

A hidrogén peroxid szerepe a kis vénák vazomotor működésének szabályozásában

Doktori tézisek

Dr. Debreczeni Béla Zoltán



Témavezető: Dr. Koller Ákos egyetemi tanár, MTA doktora

Hivatalos bírálók:

Dr. Bari Ferenc egyetemi tanár, MTA doktora
Dr. Ivanics Tamás egyetemi docens, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Monos Emil professor emeritus, Ph.D.

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Hamar János egyetemi magántanár, Ph.D.
Dr. Nádasy L. György egyetemi docens, Ph.D.

Budapest
2014

1. KLINIKAI BEVEZETÉS

A helyreállító plasztikai sebészetben alkalmazott legkorszerűbb műtéti módszer a szövetek (bőr, zsír, izom, csont) átültetése érnyeles technikával, vagy szabad lebenyként mikrovaszkuláris anasztomózis létrehozása céljából. Ilyen esetekben a lebeny túlélésének záloga a megfelelően atraumatikus sebészi műtéti technika és a lebeny keringésének posztoperatív támogatása. A műtétek sikere nagyban függ az artériás befolyás biztosításán, de a vénás kifolyás megfelelő mértékének megléte legalább olyan fontos. A vénás keringés elégtelensége, az érintett érszakasz konstriktója és/vagy trombózisa vénás pangás kialakulásához és következményes lebeny-nekrózishoz vezethet, mely a műtét sikertelenségét okozhatja

A rekonstrukciós plasztikai sebészetben az iszkémia reperfüzió (I/R) okozta károsodás részben az oxidatív stressz kialakulása miatt jelentősen befolyásolja az izomlebenyek túlélését. Azonban, kevés ismerettel rendelkezünk az I/R során a hemorrheológiai paraméterek és az oxidatív stressz hatásairól, különösen ezen tényezők hatásáról a lebenyek nutritív ellátásáért felelős vénás mikroerek működésére

A vénák fiziológiás szerepének, illetve kóros állapotban a vénás funkciót befolyásoló tényezők pontosabb megismerése és a háttérben működő szabályozó folyamatok felderítése nagyban elősegítheti a műtéttechnika fejlődését és mikrosebészeti módszerek kidolgozását is, de igen fontos a lebenykeringés perioperatív támogatását célzó kezelések kidolgozásában is.

A szöveti sérülés, a reperfüzió és az infekció összefüggésben van a szöveti oxidatív stresszrel. Az egyik ilyen molekula a H_2O_2 . Érdekes azonban, hogy a H_2O_2 antiszeptikus ágensként való klinikai alkalmazása sebészeti beavatkozások során rutinszerű. H_2O_2 oldat használata patkányokban és humán gyógyászatban elősegíti a var leválását és rövidíti a gyógyulási időt. Azonban jellegzetes bullaképződés és ulceráció jelenik meg, ha H_2O_2 kezelést alkalmaznak az új hám láthatóvá válásakor, a pörk leválása után, jelezve e molekula koncentrációfüggő hatásának fontosságát.

A rekonstruktív sebészetben az átültetett lebeny szövetet (bőr, izom, zsír) gyakran kezelik 0,75 – 3% koncentrációjú ($2-8 \times 10^{-2}$ M) H_2O_2 oldattal seb- és szövettisztítás céljából. A H_2O_2 feloldja a véralvadékat és eltávolítja az elhalt sejteket és vért mind a donor, mind a recipiens területeken, hogy megelőzze a fertőzést. H_2O_2 alkalmazásakor az átültetett szövetekben oxidatív stressz fejlődhet ki a mikrosebészeti beavatkozások során.

A kardiovaszkuláris rendszerben számos kórállapotában és az I/R kapcsán is megnő a ROS-ok képződése, köztük a legstabilabb, nem túl reaktív H_2O_2 szintje. A H_2O_2 -t számos sejttípus termelheti (aktivált leukociták, makrofágok, vérlemezkék, stb.). A H_2O_2 hatását az

arteriolákra már jellemezték, azonban nincsenek adatok a H_2O_2 vázizom venulák spontán tónusára gyakorolt direkt hatásáról.

