležitým rysem VP (Fleg et al., 2012). V současné době je k dispozici hybridní katétr, který umožňuje současnou detekci NIRS i IVUS signálu. Získáme informaci o složení plátu pomocí NIRS a o jeho mikroanatomické struktuře pomocí IVUS. Metoda byla validována proti kadaverózním vzorkům a její provedení in vivo je bezpečné (Gardner et al., 2008; Waxman et al., 2009). V několika prospektivních studiích byla prokázána schopnost NIRS predikovat pláty, které během sledování způsobí koronární příhodu (Oemrawsingh et al., 2014; Erlinge et al., 2021). Výsledky NIRS jsou prezentovány jako tzv. „chemogram“. Nízká pravděpodobnost lipidů je znázorněna červeně, vysoká pravděpodobnost žlutě. (Caplan et al., 2006). Pro kvantifikaci lipidů bylo zavedeno několik parametrů. Lipid-core burden index (LCBI) je definován jako podíl žlutých pixelů na chemogramu vynásobený 1000. Maximal lipid core burden index per 4

mm ($\text{maxLCBI}_{4\text{mm}}$) popisuje oblast s nejvyšší přítomností lipidů (Gardner et al., 2008; Horváth et al., 2016; Horváth et al., 2014).

2 HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

2.1 Hypotéza 1 - Pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce je možné ve vzorcích periferní žilní krve detekovat plasmatické hladiny mikroRNA, které jsou deregulované u pacientů s rupturou vulnerabilního aterosklerotického plátu.

2.2 Hypotéza 2 - Lipidové jádro detekované pomocí blízké infračervené spektroskopie v karotické stenóze je známkou vulnerability aterosklerotického plátu. Lipidový signál se bude vyskytovat častěji v proximální části plátu kde, vlivem působení zvýšeného endoteliálního smykového tření, dochází k jeho destabilizaci.

2.3. Cíle práce

1. Identifikovat plasmatické miR ze vzorků periferní žilní krve pacientů se STEMI, které by mohly pomoci při diagnostice v časných stádiích STEMI a mohou tak být použity jako biomarkery nestabilního vulnerabilního aterosklerotického plátu.
2. Prokázat proveditelnost a bezpečnost NIRS-IVUS v detekci lipidového jádra ve stenóze arteria carotis interna.
3. Analyzovat složení karotického plátu a distribuci lipidového jádra pomocí NIRS-IVUS s ohledem na předpokládaný vliv ESS.
4. Korelovat data získaná z NIRS-IVUS vyšetření karotické stenózy s výskytem konvenčních kardiovaskulárních rizikových faktorů.

4 METODIKA

3.1 Experiment 1 - MikroRNA-331 a mikroRNA-151-3p jako biomarkery u pacientů s infarktem myokardu s elevací ST segmentů

3.1.1 Iničiální skrínigová fáze studie

Ve studii jsme určovali hladiny miR pomocí qPCR ve vzorcích periferní žilní krve v modelové situaci akutní ruptury TCFA. Cílem studie bylo určit dosud nepopsané biomarkery nestabilního VP. V úvodu studie byl proveden skrínig pomocí sondy TaqMan. Výsledkem byl seznam miR, které měly výrazně odlišnou expresi u pacientů se STEMI. Data jsme porovnali s literaturou a zvolili jsme 3 studijní miR a dále celkem 9 miR, které sloužily jako kontroly. Pět pozitivních kontrol mělo potvrdit správně provedenou metodiku v observační fázi studie. Dvě miR asociované s nekrózou myokardu sloužily jako kontroly včasnosti odběru. Jejich negativita měla potvrdit, že studijní miR jsou v krvi detekovány velmi časně a jejich původ by mohl být v samotném rupturovaném VP. Další dvě miR byly zvoleny na základě literárních dat jako biomarkery aktivace destiček, které měly potvrdit, že patofyziologickým podkladem STEMI u zařazených pacientů byl tzv. infarkt myokardu 1. typu.

3.1.2 Observační fáze studie

Do studie bylo zařazeno 60 pacientů, kteří podstoupili SKG na Kardiologické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol. Soubor pacientů se skládal ze tří shodně početných skupin pacientů. Pacienti ve studijní skupině splňovali definici STEMI podle doporučení Evropské kardiologické společnosti a měli koronarograficky potvrzenou trombotickou okluzi věnčité tepny (Ibanez et al. 2018; Thygesen et al., 2018). Vylučovací kritéria zahrnovala subakutní infarkt myokardu (více než 12h od začátku obtíží, Q kmity na EKG, nejasná doba trvání obtíží), aktivní zánětlivé, či onkologické onemocnění, anémii,

renální a jaterní selhání. Kontrolní skupiny zahrnovaly jednak 20 pacientů bez anginy pectoris, kteří podstoupili klinicky indikovanou SKG, jež neprokázala žádné aterosklerotické postižení věnčitých tepen (NCA). Druhou kontrolní skupinou bylo 20 pacientů se stabilní anginou pectoris a alespoň jednou angiograficky verifikovanou, významnou stenózou věnčité tepny (více než 50% stenóza)(SICHS). Sloužily k potvrzení, že jsou studijní biomarkery elevovány nejen v kontextu aterosklerózy jako takové, ale vyloženě v rámci AKS. Do obou kontrolních skupin nebyli zařazováni pacienti s aktivním zánětlivým, či onkologickým onemocněním, anémií, renálním (odhadovaná glomerulární filtrace nižší než 30 ml/min/1,73 m²), či jaterním selháním.

Pacientům se STEMI byly v době příjezdu do nemocnice odebrány vzorky periferní žilní krve do 9ml EDTA zkumavek. U kontrolních skupin byly stejné vzorky odebírány po určení diagnózy a vždy před provedením PCI. Následovala centrifugace vzorků za účelem oddělení plasmy, která byla pipetována do Eppendorfových zkumavek s objemem 500 µl a byla pro další zpracování hluboce zmrazena při -80°C.

Vzorky byly na suchém ledu transportovány do laboratoře. V případě vzorků pacientů se STEMI byla nejprve plasma ošetřena heparinázou podle protokolu publikovaného Li a kolegy (Li et al., 2016). Následovala izolace celkové RNA ze 100 µl vzorků plazmy pomocí komerčně dostupné soupravy miRNeasy Serum/Plasma kit (Qiagen, Hilden, Německo), která byla poté reverzně transkribována specifickými testy pomocí komerčně dostupné sady. Výslednou komplementární DNA (cDNA) jsme kvantifikovali pomocí qPCR s využitím specifických testů.

3.2 Experiment 2 - Blízká infračervená spektroskopie spojená s intravaskulárním ultrazvukem v karotických arteriích

V této studii jsme se pokusili ověřit bezpečnost a proveditelnost vyšetření pomocí NIRS-IVUS katétru v karotidách, které mají větší kalibr, než věnčité tepny kde byla metoda validována (Štěchovský et al., 2016). Studie byla koncipována jako prospektivní registr pacientů léčených pomocí karotického stentingu z důvodu významné symptomatické i asymptomatické stenózy karotidy. Bezpečnostními cíli byl výskyt periprocedurálních příhod: tj. trombózy na katétru, disekce, cévní mozkové příhody a úmrtí (Štěchovský et al., 2016). Vyřazovacími kritérii studie bylo těžké srdeční selhání, aktivní krvácení, intrakraniální krvácení, renální selhání, nález kritické stenózy karotidy, nebo pokud byla anatomie karotidy považována za vysoce rizikovou pro zobrazení pomocí speciálního katétru pro NIRS-IVUS (např. těžká tortuozita karotidy, aortální oblouk třetího typu) (Štěchovský et al., 2016). Karotický stenting byl proveden podle dříve popsánoho protokolu (Štěchovský et al., 2016). Pomocí IVUS a NIRS jsme hodnotili 40mm dlouhý úsek tepny z dat získaných při iniciálním zobrazení před provedením predilatace léze (Štěchovský et al., 2016). Pomocí IVUS jsme se snažili identifikovat kontury lumen a lamina elastica externa (EEM) a z nich odvozené plochy - tj. minimální plochu lumen (MLA) a plochu ohraničenou lamina elastica externa (EEM_{CSA}) (Štěchovský et al., 2016). Dále jsme určili referenční plochu lumen ($Lumen_{CSAref}$) (Štěchovský et al., 2016). Od těchto jsme poté odvodili všechny ostatní hodnoty – tj. plochu plátu ($EEM_{CSA} - MLA$), plaque burden ($(EEM_{CSA} - MLA) / EEM_{CSA}$), míru stenózy ($(Lumen_{CSAref} - MLA) / Lumen_{CSAref}$) (Štěchovský et al., 2016). Pomocí NIRS jsme hodnotili celkové LCBI v celé 40mm dlouhé oblasti, dále $mxLCBI_{4mm}$ a nakonec LCBI 4mm úseku v místě MLA ($LCBI_{mxMLA}$).

3.3. Experiment 3 - Analýza složení karotického plátu pomocí intravaskulární spektroskopie v závislosti na vlivu endoteliálního smykového tření

V této observační studii jsme použili data z výše uvedeného registru pacientů, kteří byli indikováni k CAS navigovanému pomocí NIRS-IVUS (Štěchovský et al., 2016).

Všechny zákroky podle shodného postupu jako v přechozí studii (Štěchovský et al., 2016). Nejprve byla angiograficky verifikována významnost karotické stenózy a byla zhodnocena angiografická vylučovací kritéria. Následně byla zavedena protekce proti embolizaci aterosklerotických hmot. Katétr pro NIRS IVUS byl zaváděn vždy 30 mm distálně od angiograficky verifikovaného maxima stenózy. Z této pozice byla provedena akvizice NIRS-IVUS dat pomocí 60mm dlouhého automatizovaného, retrográdního posunu katétru. Po zobrazení následoval samotný karotický stenting.

Získaná data byla analyzována off-line pomocí programu QIvus (Medis, Leiden, NL). Byla ověřena pozice maxima stenózy definovaná jako minimální plocha lumen (MLA). Z této pozice byla provedena analýza NIRS proximálně i distálně a v každém 2mm širokém úseku chemogramu byla určena hodnota LCBI. Analyzovaná céva byla poté pro další analýzu rozdělena na tři 20 mm dlouhé třetiny (proximální, střední a distální).

