

**AZ ASZIMMETRIKUS DIMETHYLARGININ MIKROVASZKULÁRIS
HATÁSAI: AZ OXIDATÍV STRESSZ ÉS A VASZKULÁRIS RENIN
ANGIOTENZIN RENDSZER KÖLCSÖNHATÁSÁNAK SZEREPE.
ÖSSZEFÜGGÉS A VENULÁK FUNKCIÓJÁNAK KÁROSODÁSÁVAL
HIPERHOMOCISZTEINÉMIÁBAN**

Doktori tézisek

Dr. Veresh Zoltán

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Koller Ákos, egyetemi tanár, MTA Doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Wittmann István, egyetemi tanár, MTA Doktora
Dr. Kékesi Violetta, egyetemi docens, Ph.D.

Szigorlati bizottság:
Elnök: Dr. Monos Emil, ny. egyetemi tanár, MTA Doktora
Tagok: Dr. Hamar Janos, egyetemi magántanár, Ph.D.
Dr. Nádasy György, egyetemi docens, Ph.D.

Budapest
2011

BEVEZETÉS

A szöveti vérkeringés és a mikroerek perifériás rezisztenciájának egyik kulcsfontosságú mediátora a nitrogén-monoxid (NO). A reaktív oxigén gyökök (ROS) a NO-dal reakcióba lépve csökkentik annak biológiai hozzáférhetőségét és ezáltal részt vesznek az erek tónusának szabályozásában, strukturális változásokat okoznak a mikroereken, valamint a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában és progressziójában is lényeges tényezők. Ismert, hogy a nitrogén-monoxid szintézisét L-arginin aminosavból az ún. nitrogén-monoxid szintáz (NOS) enzim végzi, ezért az L-arginin szintetikus előállított metilszármazékai, mint az ω -nitro-L-arginin (L-NNA), az NG-monometil-L-arginin (L-NMMA) vagy az N ω -nitro-L-arginin-metil-észter (L-NAME) gátolják a működését, ezáltal befolyásolják a NO-mediált vazodilatációt. Ugyanakkor ismert tény, hogy az emberi szervezetben is keletkeznek metilált L-argininek, pl. az aszimmetrikus dimetil-L-arginin (ADMA), amelynek a szintje kóros körülmények között, mint például hiperhomociszteinémiában (HHcy), diabetes mellitusban, hipertóniában vagy praeclampsziában megemelkedik. Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy az ADMA nemcsak érzékeny jelzője, hanem rizikó tényezője is a kardiovaszkuláris eseményeknek. Az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) vélhetően NO-szintáz gátlásán keresztül szabályozza az arteriolák tónusát. Legutóbbi tanulmányok azt mutatták ki, hogy az ADMA nem csak az NO szintézisét csökkenti, hanem szuperoxid termelést is indukál.

Jól ismert tény, hogy az angiotenzin II (Ang II)-nek fontos szerepe van a vaszkuláris NAD(P)H oxidáz aktiválásában és ezáltal szuperoxid termelésében. A közelmúltban történt vizsgálatok azt mutatták ki, hogy az exogén ADMA szuperoxid termelődést vált ki. Az erek falában lokálisan termelődő Ang II-nek fontos autokrin és parakrin hatása van a szervezetben keringő renin/angiotenzin II normál illetve alacsony szintjei esetén is.

A homocisztein és az ADMA, biokémiai szempontból, több ponton is összekapcsolódik. Vizsgálati eredmények utalnak arra, hogy hiperhomociszteinémiában nem a homocisztein, hanem a magasabb ADMA plazmaszintje van összefüggésben a kardiovaszkuláris betegségekkel, ezért azt feltételezik, hogy a hiperhomociszteinémiában a magas ADMA és a ROS fontos szerepet játszanak az erek diszfunkciójának kialakulásában.

A szakirodalom áttekintését követően azt feltételeztük, hogy az ADMA aktiválja a szöveti renin-angiotenzin rendszert, főként az angiotenzin 1 receptorokat (A1R), amely a NAD(P)H oxidáz funkcióját fokozza, ezáltal oxidatív stresszt okoz, amely rontja az NO-függő dilatációt, melynek eredményeképpen vázizom arteriolákon vazomotor diszfunkció jön létre.