A H_2O_2 exogén adminisztrációja a műtéti sebek dezinfekciója céljából széles körben alkalmazott módszer. A vénás mikrocirkuláció megváltozása különböző kórállapotokban (atherosclerosis, diabetes mellitus, hypertonia, hyperhomocysteinemia) feltételezi az endogén H_2O_2 szerepét a szöveti vérkeringésben.

2. HIPOTÉZISEK

1. Mindezek alapján, és a korábban az arteriolákon végzett kísérletek alapján feltételeztük, hogy a H_2O_2 jelentős vazomotor hatással rendelkezik kis vénákban is.
2. H_2O_2 endotheliális és simaizom mechanizmusokat aktiválva éri el a kis vénák simaizom tónusának változását.

3. CÉLKITŰZÉSEK

Célul tűztük ki, hogy izolált kis vázizom vénákban jellemezzük:

1. Az emelkedő intraluminális nyomás hatását az ér átmérőjére, aktív és passzív (Ca^{2+} -mentes) körülmények között.
2. A miogén válasz alakulását kataláz jelenlétében.
3. A miogén válasz alakulását a nem szelektív COX1 es COX2 gátló indometacin jelenlétében.
4. A miogén válasz alakulását a szelektív TXA_2/PGH_2 receptor blokkoló jelenlétében.
5. A H_2O_2 növekvő (10^{-6} - 10^{-4} M) koncentrációinak hatását izolált vázizom venula átmérőjére, és annak vizsgálatát, hogy milyen sejtszintű mechanizmusok felelősek a vazomotor aktivitásért;
6. Az exogen AA növekvő (10^{-6} - 10^{-4} M) koncentrációinak hatását izolált vázizom venula átmérőjére, és annak vizsgálatát, hogy milyen sejtszintű mechanizmusok felelősek a vazomotor aktivitásért.
7. A kataláz hatását a vázizom kisvéna nyomás H_2O_2 , AA által kiváltott érátmérő változásokra.

4. ANYAGOK, MÓDSZEREK ÉS PROTOKOLLOK

Kísérleteinket hím Wistar patkányok gracilis izmából izolált kis vénákon végeztük. Altatott állatokból a gracilis izom kivételre került, melyet ezt követően 0 - 4 °C-os standard Krebs oldatot tartalmazó, szilikonnal bélelt Petri csészébe helyeztünk. A sóoldat összetétele (mmol/L-ben): 110 NaCl, 5.0 KCl, 2.5 CaCl₂, 1.0 MgSO₄, 1.0 KH₂PO₄, 5.5 glükóz, 24.0 NaHCO₃ volt. A kísérleteket megelőzően a só oldatot 10% O₂, 5% CO₂, 85% N₂ tartalmú gázkeverékkel 20 percig oxigenizáltuk. Az oldat pH-ját 7,4-re állítottuk be. A gracilis izomból mikrosebészeti eszközök és operációs mikroszkóp segítségével izoláltuk a *v. gracilist*. Az intramuszkulárisan haladó vénát, a környező izom és kötőszöveti képletektől, valamint a mellette futó idegtől és gracilis arteriolától kellett a preparálás során elválasztani. Az izolált véna ~1.5 cm-es szakaszát szegmentáltuk és egy speciális, két üvegkanül tartalmazó érkamrába helyeztük. A kamra és az üvegkanülok szintén hűtött, oxigenizált fiziológiás sóoldattal voltak feltöltve. A preparálás során megismert áramlási viszonyoknak megfelelően először a proximális, majd a disztális végét kanüláltuk az érszegmensnek, majd csomózással rögzítettük az üvegkanülökhöz.

4.1 Spontán vazomotor válaszok vizsgálata

Kísérletünk kezdetén a korábban ismertetett nyugalmi kondíciók között ~ 90 percig inkubáltuk a kis vénákat. Az inkubációs periódus alatt mellőztük bármilyen vazoaktív ágens alkalmazását. Kizárólag a Krebs oldat áramlását biztosítottuk és vizsgáltuk a spontán kialakuló vazomotoros válaszokat 10 Hgmm-es intraluminális nyomás mellett.