4 VÝSLEDKY

4.1 Experiment 1 - MikroRNA-331 a mikroRNA-151-3p jako biomarkery u pacientů s infarktem myokardu s elevací ST segment

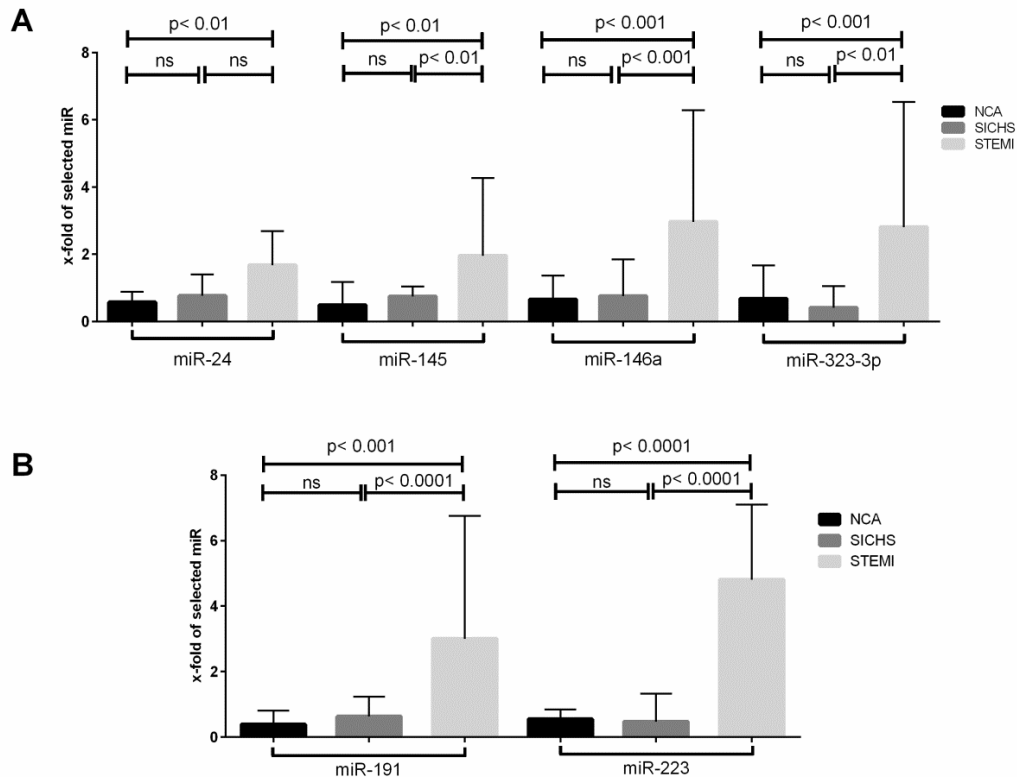
Do studie bylo zařazeno celkem 60 pacientů, kteří byli ve stejném poměru rozdělení mezi pacienty se STEMI (20 pacientů, 66,1±9,5 let, 85 % mužů) a dvě kontrolní skupiny pacientů s SICHS (20 pacientů, 65,2±12,5 let, 65 % mužů) a

NCA (20 pacientů, 56,5±12,9 let, 55 % mužů). Při odběru a vyhodnocení vzorků krve nebyly zaznamenány žádné komplikace. Nebyly pozorovány žádné komplikace diagnostické angiografie ani PCI. Odebrané vzorky byly úspěšně zpracovány a bylo z nich získáno dostatečné množství celkové RNA pro analýzu exprese miR.

Z pěti biomarkerů AKS, které byly do studie vybrány jako pozitivní kontroly, byly hladiny čtyř (miR-146a, miR-145, miR-24 a miR-323p) statisticky signifikantně zvýšené ve skupině pacientů se STEMI. Jedinou výjimkou byla mezi touto čtveřicí miR-24, kde byla zaznamenána statisticky významně zvýšená hladina při srovnání s pacienty s NCA. Při srovnání s SICHS byl patrný nesignifikantní trend ke zvýšené expresi (obr. 1A).

Expresie biomarkerů aktivace krevních destiček (miR-191 a miR-223) byla podle očekávání zvýšená u pacientů se STEMI (obr. 1B).

Expresie biomarkerů nekrózy kardiomyocytů (miR-208 a miR-499) nebyla zvýšena u žádné ze skupin pacientů. Medián hladiny vysoce citlivého troponinu I (hsTnI) byl pod cut-off hodnotou pro odlišení infarktu myokardu (medián hsTnI u STEMI byl 107,6 ng/l). Medián doby od začátku bolesti na hrudi do odběru vzorku krve byl u STEMI 2,25 hodiny.

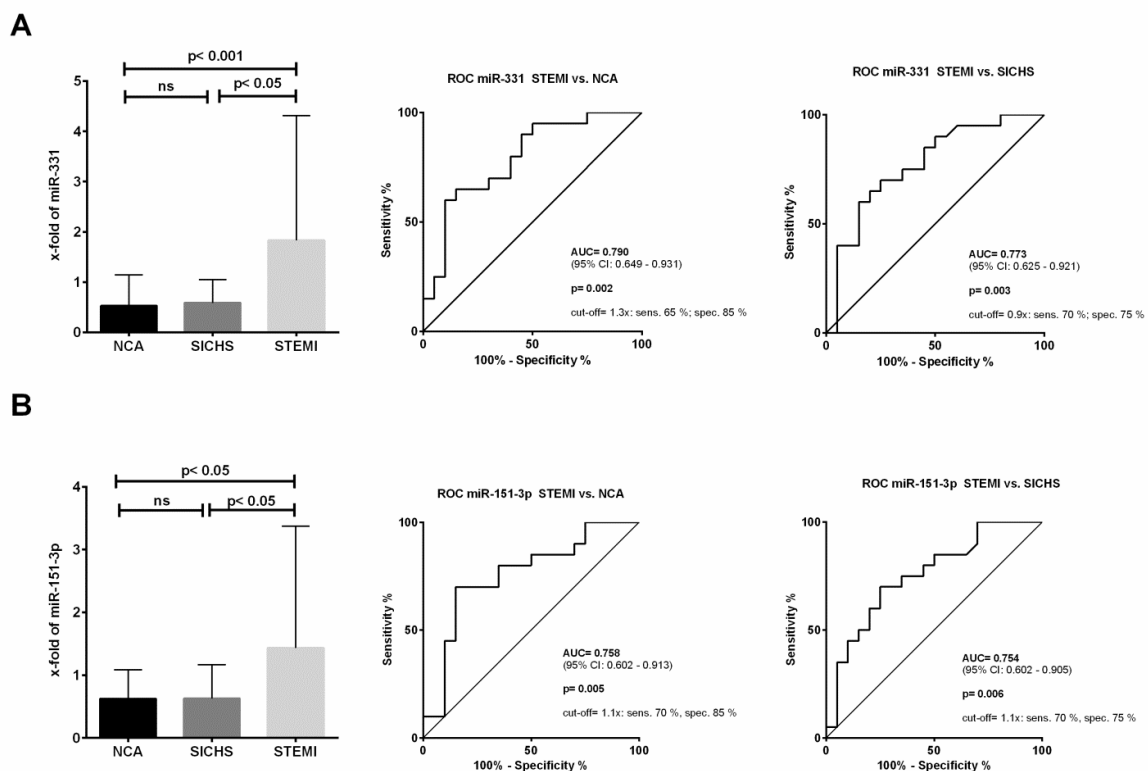


Obrázek 1. Expresse pozitivních kontrol potvrzujících správně provedenou metodiku (miR-146a, miR-145, miR-24 a miR-323p) byla významně zvýšena u pacientů se STEMI (panel A). Zvýšená exprese miR asociovaných s aktivací krevních destiček (miR-223 a miR-191) u STEMI potvrdila, že se jednalo o infarkty myokardu 1. typu na podkladě aterosklerózy (panel B). Biomarkery myokardiální nekrózy se neexprimovaly v žádné ze skupin a vzorky tedy byly odebírány dostatečně časně (převzato z Horváth et al., 2020).

Ze tří miR, které byly na základě výsledků skrínigové fáze studie vybrány jako potenciální biomarkery VP byly hladiny dvou (miR-331 a miR-151-3p) významně zvýšené u pacientů se STEMI. Třetí sledovaná miR-518d nebyla deregulována v žádné ze studijních skupin.

Expresse studijní miR-331 byla v periferní žilní krvi pacientů se STEMI statisticky významně zvýšená při srovnání s hladinami u obou kontrolních skupin [STEMI: 1,830 (0,775-4,313) vs. SICHS: 0,585 (0,243-1,050); $p < 0,05$; STEMI: 1,830 (0,775-4,313) vs. NCA: 0,525 (0,176-1,140); $p < 0,01$] (obr. 3). ROC analýza

ukázala, že by miR-331 mohla být potentním biomarkerem časně fáze STEMI a potažmo ruptury aterosklerotického plátu (STEMI vs. NCA: AUC = 0,790 [95% CI; 0,649-0,931], $p = 0,002$; STEMI vs. SICHS: AUC = 0,773 [95% CI; 0,625 - 0,921], $p = 0,003$) (obr. 2A). Plasmatické hladiny miR-151-3p byly zvýšené u pacientů se STEMI ve srovnání s oběma kontrolními skupinami [STEMI: 1,430 (0,770-3,370) vs. SICHS: 0,625 (0,223-1,163); $p < 0,05$; STEMI: 1,430 (0,770-3,370) vs. NCA: 0,620 (0,243-1,083); $p < 0,05$]. ROC analýza také potvrdila dobrou schopnost odlišit STEMI od kontrolních skupin (STEMI vs. NCA: AUC = 0,758 [95% CI; 0,602-0,931], $p = 0,005$; STEMI vs. SICHS: AUC = 0,754 [95% CI 0,602-0,905], $p = 0,006$) (obr. 2B).



Obrázek 2. Při analýze u všech šedesáti pacientů jsme pozorovali výraznou deregulaci miR-331 u pacientů se STEMI (panel A). ROC analýza potvrdila vhodnost miR-331 jako biomarkeru STEMI, a in extenso vulnerabilního aterosklerotického plátu, s dobrou senzitivitou a specificitou (panel A). Relativní exprese miR-151-3p byly rovněž významně zvýšené u pacientů se STEMI ve srovnání s kontrolními skupinami (panel B). I zde ROC analýza poskytla slibnou oblast pod křivkou (panel B) (převzato z Horváth et al., 2020).