CÉLKITŰZÉS

1. Az ADMA izolált arteriolák alapátmérőjére gyakorolt hatásának vizsgálata specifikus gátlószerek jelenlétében
2. Az ADMA hatásának vizsgálata az áramlás függő dilatációra specifikus gátlószerek jelenlétében izolált arteriolákon
3. Az ADMA hatása az érfunkció vizsgálatára használatos agonisták (acetilkolin, nátrium nitroprusszid) válasza specifikus gátlószerek jelenlétében izolált arteriolákon
4. Az ADMA okozta szuperoxid emelkedés eredetének tisztázása és a sejt szintű mechanizmusok vizsgálata, melyek érintettek az ADMA által létrehozott vazomotor diszfunkcióban. Az ADMA arteriola alapátmérőjére gyakorolt hatásának vizsgálata specifikus gátlószerek jelenlétében

MÓDSZER

A kísérleteket hím Wistar patkányok (~350 g) izolált gracilis arterioláin végeztük (belső érátmérő $153 \pm 4 \mu\text{m}$ és a passzív átmérő $235 \pm 3 \mu\text{m}$, 80 Hgmm-es nyomáson). Az erek belső átmérőjének változását mikroangiométerhez csatlakoztatott videomikroszkópos rendszerrel mértük, és kiírón valamint analóg-digitális konverterrel PowerLab szoftverrel rögzítettük. A szervfürdőben levő arteriolát a ciklooxigenáz enzimet gátló indomethacinnal előinkubáltuk. Az erek endothelium épségének és az agonista-indukált válaszok vizsgálatához endothelium-függő vazodilatátor acetilkolint és endotheliumtól függetlenül ható vazodilatátor nátrium nitroprussidot használtunk. Az erek alapátmérőjét ADMA adását követően, gátlószerek jelenlétében mértük az idő függvényében. Az erek további funkcionális vizsgálatához intraluminális áramlást hoztunk létre, miközben a nyomás állandó maradt. A kísérleteket 10^{-4} dózisú ADMA, L-arginin és különböző gátlószerek jelenlétében megismételtük. A következő gátlószereket használtuk fel vizsgálataink során: a NAD(P)H oxidázt gátló apocynint, a xantin oxidázt gátló oxypurinolt, a reaktív oxigén gyököket vízzé alakító szuperoxid dizmutázt (SOD) és katalázt (CAT), az angiotenzin konvertáló enzimet gátló quinaprilt, az angiotenzin I receptor blokkoló telmisartant és losartant.

Az izolált vázizom femorális arteriák falában keletkező szuperoxid kimutatását lucigenin kemilumineszcenciával (CL), valamint hydroethidinnel végeztük.

EREDMÉNYEK

Az ADMA hatása az arteriola alapátmérőjére és az agonista-indukált válaszokra

ADMA (10^{-4} M) jelenléte az izolált gracilis arteriolák alapátmérőjét szignifikáns mértékben csökkentette. Endotél denudáció illetve az arteriolák inkubációja NAD(P)H oxidáz inhibitor apocyninnel vagy az angiotenzin-konvertáló enzim gátló quinaprillal megszüntette az ADMA-kiváltotta konstriktiót, a xantin-oxidáz gátló oxypurinol viszont hatástalan volt. ADMA jelenlétében szignifikánsan csökkent dilatációt találtunk a NO donor nátrium nitroprusszid (SNP) hatására, melyet a SOD/CAT jelentősen javított, míg az acetilkolin hatását nem befolyásolta 10^{-4} M ADMA.

Az ADMA hatása az arteriola áramlás-függő válaszokra

Az izolált arteriolák átmérője az intraluminális áramlás fokozatos növelése (5, 10, 15, és 20 uL/min) kontroll körülmények között értágulatot okozott. Az áramlás megszűnése után az arteriola átmérője visszatért a kiindulási állapotba. ADMA (10^{-4} M) jelenlétében az áramlás lépcsőzetes növelése nem okozott érátmérő növekedést (maximum $31 \pm 2\%$ -ról $3 \pm 1\%$ -ra), míg SOD/CAT visszaállította az áramlás-indukálta dilatációt (maximum $28 \pm 2\%$ -ra). L-arginin és ADMA jelenléte nem változtatott szignifikáns mértékben az intraluminális áramlás lépcsőzetes emelésére létrejövő érválaszon az ADMA-kezelt arteriolákkal összehasonlítva. Az apocynin jelentősen javított az ADMA által csökkentett áramlás-indukálta dilatáción (maximum $4 \pm 1\%$ -ról $25 \pm 3\%$ -ra) így csaknem visszaállítva a kontroll arteriolákban mért értéket, míg a xantin oxidáz gátló oxypurinol hatástalan volt. A további kísérletekben a quinapril és losartan ugyancsak visszaállította az áramlás-indukálta dilatációt, amit az ADMA csökkentett (maximum $32 \pm 2\%$ és $23 \pm 2\%$).