4.2 Az intraluminális nyomás emelésére adott vazomotor válaszok vizsgálata

Az izolált erek vizsgálatára alkalmazható érkamra-rendszer jellegzetessége, hogy az intraluminális nyomás tetszőleges szabályozására ad lehetőséget. Korábbi vizsgálatok és saját tapasztalatok alapján következtettünk arra, hogy Wistar patkányok általunk vizsgált kis vénáiban fiziológiásan 6-10 Hgmm intraluminális nyomás van jelen, ezért az inkubációs periódusban, illetve később a gátlószerekkel történő inkubációs idő alatt is 10 Hgmm-en tartottuk az intraluminális nyomást.

A kísérletek első fázisában történt inkubációt követően vizsgáltuk az intraluminális nyomás 1-12 Hgmm közötti lépcsőzetes emelésére bekövetkező vazomotor válaszok jellegét. Az intraluminális nyomásértéket 1 – 2 – 4 – 6 – 8 – 10 – 12 Hgmm-re állítottuk be, 3 perces időközönként emelve a nyomást. A kísérletek további szakaszaiban a vazoaktív válaszokat

megvizsgáltuk kontroll körülmények között és gátlószerek jelenlétében is.

A különböző vazoaktív anyagok hatására bekövetkező érátmérő változásokat a lépcsőzetesen emelt intraluminális nyomás hatására kialakult miogén tónushoz viszonyítottuk. Kísérleteinkben kontroll állapotnak a kezdeti inkubációt követően, az intraluminális nyomás emelésére kapott vazomotor válasszal beállt értónust tekintettük, ez mindennemű vazoaktív ágens vagy gátlószer alkalmazása nélkül alakult ki.

4.3 A vazomotor válaszok jelátviteli mechanizmusainak vizsgálata

Az intraluminális nyomás emelésére kapott vazomotor válaszokat különböző gátlószerek jelenlétében is megvizsgáltuk: indometacint, SQ 29,548-at és katalázt alkalmaztunk. A kontroll miogén tónus felvétele után, a gátlószerekkel a korábban ismertetett dózisokban és időtartalomban inkubáltuk a kis vénákat. Ezt követően ismételtén megvizsgáltuk az intraluminális nyomás 1-12 Hgmm közötti lépcsőzetes emelésére bekövetkezett vazomotoros válaszokat. Regisztráltuk a gátlószerek hatásában megváltozott miogén tónust.

4.4 Arachidonsav és H₂O₂ direkt vazoaktív hatásának vizsgálata

Különböző kísérletsorozatokban megvizsgáltuk az arachidonsav és a H₂O₂ direkt vazoaktív hatását. Az extraluminálisan alkalmazott arachidonsav és H₂O₂ emelkedő dózisainak koncentráció-dependens hatását vizsgáltuk gátlószerek alkalmazása nélkül és gátlószerek (INDO, SQ) jelenlétében a kis vénák miogén tónusának szabályozásában.

5. EREDMÉNYEK

5.1 Miogén tónus kialakulása a kis vénákon

Kísérleteinkben azonos méretű venulákat használtunk, a kezdeti $370 \pm 12\mu\text{m}$ -es passzív átmérőről az inkubáció ideje alatt $260 \pm 19\mu\text{m}$ -es aktív (nyugalmi) átmérőre szűkültek be a kis vénák. Az így elért érátmérő, mely megfelel a vizsgált ér spontán miogén tónusának, a kísérletek során folyamatosan megtartott maradt. Az így kialakult értónust aktív érátmérőnek, ún. bazális értónusnak nevezzük. A jelenség pedig, hogy az intraluminális nyomás jelenlétére vazokonstrikciónal válaszol az ér, az aktív, nyomás-indukálta miogén válasz. Megvizsgáltuk,

hogy a kapott miogén tónust, hogyan befolyásolja az intraluminális nyomás magasabb értékre emelése, azaz milyen magas nyomásérték mellett marad intakt a miogén válasz. A 20 Hgmm-es nyomásérték fiziológiásan ezekben az erekben vélhetően csak ritkán fordul elő. Ebből az eredményből arra következtettünk, hogy a 10 Hgmm mellett fennálló miogén tónus egy stabil, jelentős miogén válasz. Az intraluminális nyomás emelésére aktív miogén választ kaptunk. A 6-10 Hgmm-es nyomástartományban volt legerősebb a miogén válasz.

