

Arachidonsav származékok szerepe az agyi véráramlás és légzés szabályozásában

Doktori tézisek

Dr. Iring András

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Benyó Zoltán, D.Sc., egyetemi tanár

Konzulens: Dr. Sándor Péter, D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Farkas Eszter, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Terebessy Tamás, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság

Elnöke: Dr. Szabó Attila, D.Sc., egyetemi tanár

Tagjai: Dr. Riba Pál, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Dénes Ádám, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Budapest, 2017

BEVEZETÉS

Az agyi keringészavarok, mint az iszkémiás-, hemorrágiás sztróke valamint a szubarachnoidális vérzés a negyedik vezető halálozási ok a fejlett országokban. Agyvérzés során az agyi vérkeringés elégtelen a metabolikus igény, főleg oxigén, kielégítéséhez, mely hipoxiához vezet. A kialakuló oxigén-szegény állapot csökkenti az agyi sejtek oxidatív energiatermelését, mely az ATP elégtelen képződéséhez vezet. Ennek hatására az ATP-függő ion-pumpák, mint a Na^+/K^+ ATPáz, képtelenné válnak a transzmembrán iongradiens fenntartására. Az extracelluláris térből beáramló Ca^{2+} lipázokat aktivál, mint a foszfolipáz A_2 , mely az arachidonsav képződéséhez, továbbá arachidonsav metabolitok formációjához vezet. A megemelkedett intracelluláris kalcium koncentráció a Ca^{2+} -calmodulin complexet aktiválva fokozza a neuronális és endotheliális nitrogén monoxid-szintáz (NOS) aktivitását, ezáltal növeli a rendkívül potens vazodilatátor molekula, a nitrogén monoxid (NO) képződését. A kezdeti erőteljes NO képzést követően a NOS aktivitása és a NO termelődése fokozatosan csökken, mely különösképpen jelentős, amennyiben az agyi keringészavar hipertóniával, traumás agyi sérüléssel vagy diabetes mellitusszal társul.

Korábban már megfigyelték, hogy olyan kórélettani körülmények között, melynek során az oxigén és a NO ellátás korlátozott, az érgyázat érzékenysége vasoaktív

molekulákkal szemben fokozott. Az agyban alacsony frekvenciájú véráramlás oszcilláció jelentkezik, melyet izolált erek esetén vazomóciónak neveznek, amely a klinikai megfigyelések szerint megelőzi az agyi vazospazmus megjelenését.

Ennélfogva az agyi vérkeringés szabályozásának alaposabb megértése nélkülözhetetlen az agyi keringészavarok sikeres kezeléséhez, valamint az eredményesebb felépülés eléréséhez. Jelenlegi munkám során az arachidonsav származékainak, fókuszálva a tromboxán A_2 (TXA₂) és endokannabinoidok (EC), szerepét vizsgáltam az agyi véráramlás szabályozásában.

CÉLKITŰZÉS

Endotheliális-diszfunkcióhoz gyakran kapcsolódik az agyi vérkeringés és az agyi erek tónusának lassú hullámú oszcillációja, mely a csökkent NO termelés következménye. Nemzetközi irodalomból ismert, hogy NOS gátlás a vazomóció megjelenésének esélyét növeli, valamint UTP vagy U-46619, a TXA₂ stabil szintetikus analógja, adása kiváltja azt. A megfigyelt hatás *in vitro* tromboxán receptorok (TP) jelenlététől függ, a receptor gátlása a vazomóció megszűnéséhez vezetett. Kísérleteink során feltételeztük, hogy NO-hiányos környezetben a TP-receptorok felszabadulnak a NO tónusos gátlása alól, mely a TP-receptorok hiperszenzitivitásához, valamint vazomóció és agyi véráramlás oszcilláció kialakulásához vezet.

Kísérleteink második csoportjában egy másik arachidonsav származék, az endokannabinoid rendszer szerepét vizsgáltuk az agyi véráramlás és kardiorespiratórikus rendszer szabályozásában. Korábbi közlések egy részről az endokannabinoidok értágító, valamint agyi véráramlást növelő hatásáról számol be kutyában, macskában és emberben, ezzel szemben ellentmondásos eredmények születtek patkányokban, ahol EC adása az agyi véráramlás csökkenéséhez vezetett. Ezek az adatok azonban különböző *exogén* kannabinomimetikumok szervezetbe juttatását követő megfigyelésekből származtak, így nem feltétlenül reprezentálják a regionálisan eltérő koncentrációiktól függő, *endogén* kannabinoid molekulák hatásait. Kísérleteinkben a lokálisan felszabaduló endokannabinoidok visszavételét gátoltuk AM-404 adásával, mely vegyület elsősorban a kannabinoidok centrális szabályozásban betöltött szerepéről tájékoztat. Továbbá vizsgáltuk a CB1 receptorok konstitutív aktivitását CB1 receptor inhibitor/inverz agonista (AM-251) kezelést követően a cerebrovaszkuláris és kardiorespiratórikus szabályozásban élettani, valamint EC aktivációt követően.