Az ADMA hatása az erek szuperoxid termelésére

Ethidium bromiddal (EB) festett erek fluoreszcenciáját vizsgáltuk kontroll körülmények között és ADMA inkubációt követően. Az ADMA hatására az EB festés után intenzívebb festődést mértünk a kontroll erekhez viszonyítva, míg további apocynin, quinapril vagy losartan inkubáció csökkentette az ér falában a fluoreszcenciát.

További vizsgálatokat végeztünk, hogy meghatározzuk a szuperoxid jelenlétét, ezért artéria femoralist használva lucigenin chemilumineszcenciát mértünk. Azt találtuk, hogy ADMA jelenlétében a chemilumineszcencia szignifikánsan nagyobb volt

a kontrollhoz viszonyítva, míg a NO donor SNP vagy angiotenzin I receptor blokkoló szignifikánsan csökkentette azt.

MEGBESZÉLÉS

Kísérleteink eredménye alapján kimondhatjuk, hogy izolált gracilis izom arteriolában az aszimmetrikus dimetilarginin, az ADMA

- 1) csökkentette az alapátmérőt, amelyet a NAD(P)H oxidázt gátló apocynin és ACE gátló quinapril visszaállított, azonban a xantin oxidáz oxypurinol hatástalan volt,
- 2) meggátolta az áramlás-indukálta dilatációt, amelyet a reaktív oxigén gyök fogó SOD és CAT, illetve a NAD(P)H oxidázt gátló apocynin, ACE gátló és AT1R blokkoló visszafordított, viszont L-arginin és oxypurinol adása hatástalan volt,
- 3) fokozta a vaszkuláris oxidatív stresszt, amelyet apocynin, ACE gátló és AT1R blokkoló jelenléte normalizált és a megnövekedett lucigenin chemilumineszcenciát meggátolta a NO donor SNP és AT1R blokkoló jelenléte.

Az eddigi eredmények alapján úgy tűnik, hogy az emelkedett ADMA plazmaszintje összefüggésben van a kardiovaszkuláris betegségekkel humán vizsgálatokban és állatkísérletekben. Számos betegségben, mint pl. hipertóniában, diabetesben és hiperhomociszteinémiában metilált L-argininek szintje, így az ADMA szérum szintje is szignifikánsan magasabb. Korábbi (főleg biokémiai) vizsgálatok kimutatták, hogy az ADMA két feltételezett mechanizmus révén fejt ki hatását: egyrészt ADMA gátolja az eNOS működését, másrészt ADMA jelenlétében a homodimer eNOS "szétkapcsolódik" a szubsztrát L-arginin hiányában, miközben NO helyett szuperoxidot termel.

Ugyanakkor, állatkísérleteken végzett vizsgálatokból kiderült, hogy az ADMA-nak eNOS-tól független hatása is van. Így például ADMA kontroll és eNOS-KO egerek koszorúereiben mikrovaszkuláris léziókat okozott, amely eNOS-tól független hatását bizonyítja, továbbá az is, hogy L-arginin adása hatástalan volt. Továbbá, ADMA szuperoxidot termelő hatását leírták monocytákon, epitelsejteken, endotéliumon és szívizomsejteken is. Azonban az a mechanizmus, mely révén szuperoxid termelést vált ki, nem ismert. Korábbi vizsgálatok fokozott NAD(P)H oxidáz aktivitást észleltek olyan betegségekben, mint például hipertóniában, diabetesben vagy hiperhomociszteinémiában. Ezekben a betegségekben az ADMA szérum és valószínű celluláris szintje emelkedett. Logikusnak tűnt az a feltételezés, hogy az ADMA, a NOS gátlásán kívül, fokozza a szuperoxid termelést valószínűleg a NAD(P)H oxidáz aktiválásán keresztül. Mivel az angiotenzin II ismert aktivátora a NAD(P)H oxidáznak

ugyancsak feltételezhető szerepe lehet a renin-angiotenzin rendszernek (RAS) az ADMA által létrejött arteriola diszfunkcióban. Ezért vizsgáltuk az ADMA hatását izolált vázizom arteriolák vazomotor működésére.