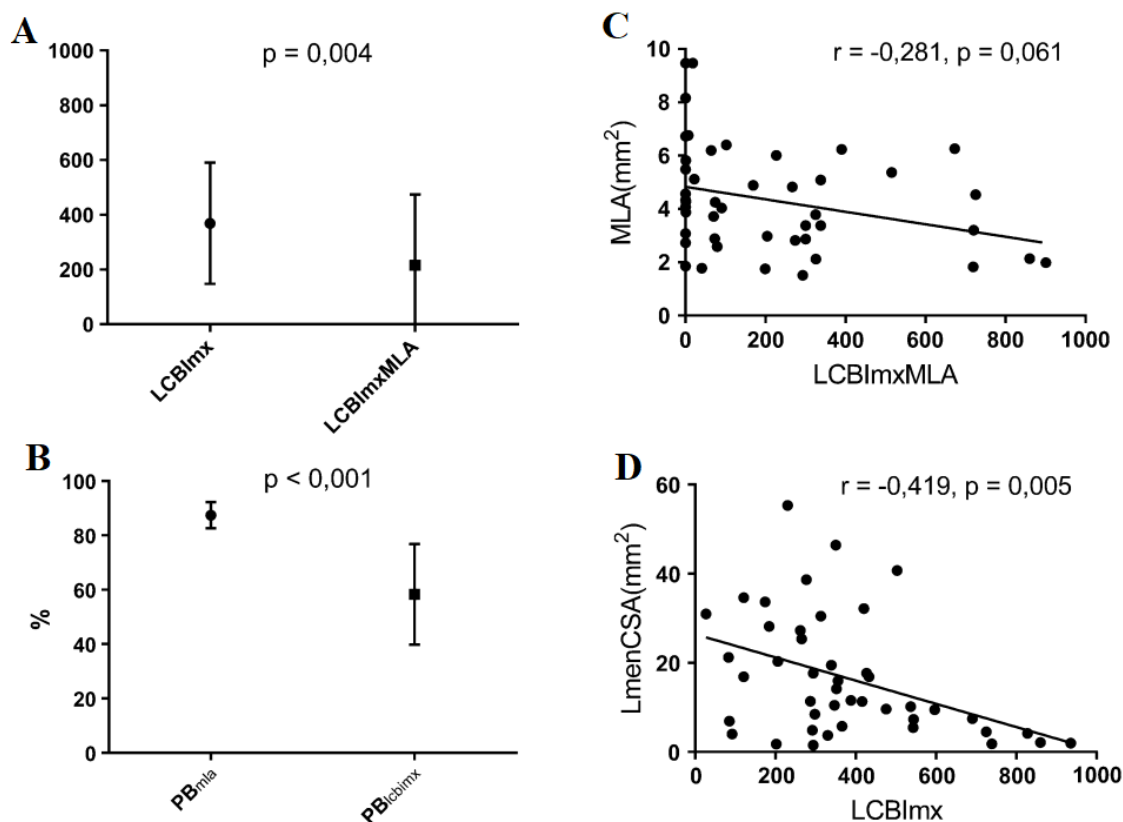
4.2 Experiment 2 - Blízká infračervená spektroskopie spojená s intravaskulárním ultrazvukem v karotických arteriích

[STEMI: 1,830 (0,775-4,313) vs. SICHS: 0,585 (0,243-1,050); $p < 0,05$; STEMI: 1,830 (0,775-4,313) vs. NCA: 0,525 (0,176-1,140); $p < 0,01$]

Do studie bylo zařazeno celkem 45 konsektivních pacientů, kteří podstoupili elektivní CAS (Štěchovský et al., 2016). Průměrný věk pacientů byl $66,2 \pm 7,5$ let, muži byli léčeni častěji (28 mužů - tj. 62%) (Štěchovský et al., 2016). Osm pacientů (18%) mělo symptomatickou stenózu (Štěchovský et al., 2016). Jednalo se o typické pacienty s generalizovanou aterosklerózou a kumulací kardiovaskulárních rizikových faktorů. Polovina pacientů měla manifestní ischemickou chorobu srdeční (22 pacientů – tj. 49%), 39 pacientů (87%) se léčilo pro arteriální hypertenzi, 18 pacientů (40%) mělo diabetes mellitus, 34 pacientů (76%) užívalo statin z důvodu dyslipidémie (Štěchovský et al., 2016). Ve studii bylo poněkud překvapivě nízké zastoupení kuřáků - 8 pacientů (18%) (Štěchovský et al., 2016).

Ve studii jsme nezaznamenali žádný prespecifikovaný bezpečnostní cíl. Vyšetření nám poskytlo několik zajímavých informací o složení karotického plátu a distribuci lipidového jádra v korelaci s jeho velikostí a závažností stenózy (Štěchovský et al., 2016). Nejvíce lipidů bylo detekováno mimo oblast maxima stenózy (LCBImx $369,1 \pm 221,1$ vs. LCBImxMLA $215,7 \pm 258,9$; $p = 0,004$; Obr. 3A). Naopak velikost plátu byla významně větší v místě MLA (PBmLA $87,4 \pm 4,8$ % vs. PBlcbimx $58,3 \pm 18,2$ %; $p < 0,0001$; Obr. 3B). Průměrná vzdálenost NIRS-IVUS snímku s nejvyšší hodnotou LCBI od MLA byla $6,5 \pm 7,7$ mm. Třicet šest (80 %) snímků s maximálním LCBI bylo lokalizováno do 10 mm od MLA a 30 (67 %) snímků s maximálním LCBI bylo lokalizováno proximálně k, nebo v místě MLA. Mezi LCBI v místě MLA byla nevýznamná korelace s MLA (obr. 3C).

Maximální LCBI významně negativně korelovalo s plochou průřezu lumen v místě maximálního LCBI (obr. 3D), ale ne s plaque burden.



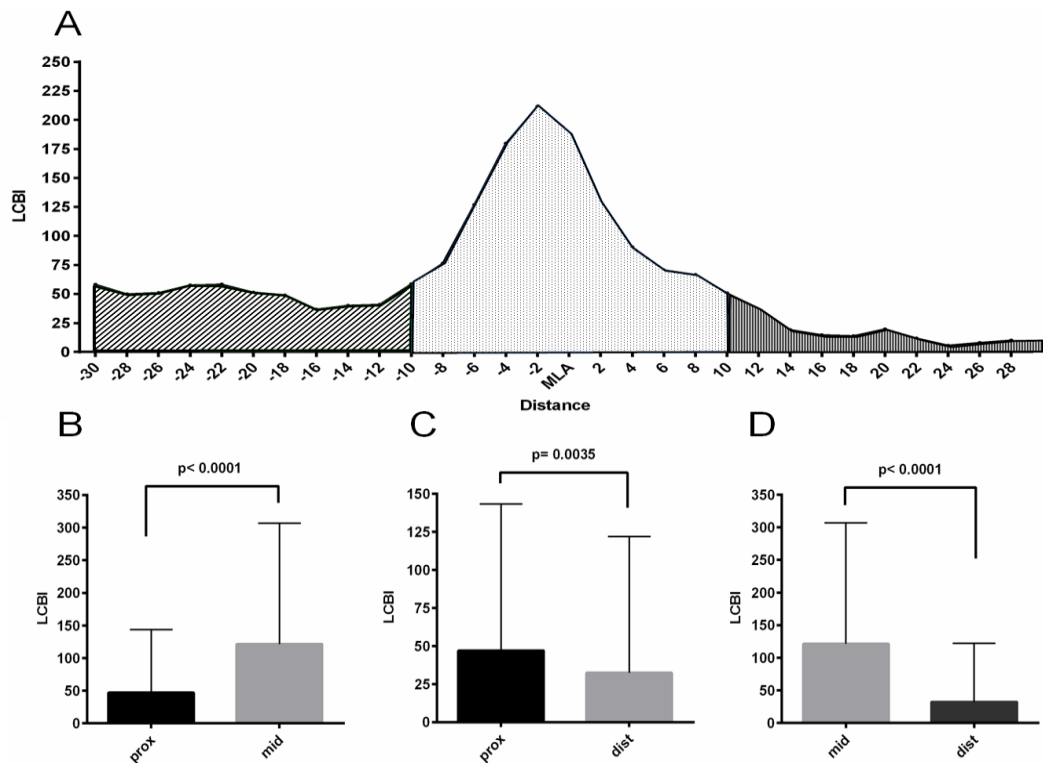
Obr. 3 - Maximální LCBI v jakémkoli 4 mm segmentu ve srovnání s LCBI v místě MLA (panel A). Plaque burden v místě MLA ve srovnání s plaque burden v místě LCBI_{mx} (panel B). Korelace mezi mírou stenózy vyjádřenou jako MLA a množstvím detekovaných lipidů kvantifikovaných jako LCBI v 4 mm v místě MLA (panel C). Negativní korelace mezi průřezem tepny a maximálním LCBI v libovolném 4 mm segmentu (panel D) (upraveno podle Štěchovský et al., 2016).

4.3 Experiment 3 - Analýza složení karotického plátu pomocí intravaskulární spektroskopie v závislosti na vlivu endoteliálního smykového tření

Do této observační studie bylo zařazeno 117 pacientů ($67,1 \pm 8,3$ let, 68 % mužů). Osmnáct pacientů (15,4 %) mělo symptomatickou stenózu. Distální embolizační protekce byla použita u 104 (88,9 %) pacientů, zatímco proximální protekce byla použita u 23 (20,5 %) pacientů. Kombinace obou postupů bylo využito u 11 pacientů (9,4 %).

U všech pacientů byla úspěšně akvírována data z NIRS-IVUS a jejich digitální podoba umožnila analýzu pomocí QIvus. Oblast MLA byla detekovatelná u všech pacientů. Chemogramy byly hodnotitelné u všech 117 vyšetření. Během výkonu jsme zaznamenali jednu (0,9 %) transientní ischemickou ataku. Jiné komplikace nebyly při výkonech zaznamenány.

Nejvyšší průměrná hodnota LCBI ($231,96 \pm 245,7$) byla zaznamenána v segmentu lokalizovaném 2 mm proximálně od MLA. Průměrné LCBI v prostředním tercilu bylo statisticky významně vyšší ve srovnání jak s proximálním (průměr LCBI $121,4 \pm 185,6$ vs. $47,0 \pm 96,5$, $P < 0,01$), tak s distálním tercilem (průměr LCBI $121,4 \pm 185,6$ vs. $32,4 \pm 89,6$, $P < 0,01$). Spektroskopický signál lipidového jádra byla četnější v proximální části než v distální (průměr LCBI $47,0 \pm 96,5$ vs. $32,4 \pm 89,6$, $P < 0,01$). Popsané výsledky jsou shrnuty na obrázku 4.



Obr. 4. Maximální hodnota LCBI ($231,9 \pm 245,7$) byla zaznamenána v segmentu lokalizovaném pouze 2 mm proximálně od maxima stenózy (panel A). Průměrné LCBI ve středním tercilu vyšetřovaného segmentu karotid byl významně vyšší (průměr LCBI $121,4 \pm 185,6$ vs. $46,97 \pm 96,52$, $p < 0,01$) ve srovnání s proximální oblastí (panel B). Podobně při srovnání LCBI v distální a střední třetině (průměr LCBI $32,44 \pm 89,61$ vs. $121,4 \pm 185,6$, $p < 0,01$) jsme zjistili statisticky významný rozdíl (panel D). Panel C ilustruje statisticky významný rozdíl mezi množstvím detekovaného lipidového jádra ve vysokému ESS vystaveném proximálním tercilu ve srovnání s distálním (průměr LCBI $46,97 \pm 96,52$ vs. $32,44 \pm 89,61$, $p < 0,01$) (převzato z Horváth et al., 2020).