Számos közlemény számol be az endokannabinoidok okozta kardiovaszkuláris depresszióról, melynek mértéke a megfigyelések alapján jelentősen függött attól, hogy az állatok mesterségesen vagy spontán lélegeztek. Ennek hátterében álló pontos mechanizmus nagyrészt ismeretlen, habár feltételezik az EC centrális hatását a

nyúltvelői légzőközpontokban, valamint a CB1 receptorok részvételét. Kísérleteinkben az endokannabinoid rendszer aktivitását AM-404 adásával fokoztuk és pulzoximetriával vizsgáltuk a respiratórikus paraméterek változását. Kísérleteinket mind vad-típusú, mind pedig CB1 receptor hiányos egereken (CB1-KO) megismételtük, azt vizsgálva, hogy az EC rendszer CB1 receptorok közvetítésével hogyan befolyásolja a légzésszabályozást.

KÍSÉRLETI ÁLLATOK, ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Kísérleti Állatok

Kísérleteinket (1) hím Wistar patkányokon (300-400 g) végeztük a Magyar Állatvédelmi Törvény (243/1988) irányelvei szerint, valamint a Semmelweis Egyetem Kísérleti Állatok Etikai Használatával Foglalkozó Bizottság (590/99 Rh) valamennyi eljárását jóváhagyta, továbbá (2) CB1-KO egereken, Dr. Andreas Zimmer (Institute of Molecular Psychiatry, University of Bonn, Németország) felajánlásával és jóváhagyásával.

Anyagok

A CB1 receptor antagonist/inverz agonista AM-251-et (1-(2, 4-dichlorophenyl)-5-(4-iodophenyl)-4-methyl-N-1-piperidinyl-1H-pyrazole-3-carboxamide) és az endokannabinoid re-uptake gátló AM-404-et (N-(4-hydroxyphenyl)-5Z, 8Z, 11Z, 14Z-eicosatetrenamide) Cayman Chemicals-től vásároltuk (Ann Arbor, MI, USA); mindkét vegyszert 1 ml oldószerben oldottuk, melynek összetétele ethanol/emulphor/saline (1:1:8; v:v:v) volt. Ketamine-t (Calypsol) és xylazine-t (CP-Xylazine) a Richter Gedeon Plc. (Budapest, Magyarország) és CP-Pharma GmbH (Burgdorf, Németország) vásároltuk. A tromboxán A₂ receptor agonista U-46619-t (9,11-dideoxy-9 α ,11 α -methanoepoxy Prostaglandin F2 α), a tromboxán A₂ inhibitor Ozagrel-t (sodium;(E)-3-[4-(imidazol-1-ylmethyl)phenyl]prop-2-enoate), a nitrogen monoxid szintáz gátló L-NAME-et (N ω -Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride), a Rho-kináz gátló Y-27632-t ((R)-(+)-trans-4-(1-Aminoethyl)-N-(4-Pyridyl) cyclohexanecarboxamide dihydrochloride), bradykinint, Uridine-5'-trifoszfátot (UTP), endothelin-1-et (ET-1) és Urethan-t (Carbamic acid ethyl ester) Sigma-tól szereztük be (St. Louis, MO, USA).

Módszerek

Wistar patkányokat urethannal anesztetizáltuk (1,5 g kg⁻¹ intraperitoneálisan), az altatás mélységét rendszeresen

ellenőriztük a korneális vagy a plantáris reflex kiváltásával és amennyiben szükségesnek bizonyult, további urethant adtunk. A kísérleti állatok spontán lélegeztek trachea kanülön keresztül. További katétereket helyeztünk mindkét oldali arteria femoralisba (vérnyomás mérés és vérgáz mintavétel céljából), valamint a bal oldali véna femoralisba (anyagbeadás céljából). Az állatok hőmérsékletét 36,5-37,5 °C tartottuk. Szisztémás arteriás vérnyomást polygraph-on regisztráltuk (Model 7E, Grass, Quincy, MA, USA). Kísérleti egereket ketamine (100 mg kg⁻¹) és xylazine (10 mg kg⁻¹) intraperitoneális adásával anesztetizáltuk, az altatás mélységét rendszeresen ellenőriztük és amennyiben szükségesnek bizonyult, további anesztetikumot adtunk. Az állatok spontán lélegeztek. Az állatok hőmérsékletét 36,5-37,5 °C tartottuk.