Elsőként igazoltuk, hogy az ADMA szignifikáns konstriktiót vált ki arteriolákon. Ezt a konstriktiót előzetes szuperoxid-dizmutáz és kataláz inkubáció gátolta, amely eredmény alapján feltételezhető, hogy az arteriolák átmérőcsökkenését a megnövekedett oxidatív stressz okozta. Kimutattuk, hogy ADMA jelenlétében a NAD(P)H oxidáz inhibitor apocynin visszaállította az arteriolák normál átmérőjét. Endotélium fosztott erekben további ADMA hozzáadása nem csökkentette az arteriolák alapátmérőjét. Továbbá azt találtuk, hogy a xantin oxidáz gátló oxypurinol inkubációja az említett konstriktiókat nem gátolta. Összességében az alábbi eredmények szerint az arteriolák átmérőcsökkenését a megnövekedett szuperoxid-szint és a NO közti reakció okozza, a ROS termelésért pedig nem a xantin oxidáz, hanem elsősorban a NAD(P)H oxidáz felelős. Korábbi tanulmányok bizonyították, hogy az L-arginin a NO-képződés prekuzora, és az L-arginin-szint növelése elősegíti a NO-képződést, L-arginin adagolása meggátolja az eNOS "székapcsolásából" eredő szuperoxid termelést. A jelen kísérletekben azonban az L-arginin nem fordította vissza az áramlás-indukált dilatációt az ADMA-val kezelt arteriolákban.

Tovább vizsgálva az ADMA szuperoxidon keresztüli hatását, izolált gracilis arteriolák dilatációjának kiváltásához NO-donor SNP-t használtunk. Az ADMA szignifikánsan csökkentette a NO-donor SNP-indukálta dilatációt arteriolákon és ezt a hatást a SOD/CAT szignifikánsan gátolta. Ebből arra következtettünk, hogy a csökkent dilatációért az ADMA jelenlétében megnövekedett szintű ROS és az SNP-ből felszabaduló NO egymást gátló hatása felelős.

Számos in vitro és in vivo tanulmány bizonyította az angiotenzin II NAD(P)H oxidáz aktiválásában betöltött szerepét, és ezáltal oxidatív stresszt okozó hatását. Korábbi kutatások az ADMA és a RAS lehetséges interakcióját is felvetették. Ezek alapján feltételeztük, hogy az arteriolák falában elhelyezkedő szöveti RAS-nak szerepe van az ADMA-indukálta oxidatív stresszben. Ezzel összhangban kimutattuk, hogy ADMA jelenlétében az ACE-gátló quinapril és az AT1R-blokkoló losartan visszaállította az áramlás-indukálta dilatációt az arteriolákban, valamint a quinapril az ADMA-okozta alapátmérőcsökkenést is gátolta. Továbbá azt találtuk, hogy az ADMA növelte a DHE fluoreszcenciát, amelyet apocynin, quinapril vagy losartan jelenléte szignifikánsan csökkentett a kontroll szintre. Ezen kívül az ADMA fokozta a lucigenin kemilumineszcenciát, amelyet NO donor SNP, vagy AT1R-blokkoló telmisartan előinkubáció meggátolt. Összességében feltételezzük, hogy az ADMA eddig ismeretlen mechanizmus(ok)on

keresztül aktiválja a mikrovaszkuláris RAS-t, amely emelkedett angiotenzin II szintekhez vezet a mikroerek falában és ezen ADMA-Ang II úton termelt reaktív oxigénradikálok termelésében az AT1 receptoroknak szerepe van.

Korábbi tanulmányok jelentős kapcsolatot mutattak ki az ADMA, a homocisztein metabolizmus és a vaszkuláris történések között. Számos egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorhoz hasonlóan a hiperhomociszteinémia endotheliális diszfunkcióhoz vezet a NO csökkent biológiai hozzáférhetőségéből adódóan. A csökkent NO elérhetőségéért felelős molekuláris mechanizmusok nem teljesen ismertek, de újabb bizonyítékok feltételezik az ADMA kulcsmediátor szerepét. Számos állat- és klinikai kísérlet mutatott ki szoros összefüggést a plazma teljes homocisztein szintje, az ADMA plazmaszintje és az endotheliális diszfunkció között. Ezzel összefüggésben kimutattuk, hogy a venulás tónus endotheliális szabályozása alapvetően megváltozott hiperhomociszteinémiában (ez utóbbi ismertén összefügg a megnövekedett ADMA szintekkel), köszönhetően a megnövekedett thromboxán A₂ és emelkedett ROS szinteknek. Ezek a faktorok növelhetik a vénás ellenállást és egyidőben szerepet játszanak a megnövekedett thrombocytá-aggregációban és thrombusképződésben, ezáltal elősegítve az okklúziós vaszkuláris betegségek kifejlődését.