5 DISKUSE

Nejdůležitější zjištění v této práci lze shrnout následovně: 1) Identifikovali jsme dvě miR, jejichž plasmatické hladiny jsou časně zvýšené u pacientů s akutním STEMI a mohly by být biomarkery ruptury TCFA. 2) prokázali jsme bezpečnost a proveditelnost NIRS-IVUS vyšetření u pacientů s významnou stenózou arteria carotis interna. 3) Pomocí NIRS-IVUS jsme analyzovali složení karotického plátu

a prokázali jsme zvýšenou detekci NIRS signálu lipidového jádra v jeho proximální části vystavené zvýšenému ESS.

5.1 MikroRNA-331 a mikroRNA-151-3p jako biomarkery u pacientů s infarktem myokardu s elevací ST segment

V první studii jsme zvolili jako studijní skupinu model, o kterém si jsme co možná nejvíce jisti, že se jedná o klinickou jednotku způsobenou rupturou TCFA. Touto volbou jsme rovněž akceptovali některá omezení, kterým jsme se snažili částečně čelit komplikovaným designem studie. Zavedli jsme dvě kontrolní skupiny, které nám pomohly potvrdit, že jsou studované miR elevovány v kontextu AKS. Tři skupiny kontrolních miR poté pomohly potvrdit, že jsme správně provedli metodiku detekce miR, že zdrojem miR-331 a miR-151-3p nejsou nekrotické kardiomyocyty, a že patofyziologickým podkladem STEMI byla ruptura VP s nasedající koronární trombózou.

O molekulární biologii miR-331 máme dosud poměrně málo poznatků. Její deregulace byla u lidí spojena s patogenezí různých onkologických onemocnění a některá data naznačují její asociaci s monocyto-makrofágovým systémem (Luers et al., 2010; Naqvi et al., 2016; ZHAO et al., 2016; Butrym et al., 2015). Ve studii pacientů s chronickou lymfocytární leukémií byla popsána asociace mezi touto molekulou a supresorem cytokinového signalizačního proteinu 1 (SOCS1), tedy inhibítorem dráhy Janus kinázy/převodníku signálu s aktivátorem transkripce (JAK/STAT) což může potencovat zánětlivou odpověď (Zhao et al., 2016; Xiao et al. 2011). Dalším možným spojením mezi miR-331 a rupturou VP by mohl být jeho předpokládaný vliv na signální transdukční dráhu fosfatidylinositol 3-kinázy/proteinkinázy B (PI3K/AKT), která hraje roli ve stabilizaci VP (ZHAO et al., 2016; Auge et al., 2002; Zhai et al., 2014). V minulosti byla popsána negativní zpětná vazba mezi hladinou miR-331 a expresí proteinu Bax důležitého v apoptotické signalizaci (Zhao et al., 2021). Zdá se, že miR-331 může rovněž

ovlivňovat hladinu serin/threonin kinázy mTOR, čímž ovlivňuje celou řadu buněčných pochodů včetně diferenciaci, proliferace, migrace a buněčného metabolismu (Zhai et al., 2014). Posledním mechanismem by mohlo být ovlivnění zánětlivé odpovědi v monocyto-makrofágovém systému pomocí ovlivnění NF- κ B nejen cestou této signální transdukční dráhy, ale i změnou hladiny TNF- α (Fan et al., 2020). V menší preklinické studii byl popsán vliv miR-331 na regulaci genové exprese integrinu IIbIIIa vedoucí k jeho zvýšené afinitě k fibrinogenu (Rowley et al., 2016).

O biologickém významu miR-151-3p máme rovněž dosud poměrně malé množství poznatků. Podobně jako u miR-331 by vysvětlením mohla být asociace se systémem JAK/STAT cestou interakce mezi miR-151-3p a STAT3 (Liu et al., 2018). Zvýšení hladiny miR vede k potlačení exprese STAT3 a následně snížení produkce IL-6, který má silný proatherogenní účinek (Liu et al., 2018). Asociace mezi miR-151-3p a IL-6 by tedy mohla být možným vysvětlením deregulace u STEMI. Zvýšená exprese miR-151-3p může vést k ovlivnění apoptózy cestou aktivace dráhy Death-associated protein kinase 1 (DAPK-1) a tumor supresorového genu p53 (Guo et al., 2021). Tato cesta může díky zvýšení aktivity lipoproteinové lipázy způsobit zvýšené ukládání LDL a indukovat zánět (Zhen et al., 2019). Zvýšení exprese genu p53 vlivem oxidativního stresu vede k rozvoji endoteliální dysfunkce a četnější apoptóze makrofágů podporující progresi nekrotického jádra (Chan et al., 2022; Jebari-Benslaiman et al., 2022). V několika pracích byla popsána souvislost mezi expresí miR-151-3p a ovlivněním transkripcí vysoce konzervovaného genu pro TWIST1 (Yeh et al., 2016; Nairismägi et al., 2013). Jeho exprese ovlivňována vlivem ESS a právě v oblastech cév se sníženým ESS (vnitřní část cévních kurvatur, bifurkace cév) dochází k jeho zvýšené produkci (Mahmoud et al., 2016). Zdá se, že dosud nepřiliš dobře pochopenými mechanismy má důležitý vliv na endoteliální funkci, proliferaci endotelií a angiogenezi

(Mahmoud et al., 2016). V jiné práci byl popsán vliv TWIST1 na dediferenciaci hladkých svalových buněk, což je důležitý mechanismus v progresi aterosklerotického plátu a rozvoji jeho nestability (Nurnberg et al., 2020).

Studie má jisté limitace, které je nutné zmínit vyplívající z jejího observačního designu a limitovaného souboru. To nám neumožnilo spolehlivě ověřit, zda hladiny studijních miR nemůžou být ovlivněny některými možnými zavádějícími faktory, které nebyly mezi skupinami pacientů rovnoměrně vyváženy. Studie byla příliš malá na to, abychom otestovali, zda elevace studijních miR není závislá na rozsahu nekrózy, resp. na vrcholové hladině TnI.

5.2 Experiment 2 - Blízká infračervená spektroskopie spojená s intravaskulárním ultrazvukem v karotických arteriích

Hlavní zjištění této studie lze shrnout takto: 1) Nejcennější informací pro nás byl fakt, že je možné bezpečně provést NIRS-IVUS vyšetření u pacientů během karotického stentingu, kde tato metoda nebyla doposud nikdy in vivo použita. Získaná data byla navíc dobře hodnotitelná; 2) Lipidová jádra byla častěji detekována v oblastech s mírnější stenózou a menší mírou pozitivní remodelace; 3) Většina lipidů byla nicméně detekována v blízkosti MLA s tendencí většího výskytu v proximálních oblastech plátu; 4) Hodnota LCBI negativně korelovala s plochou průřezu tepny.

Tato data byla dosud první publikací zabývající se možností použití NIRS-IVUS ke studiu složení karotického plátu (Štěchovský et al., 2016). Ve studii jsme nezaznamenali žádné bezpečnostní cíle a usuzujeme tedy, že je metoda při použití protekce distální embolizace aterosklerotických hmot bezpečná (Štěchovský et al., 2016). Metoda byla předtím validována k využití v koronárních tepnách, které mají nicméně menší kalibr a vzdálenost sondy od stěny tepny je u nich tedy menší. Důležitou otázkou tedy byla spolehlivost IVUS zobrazení a především detekce lipidových jader pomocí NIRS i na tuto větší vzdálenost. Naše data naznačují, že je

toto vyšetření pro karotidy dostatečně citlivé. Je na druhou stranu nutné zmínit, že jsme u třetiny (36%) pacientů měli problémy s detekcí kontur EEM z důvodu velkého kalibru tepny a především akustického stínu způsobeného kalcifikacemi plátů. Asi u čtvrtiny pacientů (27%) jsme z podobných důvodů našli částečné výpadky NIRS signálu na chemogramu. Tato fakta je důležité zohlednit při interpretaci našich dalších NIRS-IVUS výsledků.

5.3 Analýza složení karotického plátu pomocí intravaskulární spektroskopie v závislosti na vlivu endoteliálního smykového tření

Základní zjištění studie lze shrnout takto: 1) NIRS signál lipidového jádra byl nejčastější v blízkosti maxima stenózy vnitřní karotidy 2) lipidový signál byl pomocí NIRS detekován častěji v proximálních částech karotického plátu.

Tato pozorování mohou být potenciálně vysvětlena vlivem ESS. Výzkum v minulých desetiletích prokázal, že ESS je nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy (Cunningham a Gotlieb, 2005). Vystavení endoteliálních buněk nízkému ESS vede k řadě epigenetických modifikací, které působí proaterogenně. Působení nízkého ESS vede k rozvoji typických znaků endoteliální dysfunkce v časně fázi rozvoje aterosklerotického plátu, což vysvětluje, proč aterosklerotické pláty vznikají v typických predilekčních oblastech (Wang et al., 2016; Hung et al., 2015). Vysoké ESS je spojováno s destabilizací AP v pozdějších fázích aterosklerózy (Hung et al., 2015; Makris et al., 2010; Cheng et al., 2006). Vysoké ESS vede u zvířecího modelu ke zvýšené expresi genů pro inducibilní NO syntetázu, MMP a různých cytokinů (Wang et al., 2016). To způsobuje nežádoucí změny ve složení extracelulární matrix a vede k její postupné degradaci, zvýšení apoptózy hladkých svalových buněk a růstu nekrotického jádra (Wang et al., 2016; Wentzel et al., 2013). Ruptury AP se vyskytují nejčastěji v oblastech vysokého ESS (Groen et al., 2007; Costopoulos et al., 2017). In vivo zobrazovací studie s IVUS a OCT potvrdily přítomnost různých známek vulnerability AP v

proximálních částech koronárních stenóz, které jsou exponovány vysokému ESS (Candrea et al., 2022; Thondapu et al., 2021; Costopoulos et al., 2019; Wentzel et al., 2013). Recentně publikovaná prospektivní studie s NIRS-IVUS v koronárních tepnách našla souvislost mezi velikostí ESS při iniciálním vyšetření a progresí LCBI při kontrolním vyšetření vedoucí rozvoji NIRS definovaného AP bohatého na lipidy (Shishikura et al., 2018). Na základě těchto poznatků tedy předpokládáme, že i naše pozorování mohou být vysvětlena vlivem vysokého ESS na destabilizaci karotického AP. Studie je první, která zkoumala prostorové rozložení lipidového jádra pomocí NIRS v karotických tepnách. Věříme, že detekce lipidových jader pomocí NIRS v proximálních částech karotického plátu může do budoucna ovlivnit naše klinické rozhodování. Odhad ESS pomocí neinvazivní metody by mohl podat informace, které by následně ovlivnily volbu mezi farmakoterapií a invazivní léčbou. Informace o lokalizaci lipidového jádra může pomoci s optimalizací karotického stentingu tak, aby stent pokryl celou lézi a předešlo distální embolizaci ateromových hmot (Dixon et al., 2012; Horváth et al., 2016).