5.2 Indometacin hatása a kis vénák miogén tónusára

A miogén tónus felvétele után vizsgáltuk az intraluminális nyomás 1-12 Hgmm-es lépcsőzetes emelésére kapott vazomotor válaszokat és vizsgáltuk a hatásmechanizmust. Kontroll körülmények között az intraluminális nyomás emelésére jelentős spontán miogén tónus alakult ki a kis vénákban. Megvizsgáltuk, hogy INDO jelenléte hogyan befolyásolja a miogén választ. Látható, hogy INDO szignifikáns mértékben csökkentette az intraluminális nyomás hatására kialakuló miogén értónust. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a miogén válasz kialakulásában COX-enzim származású konstriktor faktorok játszanak szerepet.

5.3 SQ 29,548 hatása a kis vénák miogén tónusára

Az INDO-val végzett kísérleteink alapján feltételeztük, hogy a COX származású konstriktorok, a TXA₂/PGH₂ szerepet játszanak a miogén válasz közvetítésében. Ezért megvizsgáltuk a TXA₂/PGH₂ (TP) receptor blokkoló SQ 29,548 hatását a vazomotor válaszra. Kontroll körülmények között az intraluminális nyomás hatására kialakult a miogén tónus, melyet SQ előkezelés és jelenlét szignifikáns mértékben csökkentett.

5.4 Kataláz hatása a kis vénák miogén tónusára

Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy H₂O₂-nak szerepe lehet a vazomotor válaszok szabályozásában mikroerekben. Ezért megvizsgáltuk, hogy a kataláznak (CAT), mely a H₂O₂-t metabolizáló enzim, milyen hatása van a kis vénák miogén tónusára. Az eredmények a *II. ábrán* láthatók. A kontroll körülmények között kialakult miogén tónust a kataláz enzimmel történő előkezelés szignifikáns mértékben és jelentősebben csökkentette, hasonlóan, mint INDO, vagy SQ 29,548.

5.5 Arachidonsav direkt vazóaktív hatása a kis vénákon

Kísérleteink során vizsgáltuk, hogy az arachidonsav milyen vazóaktív válaszokat vált ki kis vénákon. Az arachidonsav emelkedő koncentrációit extraluminálisan jutattuk az érkamrába. Az emelkedő dózisok hozzáadása között az érkamrát Krebs oldattal átmostuk. Az arachidonsav emelkedő dózisaival igen jelentős konstriktív választ váltottak ki a kis vénákon. A konstriktív válasz mértéke a hozzáadott arachidonsav koncentrációjának emelésével fokozódott. Vizsgáltuk az arachidonsav okozta válaszokat INDO és SQ29,548 előkezelés után is, külön-külön kísérletsorozatokban. Eredményeink azt mutatják, hogy mind INDO, mind SQ 29,548 csökkentette, illetve INDO teljesen megszüntette az arachidonsav okozta konstriktív választ.

5.6 H₂O₂ direkt vazomotor hatása a kis vénákon

H₂O₂ közvetlen vazomotor hatását a kis vénák tónusára a H₂O₂ extraluminálisan hozzáadott emelkedő koncentrációival vizsgáltuk. Az alkalmazott koncentrációk megfelelnek a mikroerek környezetében fiziológiásan is jelen levő H₂O₂ koncentrációknak. A H₂O₂ emelkedő dózisaival jelentős koncentráció-függő konstriktív választ hoztak létre. Feltételeztük, hogy a H₂O₂ okozta konstriktív válaszban a konstriktor prosztaglandinok szerepet játszanak, ezért vizsgáltuk a H₂O₂ okozta válaszokat INDO és SQ jelenlétében is külön kísérletsorozatban. A H₂O₂ okozta konstriktív válasz mind INDO, mind SQ előkezelés után elmaradt. A bazális értónushoz képest az SQ alkalmazását követően jelentős vazodilatációt is kaptunk, mely az erőteljes konstriktor TXA₂/PGH₂ gátlását követően a túlsúlyba kerülő dilatátor faktorok szintjének emelkedésére utal.