Az emelkedett ADMA-szintekhez kapcsolódó számos kóreléptani folyamat kimutatása mellett kutatásaink számos betegség esetében elméleti alapot képeznek az antioxidánsok, specifikusabb NAD(P)H oxidáz gátlók használatára és legfőképpen a szöveti renin-angiotenzin rendszer gátlóknak lehet fontos klinikai hatása.

A TÉZISSEL ÖSSZEFÜGGŐ KÖZLEMÉNYEK

Z Veresh, A Racz, G Lotz, A Koller. ADMA Impairs NO Mediated Arteriolar Function Due to Increased Superoxide Production by the Ang II - NAD(P)H Oxidase Pathway. *Hypertension*. 2008 Nov; 52:960-6. **IF 2008: 7,4**

Racz A, **Veresh Z**, Lotz G, Bagi Z, Koller A. Cyclooxygenase-2 derived thromboxane A₂ and reactive oxygen species mediate flow-induced constrictions of venules in hyperhomocysteinemia. *Atherosclerosis*. 2010 Jan;208:43-9. **IF 2009: 4.522**

Z Veresh, PM Kaminski, MS Wolin, A Koller. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) activates RAS-ROS pathway and reduces nitric oxide-mediated dilations of arterioles. *J Vasc Res*. 2011. *Submitted*. **IF 2009: 2.895**

EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

A Racz, **Z Veresh**, N Erdei, Z Bagi, A Koller. Thromboxane A₂ contributes to the mediation of flow-induced responses of skeletal muscle venules. Role of COX-1 and COX-2. *J Vasc Res*. 2009 Jan 21; 46:397-405. **IF 2009: 2.895**

B Stenczer, A Molvarec, **Z Veresh**, N Gullai, GyR Nagy, Sz Walentin, J Szijarto, J Rigo. Circulating levels of the anti-angiogenic thrombospondin-2 (TSP-2) are elevated in preeclampsia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2011 Jun 18. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01220. **IF 2010: 1.860**

ABSZTRAKTOK

A. Racz, E. Toth , **Z. Veresh**, J. Toth, A. Koller. Increased role of prostaglandin H2/thromboxane A2 in mediation of flow dependent responses of gracilis muscle venules in hyperhomocysteinemia. Experimental Biology 2007, Washington D.C., USA. FASEB JOURNAL Volume: 21 Issue: 6 Pages: A846-A847.

Racz A., **Veresh Z.**, Toth E., Toth J., and Koller A. Prostaglandin H2/thromboxane A2 (PGH2/TXA2) mediates flow dependent constriction of gracilis muscle venules in hyperhomocysteinemia (HHcy). World Congress on Hyperhomocysteinemia - 6th Conference on Homocysteine Metabolism, Saarbruecken, Germany, June 5-9, 2007.

Koller A., Racz A., **Veresh Z.** and Toth J. Potential role of asymmetrical dimethylarginine in the impaired regulation of microvascular tone in hyperhomocysteinemia. World Congress on Hyperhomocysteinemia - 6th Conference on Homocysteine Metabolism, Saarbruecken, Germany, June 5-9, 2007.

Z. Veresh, A. Racz, J. Hamar, A. Koller: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) elicits superoxide production in isolated arterioles via NAD(P)H oxidase. Experimental Biology 2008, San Diego, USA

A. Racz, **Z. Veresh**, A. Koller: Dilator NO, prostaglandins (PGs) and constrictor PGH2/thromboxane A2 mediate flow-induced dilation of venules. Experimental Biology 2008, San Diego, USA.

Z. Veresh, A. Racz, A. Koller. Involvement of local renin angiotensin system (RAS) and NAD(P)H oxidase in the asymmetric dimethylarginine (ADMA)-induced Superoxide production and arteriolar vasomotor dysfunction. 25th Conference of the European Society for Microcirculation, Budapest, Hungary, 26-29 August, 2008. J Vasc Res. 2008;45 Suppl 2:115.