Naše studie má několik důležitých limitací. Zjevnou limitací je zejména fakt, že ESS vliv ESS byl pouze odhadován a nebyl nijak kvantifikován. Naše data pocházela z registru a neměli jsme dostupné zobrazení, které by nám dovolilo provedení výpočetní dynamiky tekutin. Samotný vztah mezi naším pozorováním a působením ESS je nutné lépe ověřit. Jednalo se o poměrně malou observační studii, která nám neumožnila ověřit, zda má naše pozorování nějaký klinický význam. Měla by proto být považována za pilotní projekt, jehož cílem je vytvářet hypotézy pro další výzkum.

6 ZÁVĚR

- 1) Identifikovali jsme dvě miR, jejichž plasmatické hladiny určené ze vzorků periferní žilní krve jsou zvýšené u pacientů v časně fázi infarktu myokardu s elevací ST úseků a mohly by být biomarkery ruptury vulnerabilního aterosklerotického plátu.
- 2) Prokázali jsme bezpečnost a proveditelnost NIRS-IVUS vyšetření u pacientů s významnou stenózou arteria carotis interna.
- 3) Pomocí NIRS-IVUS jsme analyzovali složení karotického plátu a prokázali jsme zvýšenou detekci NIRS signálu lipidového jádra v jeho proximální části vystavené zvýšenému ESS.
- 4) Detekce lipidového jádra v karotickém plátu je závislá na kumulaci konvenčních rizikových faktorů aterosklerózy.

7 SOUHRN

7.1 MikroRNA-331 a mikroRNA-151-3p jako biomarkery u pacientů s infarktem myokardu s elevací ST segment

V této studii jsme porovnali hladiny miR ve vzorcích periferní žilní krve mezi skupinou pacientů s akutní rupturou aterosklerotického plátu (pacienti se STEMI) a kontrolními skupinami pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční a s normálním koronárním angiogramem. Studie vedla k identifikaci miR-331 a miR-151-3p, které byly zvýšeně exprimovány u pacientů se STEMI a mohly by sloužit jako biomarkery vulnerabilního aterosklerotického plátu.

7.2 Blízká infračervená spektroskopie spojená s intravaskulárním ultrazvukem v karotických arteriích

V tomto prospektivním registru pacientů, kteří podstoupili elektivní CAS, jsme se pokusili ověřit bezpečnost a proveditelnost NIRS-IVUS vyšetření v karotidách. Ve studii jsme nezaznamenali žádné bezpečnostní cíle (trombóza na katétru, disekce karotické stěny, cévní mozková příhoda a smrt) a usuzujeme tedy, že je metoda při použití protekce distální embolizace aterosklerotických hmot bezpečná.

7.3 Analýza složení karotického plátu pomocí intravaskulární spektroskopie v závislosti na vlivu endoteliálního smykového tření

V této observační studii jsme analyzovali složení karotického plátu v závislosti na předpokládaném rozložení ESS. Hodnotili jsme 60mm dlouhý úsek tepny v okolí maxima karotické stenózy určeného pomocí IVUS jako minimální plochu lumen (MLA). Tento úsek byl pro další porovnání předpokládaného vlivu ESS rozdělen na tři tercily- proximální, střední a distální. NIRS detekované lipidové jádro se ve shodě s naší hypotézou vyskytovalo častěji v proximální části karotického plátu.

8 SUMMARY

8.1 MicroRNA-331 and microRNA-151-3p as biomarkers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

In this study, we compared miR levels in peripheral venous blood samples between a group of patients with acute atherosclerotic plaque rupture (STEMI patients) and control groups of patients with stable ischemic heart disease and with normal coronary angiogram. The study led to the identification of miR-331 and miR-151-3p, which were overexpressed in STEMI patients and could serve as biomarkers of vulnerable atherosclerotic plaque.

8.2 Near-infrared spectroscopy combined with intravascular ultrasound in carotid arteries

In this prospective registry of patients who underwent elective CAS, we attempted to verify the safety and feasibility of NIRS-IVUS examination in carotids. We did not observe any safety end-points in the study (catheter thrombosis, carotid wall dissection, stroke, and death), and we therefore conclude that the method is safe.

8.3 Carotid artery plaque composition and distribution: near-infrared spectroscopy and intravascular ultrasound analysis

In this observational study, we analyzed carotid plaque composition as a function of presumed ESS distribution. We evaluated a 60 mm long segment of the artery around the maximum carotid stenosis determined by IVUS as the minimum lumen area (MLA). This section was divided into three tertiles - proximal, middle and distal - for further comparison of the predicted influence of ESS. In agreement with our hypothesis, the lipid core detected by NIRS occurred more frequently in the proximal part of the carotid plaque.

9 LITERATURA

- AUGE, Nathalie, Virginie GARCIA, Françoise MAUPAS-SCHWALM, Thierry LEVADE, Robert SALVAYRE a Anne NEGRE-SALVAYRE, 2002. Oxidized LDL-Induced Smooth Muscle Cell Proliferation Involves the EGF Receptor/PI-3 Kinase/Akt and the Sphingolipid Signaling Pathways. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. **22**(12), 1990–1995 [vid. 2018-10-14]. ISSN 1079-5642. Dostupné z: doi:10.1161/01.ATV.0000043453.21629.3B
- BUTRYM, Aleksandra, Justyna RYBKA, Dagmara BACZYŃSKA, Andrzej TUKIENDORF, Kazimierz KULICZKOWSKI a Grzegorz MAZUR, 2015. Expression of microRNA-331 can be used as a predictor for response to therapy and survival in acute myeloid leukemia patients. <http://dx.doi.org/10.2217/bmm.14.112> [online]. **9**(5), 453–460 [vid. 2022-10-23]. ISSN 17520371. Dostupné z: doi:10.2217/BMM.14.112
- CALVERT, Patrick A, Daniel R OBAID, Michael O’SULLIVAN, et al., 2011. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC. Cardiovascular imaging* [online]. **4**(8), 894–901. ISSN 1876-7591 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1016/j.jcmg.2011.05.005
- CANDREVA, Alessandro, Mattia PAGNONI, Maurizio Lodi RIZZINI, et al., 2022. Risk of myocardial infarction based on endothelial shear stress analysis using coronary angiography. *Atherosclerosis* [online]. **342**, 28–35 [vid. 2022-10-23]. ISSN 18791484. Dostupné z: doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.010
- CAPLAN, Jay D, Sergio WAXMAN, Richard W NESTO a James E MULLER, 2006. Near-infrared spectroscopy for the detection of vulnerable coronary artery plaques. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. **47**(8 Suppl), C92-6 [vid. 2013-03-31]. ISSN 1558-3597. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2005.12.045
- CHAN, Gabriel Hoi Huen, Enoch CHAN, Carsten Tsun Ka KWOK, George Pak Heng LEUNG, Simon Ming Yuen LEE a Sai Wang SETO, 2022. The role of p53 in the alternation of vascular functions. *Frontiers in Pharmacology* [online]. **13**, 3667. ISSN 16639812. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2022.981152/BIBTEX
- CHENG, Caroline, Dennie TEMPEL, Rien VAN HAPEREN, et al., 2006. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation* [online]. **113**(23), 2744–53 [vid. 2020-01-26]. ISSN 1524-4539. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590018
- CHO, Young I., Daniel J. CHO a Robert S. ROSENSON, 2014. Endothelial Shear Stress and Blood Viscosity in Peripheral Arterial Disease. *Current Atherosclerosis Reports* [online]. **16**(4), 404 [vid. 2020-01-26]. ISSN 1523-3804. Dostupné z: doi:10.1007/s11883-014-0404-6
- COSTOPOULOS, Charis, Yuan HUANG, Adam J. BROWN, et al., 2017. Plaque Rupture in Coronary Atherosclerosis Is Associated With Increased Plaque Structural Stress. *Jacc. Cardiovascular Imaging* [online]. **10**(12), 1472 [vid. 2020-01-26]. Dostupné z: doi:10.1016/J.JCMG.2017.04.017
- COSTOPOULOS, Charis, Lucas H. TIMMINS, Yuan HUANG, et al., 2019. Impact of combined plaque structural stress and wall shear stress on coronary plaque progression, regression, and changes in composition. *European heart journal* [online]. **40**(18), 1411–1422 [vid. 2022-10-23]. ISSN 1522-9645. Dostupné z: doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ132

- CUNNINGHAM, Kristopher S a Avrum I GOTLIEB, 2005. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Laboratory Investigation* [online]. **85**(1), 9–23 [vid. 2020-01-26]. ISSN 0023-6837. Dostupné z: doi:10.1038/labinvest.3700215
- DIXON, Simon R., Cindy L. GRINES, Ahmad MUNIR, et al., 2012. Analysis of Target Lesion Length Before Coronary Artery Stenting Using Angiography and Near-Infrared Spectroscopy Versus Angiography Alone. *The American Journal of Cardiology* [online]. **109**(1), 60–66 [vid. 2020-02-27]. ISSN 00029149. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjcard.2011.07.068
- ERLINGE, David, Akiko MAEHARA, Ori BEN-YEHUDA, et al., 2021. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. *The Lancet* [online]. **397**(10278), 985–995 [vid. 2022-09-13]. ISSN 1474547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(21)00249-X
- FAN, Weijian, Yizhi LIU, Chuanyong LI, et al., 2020. microRNA-331-3p maintains the contractile type of vascular smooth muscle cells by regulating TNF- α and CD14 in intracranial aneurysm. *Neuropharmacology* [online]. **164** [vid. 2022-10-16]. ISSN 1873-7064. Dostupné z: doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2019.107858
- FICHTLSCHERER, Stephan, Andreas M. ZEIHNER a Stefanie DIMMELER, 2011. Circulating MicroRNAs. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. **31**(11), 2383–2390 [vid. 2018-10-06]. ISSN 1079-5642. Dostupné z: doi:10.1161/ATVBAHA.111.226696
- FLEG, Jerome L, Gregg W STONE, Zahi A FAYAD, et al., 2012. Detection of high-risk atherosclerotic plaque: report of the NHLBI Working Group on current status and future directions. *JACC: Cardiovascular imaging* [online]. **5**(9), 941–955. ISSN 1876-7591 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1016/j.jcmg.2012.07.007 n
- GARDNER, Craig M., Huwei TAN, Edward L. HULL, et al., 2008. Detection of Lipid Core Coronary Plaques in Autopsy Specimens With a Novel Catheter-Based Near-Infrared Spectroscopy System. *JACC: Cardiovascular Imaging* [online]. **1**(5), 638–648 [vid. 2020-01-26]. ISSN 1936878X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcmg.2008.06.001
- GOLDSTEIN, James a, Brijeshwar MAINI, Simon R DIXON, et al., 2011. Detection of lipid-core plaques by intracoronary near-infrared spectroscopy identifies high risk of periprocedural myocardial infarction. *Circulation. Cardiovascular interventions* [online]. **4**(5), 429–37 [vid. 2013-03-31]. ISSN 1941-7632. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.963264
- GROEN, Harald C, Frank J H GIJSEN, Aad VAN DER LUGT, et al., 2007. Plaque rupture in the carotid artery is localized at the high shear stress region: a case report. *Stroke* [online]. **38**(8), 2379–81 [vid. 2020-01-28]. ISSN 1524-4628. Dostupné z: doi:10.1161/STROKEAHA.107.484766
- GUO, Yan, Yipeng WU, Na LI a Zehua WANG, 2021. Up-regulation of miRNA-151-3p enhanced the neuroprotective effect of dexmedetomidine against β -amyloid by targeting DAPK-1 and TP53. *Experimental and Molecular Pathology* [online]. **118**, 104587. ISSN 0014-4800. Dostupné z: doi:10.1016/J.YEXMP.2020.104587
- HORVÁTH, Martin, Petr HÁJEK, James E. MULLER, et al., 2016a. First-in-man near-infrared spectroscopy proof of lipidcore embolization during carotid artery stenting. *Archives of Medical Science* [online]. **12**(4). ISSN 18969151. Dostupné z: doi:10.5114/aoms.2016.60974
- HORVÁTH, Martin, Petr HÁJEK, Cyril ŠTĚCHOVSKÝ, Jakub HONĚK, Miloslav ŠPAČEK a Josef VESELKA, 2016b. The role of near-infrared spectroscopy in the detection of vulnerable atherosclerotic plaques. *Archives of Medical Science* [online]. **12**(6). ISSN 18969151. Dostupné