6. KÖVETKEZTETÉSEK, ÉLETTANI ÉS KLINIKAI JELENTŐSÉG

Eredményeink alapján, izolált patkány vázizom kis vénákban jelentős nyomás érzékeny miogén válasz mutatható ki. A miogén válasz nagyrészt konstriktor prosztaglandinok, továbbá H_2O_2 által közvetített. A H_2O_2 és az arachidonsav önmagában is befolyásolja a kis vénák átmérőjét. Tehát eredményeink alapján az oxidatív stressz mediátorai és a ROS-ok képesek megváltoztatni a kis vénák átmérőjét, ezáltal a mikrocirkuláció működését jelentősen befolyásolják.

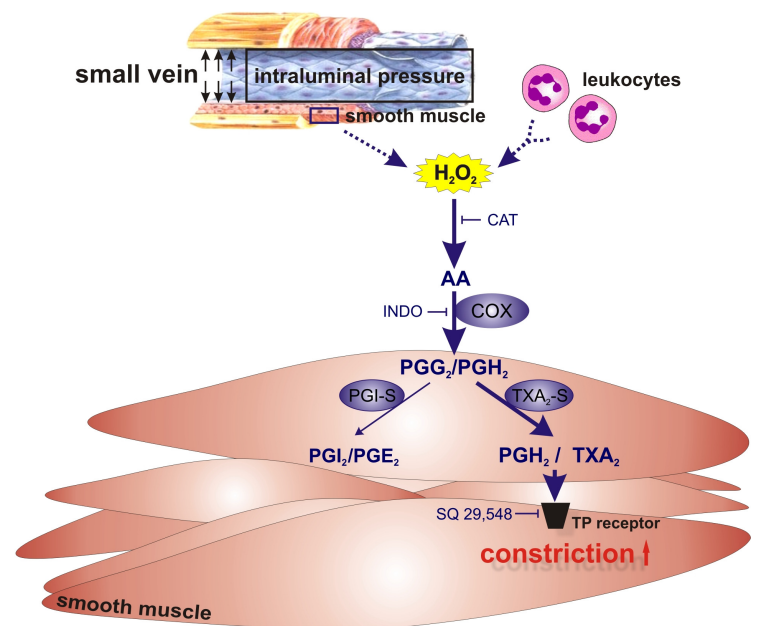
A kis vénákban jelentős nyomás érzékeny miogén válasz alakult ki, ennek mechanizmusát ez idáig csak kevésbé vizsgálták. A miogén reguláció jelensége arteriolákhoz hasonlóan kis vénákban is nagyon fontos lokális áramlási viszonyokat szabályozó mechanizmus. Kis vénák miogén vazomotor működése reológiai funkciókat, a mikrocirkuláció működését és általában is a vénás keringést szabályozza. Eredményeink alapján a miogén válasz létrejöttéért a COX enzim által termelt konstriktor prosztaglandinok, a TXA_2 és PGH_2 felelősek. Jelen kísérleteinkben izolált vázizom kis vénákban is igazoltuk az oxidatív stressz és a ROS-ok hatását a miogén tónus szabályozásában.

Állatkísérletes modellben igazolódott, hogy I/R kapcsán a leukociták szintje a vénás vérben megemelkedik. Ismert továbbá, hogy az aktivált leukociták H_2O_2 -ot termelnek, melynek szöveti szintje akár mikromoláris nagyságrendet is elérhet. A H_2O_2 jelentős vazomotor szereppel bír kis vénákon, konstriktiót hoz létre. A H_2O_2 -mediálta konstriktív válaszokat szintén a konstriktor prosztaglandinok közvetítik.

A H_2O_2 -nak szerepe van a miogén tónus kialakításában is, a konstriktor prosztaglandinok termelődésének fokozása révén. A keringési rendszert érintő különböző megbetegedésekben, valamint lokális oxidatív mechanizmusok során megemelkedő H_2O_2 termelődés az egész keringési rendszer működése szempontjából fontos vazomotor hatásokat közvetíthet. Korábbi közleményekben feltételezték, hogy az egyéb sejtek (pl. fehérvérsejtek) által termelt H_2O_2 hatással van az értónusra. Jelen eredményeink bizonyítják, hogy a H_2O_2 -nak konstriktor hatása van a vázizom kis vénáira, ami támogatja azt az elképzelést, hogy gyulladás során a celluláris elemekből felszabaduló H_2O_2 -nek fontos szerepe lehet a mikrocirkuláció szabályozásában.