Z. Veresh, A. Racz, G. Lotz, N. Erdei, Z. Bagi, A. Koller. COX-2 derived prostaglandin H2/thromboxane A2 (PGH2/TXA2) mediates flow dependent constrictions of gracilis muscle venules in hyperhomocysteinemia (HHcy). 25th Conference of the European Society for Microcirculation, Budapest, Hungary, 26-29 August, 2008. J Vasc Res. 2008;45 Suppl 2:33.

P Banga, A Racz, **Z Veresh**, P Toth, A Marki, A Koller. Temperature substantially modulates the basal tone of arterioles. 25th Conference of the European Society for Microcirculation, Budapest, Hungary, 26-29 August, 2008. *J Vasc Res.* 2008;45 Suppl 2:109.

B. Debreczeni, **Z. Veresh**, A. Racz, A. Marki, R. Tamas, A. Koller. Potential role of hydrogen peroxide (H₂O₂) mediating myogenic response of isolated skeletal muscle venules. 25th Conference of the European Society for Microcirculation, Budapest, Hungary, 26-29 August, 2008. *J Vasc Res.* 2008;45 Suppl 2:110.

P. Toth, J. Toth, A. Marki, A. Racz, **Z. Veresh**, A. Koller. In vitro methods to investigate the vasomotor activity of microvessels. 25th Conference of the European Society for Microcirculation, Budapest, Hungary, 26-29 August, 2008. *J Vasc Res.* 2008;45 Suppl 2:114

Veresh Z, Racz A, Koller A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) elicits oxidative stress by activating the arterial renin-angiotensin system and inhibit flow-induced dilation. Annual Meeting of the Society for Microcirculation & Vascular Biology, Aachen, Germany, 25-27 September, 2008

Márki A., **Veres Z.**, Racz A., Koller A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) interferes with the regulation of arteriolar tone by activating local renin-angiotensin system -- Role nitric oxide and superoxide. 8th ZIMS, Zagreb International Medical Summit for students and young doctors, Zagreb, Croatia, in: *Lijecnicki Vjesnik*, 130 Supplement:5., pp: 65., 2008.

Z. Veres, Akos Koller. Inhibitors of aldose reductase and sorbitol dehydrogenase mitigate hyperglycemia-induced arteriolar dysfunction. *Experimental Biology* 2009, April 18-22, 2009, New Orleans, USA.

Debreczeni B, **Veresh Z**, Racz A, A Koller. Potential role of hydrogen peroxide (H₂O₂) mediating myogenic response of isolated skeletal muscle venules. *Acta Physiologica Hungarica*. Vol.:96 Issue: 1 Pages: 67-67. Mar 2009.

Racz A, **Veresh Z**, Erdei N, Koller A. The role of cyclooxygenase-1 and-2 (COX-1,-2) in mediation of flow-induced responses of venules. *Acta Physiologica Hungarica*. Vol.:96 Issue: 1

Pages: 116-116. Mar 2009.

Alex Marki, **Z. Veres**. ADMA reduces nitric oxide (NO) mediated vasomotor activity by inducing oxidative stress. International Scientific Students Conference. April 24-25, Moscow, Russia.

Veres Z, Marki A, Koller A. Superoxide-induced increased arteriolar tone by ADMA, via the Ang II - NAD(P)H oxidase pathway. "Works and Views in Endothelium-Dependent Vasodilation". May 13-14, 2009, Iasi, Romania.

Koller A, Debreczeni B, **Veres Z**. Myogenic response of venules. Possible role of hydrogen peroxide (H₂O₂). Acta Physiologica Hungarica. Vol.: 97 Issue: 1 Pages: 66-66. Mar 2010.

Debreczeni B, **Veres Z**, Racz A, Koller A. Possible role of hydrogen peroxide (H₂O₂) in regulating the vasomotor tone of venules. Acta Physiologica Hungarica. Volume: 97 Issue: 1 Pages: 67-67. Mar 2010.

A Marki, E Gara, **Z Veresh**, L Seress, P Toth, A Koller. Role of endothelial surface layer in mediation of flow-induced dilation of isolated arterioles. FASEB JOURNAL. Volume: 24. Pages: 975.15. April 2010.