z: doi:10.5114/aoms.2016.62904

- HORVÁTH, Martin, Petr HÁJEK, Cyril ŠTĚCHOVSKÝ a Josef VESELKA, 2014. Vulnerable plaque imaging and acute coronary syndrome. *Cor et Vasa* [online]. **56**(4). ISSN 18037712. Dostupné z: doi:10.1016/j.crvasa.2014.05.002
- HORVÁTH, Martin, Veronika HORVÁTHOVÁ, Petr HÁJEK, et al., 2020. MicroRNA-331 and microRNA-151-3p as biomarkers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Scientific Reports* 2020 10:1 [online]. **10**(1), 1–8 [vid. 2022-09-15]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-020-62835-w
- HUNG, Olivia Y., Adam J. BROWN, Sung Gyun AHN, Alessandro VENEZIANI, Don P. GIDDENS a Habib SAMADY, 2015. Association of Wall Shear Stress with Coronary Plaque Progression and Transformation. *Interventional Cardiology Clinics* [online]. **4**(4), 491–502 [vid. 2020-01-26]. ISSN 22117458. Dostupné z: doi:10.1016/j.iccl.2015.06.009
- IBANEZ, Borja, Stefan JAMES, Stefan AGEWALL, et al., 2018. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* [online]. **39**(2), 119–177 [vid. 2018-10-14]. ISSN 0195-668X. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehx393
- KATO, Koji, Taishi YONETSU, Soo-Joong KIM, et al., 2012. Nonculprit plaques in patients with acute coronary syndromes have more vulnerable features compared with those with non-acute coronary syndromes: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Circulation. Cardiovascular imaging* [online]. **5**(4), 433–440. ISSN 1942-0080 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.973701
- KAUDEWITZ, Dorothee, Anna ZAMPETAKI a Manuel MAYR, 2015. MicroRNA Biomarkers for Coronary Artery Disease? *Current atherosclerosis reports* [online]. **17**(12), 70 [vid. 2018-09-30]. ISSN 1534-6242. Dostupné z: doi:10.1007/s11883-015-0548-z
- KOENIG, Wolfgang a Natalie KHUSEYINOVA, 2007. Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability and Rupture. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. **27**(1), 15–26 [vid. 2022-09-11]. ISSN 10795642. Dostupné z: doi:10.1161/01.ATV.0000251503.35795.4F
- KUBO, Takashi, Yasushi INO, Gary S MINTZ, et al., 2021. Optical coherence tomography detection of vulnerable plaques at high risk of developing acute coronary syndrome. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* [online]. **22**(12), 1376–1384 [vid. 2022-11-15]. ISSN 2047-2404. Dostupné z: doi:10.1093/EHJCI/JEAB028
- LEISTNER, David M, Jes-Niels BOECKEL, Sophia M REIS, et al., 2016. Transcoronary gradients of vascular miRNAs and coronary atherosclerotic plaque characteristics. *European heart journal* [online]. **37**(22), 1738–49 [vid. 2018-10-06]. ISSN 1522-9645. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehw047
- LI, Sufang, Hong CHEN, Junxian SONG, Chongyou LEE a Qiang GENG, 2016. Avoiding heparin inhibition in circulating MicroRNAs amplification. *International Journal of Cardiology* [online]. **207**, 92–93 [vid. 2018-09-30]. ISSN 01675273. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijcard.2016.01.129
- LIU, Xiang, Xiaoping SU, Sheng XU, et al., 2018. MicroRNA in vivo precipitation identifies miR-151-3p as a computational unpredictable miRNA to target Stat3 and inhibits innate IL-6 production. *Cellular & Molecular Immunology* [online]. **15**(2), 99–110 [vid. 2018-10-14]. ISSN 1672-7681. Dostupné z: doi:10.1038/cmi.2017.82

- LUERS, Aimée J., Olivier D. LOUDIG a Joan W. BERMAN, 2010. MicroRNAs are expressed and processed by human primary macrophages. *Cellular Immunology* [online]. **263**(1), 1–8 [vid. 2018-10-14]. ISSN 0008-8749. Dostupné z: doi:10.1016/J.CELLIMM.2010.03.011
- MAHMOUD, Marwa M., Hyejeong Rosemary KIM, Rouyu XING, et al., 2016. TWIST1 Integrates Endothelial Responses to Flow in Vascular Dysfunction and Atherosclerosis. *Circulation research* [online]. **119**(3), 450–462 [vid. 2022-10-23]. ISSN 1524-4571. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308870
- MAKRIS, Gregory C., Andrew N. NICOLAIDES, Xiao Y. XU a George GEROULAKOS, 2010. Introduction to the biomechanics of carotid plaque pathogenesis and rupture: review of the clinical evidence. *The British Journal of Radiology* [online]. **83**(993), 729–735 [vid. 2020-01-26]. ISSN 0007-1285. Dostupné z: doi:10.1259/bjr/49957752
- MOTOYAMA, Sadako, Masayoshi SARAI, Jagat NARULA a Yukio OZAKI, 2013. Coronary CT angiography and high-risk plaque morphology. *Cardiovascular intervention and therapeutics* [online]. **28**(1), 1–8. ISSN 1868-4297 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1007/s12928-012-0140-1
- MULLER, James E., Geoffrey H. TOFLER a Peter H. STONE, 1989. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* [online]. **79**(4), 733–43 [vid. 2018-09-30]. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2647318>
- NAIRISMÄGI, Maarja Liisa, Annette FÜCHTBAUER, Rodrigo LABOURIAU, Jesper Bertram BRAMSEN a Ernst Martin FÜCHTBAUER, 2013. The Proto-Oncogene TWIST1 Is Regulated by MicroRNAs. *PLOS ONE* [online]. **8**(5), e66070 [vid. 2022-10-23]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0066070
- NAQVI, Afsar Raza, Sheng ZHONG, Hong DANG, Jezrom B. FORDHAM, Salvador NARES a Asma KHAN, 2016. Expression Profiling of LPS Responsive miRNA in Primary Human Macrophages. *Journal of microbial & biochemical technology* [online]. **8**(2), 136–143 [vid. 2018-10-14]. ISSN 1948-5948. Dostupné z: doi:10.4172/1948-5948.1000276
- NURNBERG, Sylvia T., Marie A. GUERRATY, Robert C. WIRKA, et al., 2020. Genomic profiling of human vascular cells identifies TWIST1 as a causal gene for common vascular diseases. *PLOS Genetics* [online]. **16**(1), e1008538 [vid. 2022-10-23]. ISSN 1553-7404. Dostupné z: doi:10.1371/JOURNAL.PGEN.1008538
- OEMRAWSINGH, Rohit M., Jin M. CHENG, Héctor M. GARCÍA-GARCÍA, et al., 2014. Near-Infrared Spectroscopy Predicts Cardiovascular Outcome in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. **64**(23), 2510–2518 [vid. 2020-01-29]. ISSN 07351097. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2014.07.998
- PEDRIGI, Ryan M., Ranil DE SILVA, Sandra M. BOVENS, Vikram V. MEHTA, Enrico PETRETTO a Rob KRAMS, 2014. Thin-cap fibroatheroma rupture is associated with a fine interplay of shear and wall stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. **34**(10), 2224–2231 [vid. 2022-09-11]. ISSN 15244636. Dostupné z: doi:10.1161/ATVBAHA.114.303426
- ROTH, Gregory A, Catherine JOHNSON, Amanuel ABAJOBIR, et al., 2017. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. **70**(1), 1–25. ISSN 1558-3597 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052
- SHISHIKURA, Daisuke, Samuel L SIDHARTA, Satoshi HONDA, et al., 2018. The relationship between segmental wall shear stress and lipid core plaque derived from near-infrared spectroscopy.