A nyomás és a H₂O₂ indukálta miogén válasz feltételezett intracelluláris mechanizmusai patkányból izolált vázizom kis vénákon.

Az intraluminális nyomás vagy a H₂O₂ szint növekedésének válaszként az arachidon savból származó konstriktor prosztaglandinok (PGH₂/TXA₂) szintézise konstriktiókhoz vezet az érfali símaizomban. Ennek élettani szerepét és jelentőségét a következőképpen képzeljük el: az aktivált leukocitákból, makrofágokból és exogén forrásból származó H₂O₂ kiválasztás - intraluminális nyomásnövekedést okoz arachidonsav (AA) túltermelődés révén - ez konstriktor prosztaglandinok képződéséhez vezet - mely modulálja a kisvénák vasomotor tónusát - befolyásolva a rheológiai paramétereket és elősegíti a vérlemezke aggregációt - ezáltal alaposan befolyásolja a vénás és kapilláris mikrocirculációt.



7. ÚJ SAJÁT MEGFIGYELÉSEK

1. A lépcsőzetesen emelt intraluminális nyomás (1-12 Hgmm) miogén választ hozott létre izolált vázizom venulákban [10]. Új eredményeink szerint a miogén válasz részben a konstriktor prosztaglandinok által mediált, mivel COX gátlás (indometacin) szignifikánsan csökkentette a miogén tónust. A TP receptor gátlása a spontán miogén tónus kialakulását szignifikáns mértékben csökkentette, ezért arra következtetünk, hogy a miogén választ a TXA₂/PGH₂ közvetíti. Kataláz hozzáadása szignifikánsan csökkentette a nyomás indukálta miogén tónust, ezért a mediátorok között a H₂O₂ is kiemelt jelentőségű. Összefoglalva: a vázizom venulákban az intraluminális nyomás-indukálta fali feszülés, H₂O₂ felszabadulását okozza, ami beindítja az arachidonsav metabolizmusát, ez pedig konstriktor prosztaglandinok (TXA₂/PGH₂) termelődéséhez és így konstriktióhoz vezet.
2. A H₂O₂ önmagában is hat az izolált vázizom venulák átmérőjére. A kis vénák átmérője koncentrációfüggően csökken a H₂O₂ (10⁻⁹ - 10⁻⁵ M) emelkedő dózisainak hatására. A mechanizmust az endotheliális és simaizom-függő TXA₂/PGH₂ elválasztás közvetíti, mivel a COX gátlás (indometacin) és a TP receptor blokkolása (SQ 29,548) szignifikáns mértékben csökkentette a H₂O₂ okozta miogén választ.

3. Arachidonsav adása (10^{-7} – 10^{-4} M) szintén koncentrációfüggő átmérő csökkenést hozott létre, melyet a COX gátló indometacin és a TXA₂ receptor gátló SQ 29,548 szignifikáns mértékben gátolt. Tehát eredményeink alapján arra következtetünk, hogy az arachidonsav vazokonstriktív hatását a konstriktor prosztaglandinok, a TXA₂/PGH₂ közvetíti.

Korábbi közleményekben feltételezték, hogy az egyéb sejtek (pl. fehérvérsejtek) által termelt H₂O₂ hatással van az értónusra. Eddig azonban nem közöltek eredményeket a H₂O₂-nak a vázizom venulákra gyakorolt direkt hatásáról. Eredményeink az elsők az irodalomban, melyek részletesen feltárták a kis vénák spontán miogén működéséért felelős sejtszintű hatásmechanizmusokat.

A H₂O₂ termelődés és a következményes konstriktor prosztaglandin hatás a vénás mikrocirkuláció csökkenéséhez vezethet, megnövekedett thrombus képződéssel. A H₂O₂ hatást gyakorolhat a lebeny mikrocirkulációjára és annak túlélésére. Az oxidatív stressz szövetsérülései következményei a jövőben csökkenthetők lesznek helyi antioxidáns terápia és/vagy COX gátló, vagy TXA₂/PGH₂ receptor blokkolók alkalmazásával. A jövőbeni új terápiai lehetőségek megelőzhetik a nagyobb szövődeményeket a vénás mikrocirkulációban és fokozhatják a szövetek túlélését.

8. TÁMOGATÁS

A kutatásokat támogatta: OTKA-K-71591 K-108444 és K67984, AHA Founders Aff. 0855910D, TAMOP-4.2.1/B-10/2/KONV-2010-0002, SROP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0024 és -0017.

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnék mondani Dr. Tamás Róbertnek, a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Plasztikai Sebészeti Osztály osztályvezető főorvosának - értékes szakmai tanácsai és támogatása nélkül e tudományos munka nem valósulhatott volna meg.

Külön köszönöm Dr. Koller Ákos professzor úrnak, témavezetőmnek, hogy az általa irányított közös munkánk során mindvégig élvezhettem bizalmát, türelmét, és legfőképpen segítségét, tanácsait a kutatás során adódó problémákkal kapcsolatban. Köszönöm, hogy megtanított tudományosan gondolkodni és a lényeges összefüggéseket meglátni. Professzor úrnak köszönhetem, hogy klinikai munkám közelebb került az alap kutatásokhoz.

Munkám során értékes elméleti és gyakorlati segítségemre volt a közlemények megírása kapcsán Dr. Dörnyei Gabriella, Dr. Csekő Csongor, Dr. Rácz Anita, Dr. Veresh Zoltán, Dr. Matics Róbert és Dr. Hamar János. Az experimentális mérések során Dr. Márki Alex és Dr. Gara Edit precizitása és pontossága garantálta az eredményességet, melyet ezúton köszönök meg. Hálával tartozom Cser Ágnesnek, hogy a labor mérések és a disszertáció elkészítése során tanácsokkal látott el, ügyeim intézésében segítséget nyújtott. Nélküle nem készülhetett volna el a dolgozat végleges formája.

Köszönöm az intézeti vita opponensemnek, Dr. Molnár Miklósnak, hogy értékes tanácsaival, megjegyzéseivel segítette a dolgozat végleges változatának elkészítését. Köszönöm valamennyi klinikai és tudományos munkatársamnak, családomnak a támogató hozzáállását, munkáját és biztatását.

10. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

10.1 Az értekezéshez kapcsolódó közlemények

B. Debreczeni, Z. Veresh, E. Gara, A. Marki, A. Racz, R. Matics, J. Hamar and A. Koller
Hydrogen peroxide via thromboxane A₂ receptors mediates myogenic response of small skeletal muscle veins in rats.

Clinical Hemorheology and Microcirculation. 54 (2013) 393–407 DOI 10.3233/CH-131709

Impact Factor: 3.398

Veresh Z, **Debreczeni B**, Hamar J, Kaminski PM, Wolin MS, Koller A.

Asymmetric dimethylarginine reduces nitric oxide donor-mediated dilation of arterioles by activating the vascular renin-angiotensin system and reactive oxygen species.

Journal of Vascular Research. 2012;49(4):363-72. doi: 10.1159/000337485. Epub 2012 May 30.

Impact Factor: 2.651

10.2 Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemények

Tamas R, Nemeth N, Brath E, Sasvari M, Nyakas C, **Debreczeni B**, Miko I, Furka I.

Hemorheological, morphological, and oxidative changes during ischemia-reperfusion of latissimus dorsi muscle flaps in a canine model.

Microsurgery. 2010 May;30(4):282-8. doi: 10.1002/micr.20699

Impact factor: 1.555

A megjelölt folyóiratok összesített impakt faktora: 7,604

10.3 Egyéb közlemények

Hamar J, Solymár M, Tanai E, Cseplo P, Springo Z, Berta G, **Debreceni B**, Koller A
Bioassay-comparison of the antioxidant efficacy of hydrogen sulfide and superoxide dismutase in isolated arteries and veins.

Acta Physiologica Hungarica Dec 1, 2012

Impact Factor: 0.821