- Atherosclerosis* [online]. **275**, 68–73 [vid. 2020-01-29]. ISSN 1879-1484. Dostupné z: doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.022
- ŠTĚCHOVSKÝ, Cyril, Petr HÁJEK, Martin HORVÁTH, Miloslav ŠPAČEK a Josef VESELKA, 2016. Near-infrared spectroscopy combined with intravascular ultrasound in carotid arteries. *International Journal of Cardiovascular Imaging* [online]. **32**(1), 181–188. ISSN 15730743. Dostupné z: doi:10.1007/s10554-015-0687-x
- STONE, Gregg W, Akiko MAEHARA, Alexandra J. LANSKY, et al., 2011. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *The New England journal of medicine* [online]. **364**(3), 226–235. ISSN 1533-4406 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1002358
- THONDAPU, Vikas, Chris MAMON, Eric K. W. POON, et al., 2021. High spatial endothelial shear stress gradient independently predicts site of acute coronary plaque rupture and erosion. *Cardiovascular Research* [online]. **117**(8), 1974–1985 [vid. 2022-10-23]. ISSN 0008-6363. Dostupné z: doi:10.1093/CVR/CVAA251
- THYGESEN, Kristian, Joseph S. ALPERT, Allan S. JAFFE, et al., 2018. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal* [online]. [vid. 2018-11-25]. ISSN 0195-668X. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehy462
- TIBAUT, Miha, Martin CAPRNDÁ, Peter KUBATKA, et al., 2019. Markers of Atherosclerosis: Part 1 – Serological Markers. *Heart, Lung and Circulation* [online]. **28**(5), 667–677. ISSN 1443-9506. Dostupné z: doi:10.1016/J.HLC.2018.06.1057
- VIRMANI, Renu, Frank D. KOLODGIE, Allen P. BURKE, Andrew FARB a Stephen M. SCHWARTZ, 2000. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* [online]. **20**(5), 1262–1275. ISSN 1079-5642 (Print). Dostupné z: doi:10.1161/01.atv.20.5.1262
- VIRMANI, Renu, Allen P. BURKE, Andrew FARB a Frank D. KOLODGIE, 2006. Pathology of the Vulnerable Plaque. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. **47**(8), C13–C18 [vid. 2018-10-06]. ISSN 07351097. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2005.10.065
- WANG, Yi, Juhui QIU, Shisui LUO, et al., 2016. High shear stress induces atherosclerotic vulnerable plaque formation through angiogenesis. *Regenerative biomaterials* [online]. **3**(4), 257–67 [vid. 2020-01-26]. ISSN 2056-3418. Dostupné z: doi:10.1093/rb/rbw021
- WAXMAN, Sergio, Simon R. DIXON, Philippe L'ALLIER, et al., 2009. In vivo validation of a catheter-based near-infrared spectroscopy system for detection of lipid core coronary plaques: initial results of the SPECTACL study. *JACC. Cardiovascular imaging* [online]. **2**(7), 858–68 [vid. 2013-03-31]. ISSN 1876-7591. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcmg.2009.05.001
- WENTZEL, Jolanda J., Johan C.H. SCHUURBIERS, Nieves GONZALO LOPEZ, et al., 2013. In vivo assessment of the relationship between shear stress and necrotic core in early and advanced coronary artery disease. *EuroIntervention* [online]. **9**(8), 989–995 [vid. 2020-01-26]. ISSN 1774-024X. Dostupné z: doi:10.4244/EIJV9I8A165
- XIAO, L., H. MING, C. TAO a W. YULIANG, 2011. The expression of SOCS is altered in atherosclerosis. *Heart* [online]. **97**(Suppl 3), A51–A51 [vid. 2018-10-14]. ISSN 1355-6037. Dostupné z: doi:10.1136/heartjnl-2011-300867.146
- YEH, Ting-Chih, Tzu-Ting HUANG, Tien-Shun YEH, et al., 2016. miR-151-3p Targets TWIST1 to Repress Migration of Human Breast Cancer Cells. *PLoS one* [online]. **11**(12), e0168171 [vid. 2018-10-

14]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0168171

ZHAI, Chungang, Jing CHENG, Haroon MUJAHID, et al., 2014. Selective Inhibition of PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway Regulates Autophagy of Macrophage and Vulnerability of Atherosclerotic Plaque. *PLoS ONE* [online]. **9**(3), e90563 [vid. 2018-10-14]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0090563

ZHAO, DONGLI, YANXIA SUI a XIAOQIANG ZHENG, 2016. miR-331-3p inhibits proliferation and promotes apoptosis by targeting HER2 through the PI3K/Akt and ERK1/2 pathways in colorectal cancer. *Oncology Reports* [online]. **35**(2), 1075–1082 [vid. 2018-10-14]. ISSN 1021-335X. Dostupné z: doi:10.3892/or.2015.4450

ZHAO, Yunyun, Yongjiang QIAN, Zhen SUN, et al., 2021. Role of PI3K in the Progression and Regression of Atherosclerosis. *Frontiers in Pharmacology* [online]. **12** [vid. 2022-10-16]. ISSN 16639812. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2021.632378

ZHEN, Zigang, Shaohua REN, Hongming JI, Xinmin DING, Peng ZOU a Jian LU, 2019. The lncRNA DAPK-IT1 regulates cholesterol metabolism and inflammatory response in macrophages and promotes atherogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. **516**(4), 1234–1241. ISSN 0006-291X. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbrc.2019.06.113

10 SEZNAM PUBLIKACÍ A PREZENTOVANÝCH ABSTRAKTŮ

10.1. Původní vědecké práce in extenso, které jsou podkladem disertace

HORVÁTH, Martin, Veronika HORVÁTHOVÁ, Petr HÁJEK, Cyril ŠTĚCHOVSKÝ, Jakub HONĚK, Ladislav ŠENOLT a Josef VESELKA. MicroRNA-331 and microRNA-151-3p as biomarkers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Scientific Reports* [online]. 2020, 10(1) [cit. 2022-12-11]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-020-62835-w. **IF 4,996**

HORVÁTH, Martin, Petr HÁJEK, Cyril ŠTĚCHOVSKÝ, Jakub HONĚK a Josef VESELKA. Carotid artery plaque composition and distribution: near-infrared spectroscopy and intravascular ultrasound analysis. *European Heart Journal Supplements* [online]. 2020, 22(Supplement_F), F38-F43 [cit. 2022-12-11]. ISSN 1520-765X. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/suaa097 **IF 1,803**

ŠTĚCHOVSKÝ, Cyril, Petr HÁJEK, Robert ROLAND, **Martin HORVÁTH** a Josef VESELKA. Long-term changes after carotid stenting assessed by intravascular ultrasound and near-infrared spectroscopy. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* [online]. 2021, 11(6), 1180-1189 [cit. 2022-12-12]. ISSN 22233652. Dostupné z: doi:10.21037/cdt-21-160 **IF 2,552**

ŠTĚCHOVSKÝ, Cyril, Petr HÁJEK, **Martin HORVÁTH**, Miloslav ŠPAČEK a Josef VESELKA. Near-infrared spectroscopy combined with intravascular ultrasound in carotid

arteries. The International Journal of Cardiovascular Imaging [online]. 2016, 32(1), 181-188 [cit. 2022-12-12]. ISSN 1569-5794. Dostupné z: doi:10.1007/s10554-015-0687-x **IF 2,375**

10. 2. Vědecké práce in extenso bez vztahu k tématu disertace

10.2.1 Publikace jako první autor s impact faktorem

HORVATH, Martin, Petr **HÁJEK**, Cyril **ŠTECHOVSKÝ**, Jakub **HONEK**, Miloslav **SPACEK** a Josef **VESELKA**. The role of near-infrared spectroscopy in the detection of vulnerable atherosclerotic plaques. Archives of Medical Science [online]. 2016, 6, 1308-1316 [cit. 2022-12-12]. ISSN 1734-1922. Dostupné z: doi:10.5114/aoms.2016.62904 **IF 3.318**

HORVATH, Martin, Petr **HÁJEK**, James E. **MULLER**, Jakub **HONEK**, Cyril **ŠTECHOVSKÝ**, Miloslav **SPACEK** a Josef **VESELKA**. First-in-man near-infrared spectroscopy proof of lipid-core embolization during carotid artery stenting. Archives of Medical Science [online]. 2016, 4, 915-918 [cit. 2022-12-12]. ISSN 1734-1922. Dostupné z: doi:10.5114/aoms.2016.60974 **IF 3.318**

10.2.2 Publikace jako první autor bez impact faktoru

HORVÁTH, Martin, Petr **HÁJEK**, Cyril **ŠTECHOVSKÝ**, Jakub **HONĚK** a Josef **VESELKA**. Intravascular Near-Infrared Spectroscopy: A Possible Tool for Optimizing the Management of Carotid Artery Disease. International Journal of Angiology [online]. 2015, 24(03), 198-204 [cit. 2022-12-12]. ISSN 1061-1711. Dostupné z: doi:10.1055/s-0035-1558644

HORVÁTH, Martin, Petr **HÁJEK**, Cyril **ŠTECHOVSKÝ** a Josef **VESELKA**. Vulnerable plaque imaging and acute coronary syndrome. Cor et Vasa [online]. 2014, 56(4), e362-e368 [cit. 2022-12-12]. ISSN 00108650. Dostupné z: doi:10.1016/j.crvasa.2014.05.002

10.2.1 Spoluautorské publikace s impakt faktorem

ŠTECHOVSKÝ, Cyril., Klára. **HULÍKOVÁ TESÁRKOVÁ**, Petr. **HÁJEK, Martin. HORVÁTH**, Eva. **HANSVENCLOVÁ** a Josef. **VESELKA**. Comparison of 30-Day Outcomes after Carotid Artery Stenting in Patients with Near-Occlusion and Severe Stenosis: A Propensity Score Matching Analysis. American Journal of Neuroradiology [online]. 2022, 43(9), 1311-1317 [cit. 2022-12-12]. ISSN 0195-6108. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A7598 **IF 3,835**

HÁJEK, Petr, Eva **POLAKOVÁ**, Radka **ADLOVÁ**, **Martin HORVÁTH**, Eva **HANSVENCLOVÁ**, Monika **PECKOVÁ** a Josef **VESELKA**. Mid-term outcomes of patients with Lotus and Evolut transcatheter valves. Advances in Interventional Cardiology [online]. 2022, 18(2), 146-153 [cit. 2022-12-12]. ISSN 1734-9338. Dostupné z: doi:10.5114/aic.2022.118531 **IF 1,426**

HONĚK, Jakub, Martin ŠRÁMEK, Tomáš HONĚK, Aleš TOMEK, Luděk ŠEFC, Jaroslav JANUŠKA, Jiří FIEDLER, **Martin HORVÁTH**, Štěpán NOVOTNÝ, Marek BRABEC a Josef VESELKA. Screening and Risk Stratification Strategy Reduced Decompression Sickness Occurrence in Divers With Patent Foramen Ovale. *JACC: Cardiovascular Imaging* [online]. 2022, 15(2), 181-189 [cit. 2022-12-12]. ISSN 1936878X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcmg.2021.06.019 **IF 16,051**

VESELKA, Josef, Petr HÁJEK, Cyril ŠTĚCHOVSKÝ, **Martin HORVÁTH**, Radka ADLOVÁ, Robert ROLAND, Ingrid HOMOLOVÁ, Eva HANSVENCLOVÁ a Petra ZIMOLOVÁ. Long-term survival of carotid stenting patients with regard to single- or double-vessel carotid artery disease: a propensity score matching analysis. *Archives of Medical Science* [online]. 2021, 17(4), 849-855 [cit. 2022-12-12]. ISSN 1734-1922. Dostupné z: doi:10.5114/aoms.2020.98167 **IF 3,318**

HONĚK, Jakub, Martin ŠRÁMEK, Tomáš HONĚK, Aleš TOMEK, Luděk ŠEFC, Jaroslav JANUŠKA, Jiří FIEDLER, **Martin HORVÁTH**, Štěpán NOVOTNÝ a Josef VESELKA. Patent Foramen Ovale Closure Is Effective in Divers. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2020, 76(9), 1149-1150 [cit. 2022-12-12]. ISSN 07351097. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2020.06.072 **IF 24,094**

HONĚK, Jakub, Martin ŠRÁMEK, Luděk ŠEFC, Jaroslav JANUŠKA, Jiří FIEDLER, **Martin HORVÁTH**, Aleš TOMEK, Štěpán NOVOTNÝ, Tomáš HONĚK a Josef VESELKA. High-grade patent foramen ovale is a risk factor of unprovoked decompression sickness in recreational divers. *Journal of Cardiology* [online]. 2019, 74(6), 519-523 [cit. 2022-12-12]. ISSN 09145087. Dostupné z: doi:10.1016/j.jjcc.2019.04.014 **IF 2,974**

HÁJEK, Petr, Jana PÁLENÍČKOVÁ, Jiří FIEDLER, **Martin HORVÁTH**, Vojtěch SUCHÁNEK a Josef VESELKA. Inferior sinus venosus and two ostium secundum atrial septal defects is possible to treat with three occludersth three occluders. *Archives of Medical Science* [online]. 2017, 1, 260-262 [cit. 2022-12-12]. ISSN 1734-1922. Dostupné z: doi:10.5114/aoms.2016.64041 **IF 3,318**

VESELKA, Josef, Miloslav ŠPAČEK, **Martin HORVÁTH**, Cyril ŠTĚCHOVSKÝ, Ingrid HOMOLOVÁ, Petra ZIMOLOVÁ a Petr HÁJEK. Impact of coexisting multivessel coronary artery disease on short-term outcomes and long-term survival of patients treated with carotid stenting. *Archives of Medical Science* [online]. 2016, 4, 760-765 [cit. 2022-12-12]. ISSN 1734-1922. Dostupné z: doi:10.5114/aoms.2016.60964 **IF 3,318**

ŠTĚCHOVSKÝ, Cyril, Petr HÁJEK, **Martin HORVÁTH**, Miloslav ŠPAČEK a Josef VESELKA. Composition of carotid artery stenosis and restenosis: A series of patients assessed with intravascular ultrasound and near-infrared spectroscopy. *International Journal of Cardiology* [online]. 2016, 207, 64-66 [cit. 2022-12-12]. ISSN 01675273. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijcard.2016.01.104 **IF 4,164**

ŠPAČEK, Miloslav., Cyril ŠTĚCHOVSKÝ, **Martin HORVÁTH**, Petr HÁJEK, Petra ZIMOLOVÁ a Josef VESELKA. Evaluation of Cerebrovascular Reserve in Patients Undergoing Carotid Artery Stenting and Its Usefulness in Predicting Significant Hemodynamic Changes During Temporary Carotid Occlusion. *Physiological Research* [online]. 71-79 [cit. 2022-12-12]. ISSN 1802-9973. Dostupné z: doi:10.33549/physiolres.933077 **IF 1,881**

HONĚK, Jakub, Luděk ŠEFC, Tomáš HONĚK, Martin ŠRÁMEK, **Martin HORVÁTH** a Josef VESELKA. Patent Foramen Ovale in Recreational and Professional Divers: An Important and Largely Unrecognized Problem. *Canadian Journal of Cardiology* [online]. 2015, 31(8), 1061-1066 [cit. 2022-12-12]. ISSN 0828282X. Dostupné z: doi:10.1016/j.cjca.2015.03.010 **IF 5,223**

VESELKA, Josef, Miloslav ŠPAČEK, Petr HÁJEK, **Martin HORVÁTH**, Cyril ŠTĚCHOVSKÝ a Petra ZIMOLOVÁ. Impact of single versus double vessel carotid disease on long-term survival in patients treated with carotid stenting. *International Journal of Cardiology* [online]. 2014, 176(3), 1299-1300 [cit. 2022-12-12]. ISSN 01675273. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.165 **IF 4,164**

HONĚK, Jakub, Martin ŠRÁMEK, Luděk ŠEFC, Jaroslav JANUŠKA, Jirí FIEDLER, **Martin HORVÁTH**, Aleš TOMEK, Štěpán NOVOTNÝ, Tomáš HONĚK a Josef VESELKA. Effect of conservative dive profiles on the occurrence of venous and arterial bubbles in divers with a patent foramen ovale: A pilot study. *International Journal of Cardiology* [online]. 2014, 176(3), 1001-1002 [cit. 2022-12-12]. ISSN 01675273. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.218 **IF 4,164**

10.2.2 Spoluautorké publikace bez impact faktoru

HONĚK Tomáš, **Martin HORVÁTH**, Vojtěch HORVÁTH, Marek ŠLAIS, Tomáš KNEIFL, Jakub HONĚK, Andrea HAVLÍNOVÁ, Miroslav VÍTOVEC, Vratislav FABIÁN a P ŠEBESTA. Catheter laser ablation of superficial veins of the lower extremities in the symptomatic treatment of venous reflux comparison of the immediate results of two types of laser. *Rozhledy v Chirurgii* [online]. 2019; 98:248-251. ISSN (On-line) 1805-4579. Dostupné z: doi.org/10.33699/PIS.2019.98.6

HONĚK, Tomáš, **Martin HORVÁTH**, Vojtěch HORVÁTH, Marek ŠLAIS, Tomáš KNEIFL, Jakub HONĚK, Andrea HAVLÍNOVÁ, Miroslav VÍTOVEC, Vratislav FABIÁN a Petr SLOVÁK. Catheter-based endovenous laser ablation of saphenous veins in the treatment of symptomatic venous reflux: Early results. *Cor et Vasa* [online]. 2017, 59(6), e525-e529 [cit. 2022-12-12]. ISSN 00108650. Dostupné z: doi:10.1016/j.crvasa.2016.11.002

ŠPAČEK, Miloslav, Cyril ŠTĚCHOVSKÝ, **Martin HORVÁTH**, Petr HÁJEK a Josef VESELKA. Predicting Hemodynamic Changes of Cerebral Blood Flow during Temporal Carotid Occlusion: A Review of Current Knowledge with Implication for Carotid Artery

Stenting. *International Journal of Angiology* [online]. 2015, 24(03), 210-214 [cit. 2022-12-12]. ISSN 1061-1711. Dostupné z: doi:10.1055/s-0035-1555132

ŠTĚCHOVSKÝ, Cyril, Petr HÁJEK, **Martin HORVÁTH** a Josef VESELKA. Detection of vulnerable atherosclerotic plaque with near-infrared spectroscopy: a systematic review. *Vnitřní Lékařství*. 2014; 60(4) 375-379.

NOVOTNÝ Štěpán, Jakub HONĚK, Jaroslav JANUŠKA, Luděk ŠEFC, **Martin HORVÁTH**, Jiří FIEDLER, Martin ŠRÁMEK, Josef VESELKA, Tomáš HONĚK a Miloš TATÁR. Patent foramen ovale: transcatheter closure or conservative dive profile in decompression sickness prevention in divers? *Cardiology Letters*. 2014; 23:223-227.

HONĚK Jakub, Tomáš HONĚK, Jaroslav JANUŠKA, P ŠEBESTA, Štěpán NOVOTNÝ, Luděk ŠEFC, Jiří FIEDLER, Martin ŠRÁMEK, **Martin HORVÁTH** a M PAROBKOVÁ. Patent foramen ovale and the risk of paradoxical embolization of venous bubbles in divers - cave for foam sclerotization of varicose veins. *Rozhledy v Chirurgii*. 2012;91(7):378-438

10.3 Přednášky, plakátová sdělení na odborných setkáních.

Analýza složení karotického plátu pomocí intravaskulární spektroskopie

XXII. VÝROČNÍ SJEZD ČKS, 2014 Brno

Renal Denervation In A Patient With Type B Aortic Dissection And Resistant Hypertension

TCT Asia Pacific 2014, Seoul

Blízko-infračervená spektroskopie u karotického stentingu

40. České angiologické dny 2015, Praha

Different types of internal carotid artery restenosis: assessment by intravascular ultrasound and near-infrared spectroscopy

EuroPCR 2015, Paris

Využití blízké infračervené spektroskopie v detekci vulnerabilního aterosklerotického plátu- pilotní studie

XXV. VÝROČNÍ SJEZD ČKS, 2015 Brno

Intracoronary near infrared spectroscopy and intravascular ultrasound a novel method for the assesment of a vulnerable atherosclerotic plaque

7th International Student Medical Congress in Košice 2015, Košice

Near-infrared spectroscopy. A new tool for optimization of carotid artery stenting?

21. Československé angiologické symposium 2015, Lednice

Intravascular Near-Infrared Spectroscopy—A Novel Approach in Carotid Artery Stenting

57 th Annual World Congress 2015 - International College of Angiology, Jakarta

Understanding New International Lipid Guidelines to Tackle CV Risk—A Practical Model
57 th Annual World Congress 2015 - International College of Angiology, Jakarta

Spectroscopic analysis of atherosclerotic plaque after bioresorption of the bioresorbable vascular scaffold

8th International Student Medical Congress in Košice 2015, Košice

Spektroskopická analýza aterosklerotického plátu po bioresorpci stentu
XXVI. VÝROČNÍ SJEZD ČKS, 2016 Brno

Endovascular diagnostics

58th Annual World Congress 2016- International College of Angiology, Prague

Biodegradable Vascular Scaffolds—A 2-Year Clinical and Imaging Follow-up
58th Annual World Congress 2016- International College of Angiology, Prague

Spectroscopic analysis of atherosclerotic plaque after bioresorption of the bioresorbable vascular scaffold

European Society of Cardiology Annual Congress 2016, Rome

Spektroskopická analýza aterosklerotického plátu po bioresorpci stentu
XXVII. VÝROČNÍ SJEZD ČKS, 2016 Brno

Spectroscopic analysis of atherosclerotic plaque after bioresorption of the bioresorbable vascular scaffold

European Society of Cardiology Annual Congress 2017, Barcelona

Spectroscopic analysis of atherosclerotic plaque after bioresorption of the bioresorbable vascular scaffold

59th Annual World Congress 2017- International College of Angiology, Vienna

Detection of Coronary Vulnerable Atherosclerotic Plaque—The Role of Biomarkers and Advanced Imaging. Is it time for a paradigm shift in the prevention of atherosclerosis?

61st Annual World Congress 2019- International College of Angiology, Columbus

Je čas na změnu paradigmatu v prevenci aterosklerózy?

Prague Intervention XIV 2020- Prague

MicroRNA-331 and microRNA-151-3p as biomarkers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

XXIX. VÝROČNÍ SJEZD ČKS, 2020 Brno

Chlopenní vady

XXX. VÝROČNÍ SJEZD ČKS, 2021 Brno