A cerebrokortikális véráramlást (CoBF) lézer-Doppler áramlásmérővel (LD) detektáltuk. A patkányok fejét rögzítettük, majd a koponyacsontot a parietális régióban elvékonyítottuk a lamina interna megsértése nélkül. Két lézer-Doppler mérőfejet rögzítettünk az elvékonyított parietális terület fölé (4 mm –re kaudálisan a szutura koronálisztól, 5 mm –re laterálisan a szutura szaggítálistól) és a lézer-Doppler fluxusát regisztráltuk (MBF3D, Moor Instruments, UK). Minden kísérlet előtt az LD mérőfejeket kalibráltuk a gyártó utasításainak megfelelően. A kísérlethez használt lézer hullámhossza az infravörös tartományban (780 nm) volt és megközelítőleg 1 mm –re penetrált az agyállományba

körülbelül 7 mm^2 –es terület véráramlásáról szolgáltatva információt. A vérnyomás, szívfrekvencia és CoBF változását folyamatosan regisztráltuk (BIOPAC Systems Inc, Goleta, CA, USA). Arteriás vérgáz és pH értékét Radiometer (Bronshoj, Dánia) ABL-77 analizátor, továbbá a kilélegzett CO_2 mennyiségét kapnograph (Capstar-100, CWE Inc., Ardmore, PA, USA) segítségével mértük.

Egérkísérleteinkben az egerek véltlenszerűen kiválasztott lábáról a szőrzetet eltávolítottuk (Veet, Unilever, UK). Oxigén szaturációt, légzésszámot és a légzéshez társuló érfaldisztenziót MouseOX pulzoximeterrel regisztráltuk (Starr Life Sciences Corp., Oakmont, PA, USA). Az arteriás oxigén szaturáció értékét normalizáltuk az AM-404 adását 5 perccel megelőző oxigén szaturáció értékével.

Adatfeldolgozás

A cerebrokortikális véráramlás méréséből származtatott lassú hullámú oszcilláció amplitúdóját Fast Fourier Transzformációval analizáltuk. Eredményeink statisztikai analízisét GraphPad Prism szoftverrel végeztük (La Jolla, CA, USA). Értékeinket átlag \pm SEM formátumban fejeztük ki, n reprezentálja az esetszámot. Szignifikancia vizsgálatához two-way ANOVA-t alkalmaztunk, kombinálva Bonferroni *post-hoc* teszttel. Az eredmény szignifikánsnak bizonyult, amennyiben a p értéke nem haladta meg a 0,05-t.

EREDMÉNYEK

Tromboxán receptor aktiváció nyugalmi állapotban nincs hatással a szisztémás élettani paraméterekre valamint az agykérgi véráramlásra

Munkánk során első lépésben a TP-receptorok szerepét vizsgáltuk az agyi véráramlás oszcilláció létrejöttében. A TP-receptor agonista, U-466419 intravénás adása $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ koncentrációban vagy ennek oldószere (fiziológiás só oldat) nem befolyásolta a sav-bázis, vérgáz vagy a keringési paramétereket. Továbbá, a CoBF mértéke, vagy a Fourier spektrum amplitúdója nem mutatott változást U-46619 hatására.

NO szintézis gátlás hatására megnő a vérnyomás, valamint csökken a szívfrekvencia és az agykérgi véráramlás

NOS aktivitását gyógyszeresen, 100 mg kg^{-1} L-NAME adásával gátoltuk. A gátlószer adása nem befolyásolta a sav-bázis és vérgáz értékeket, viszont szignifikáns mértékben növelte a vérnyomást, és csökkentette a szívfrekvenciát. A változások 25 perccel L-NAME adása után jelentkeztek, és változatlanok maradtak $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ U-46619 (Group IIa.), 1 ml kg^{-1} saline (Group IIb.) vagy 10 mg kg^{-1} ozagrel (Group IIc.) adását követően.

Tromboxán receptor aktiváció növeli, míg TXA₂ szintézis gátlása csökkenti a vazomóció amplitúdóját NO-hiányos környezetben

Lassú hullámú CoBF oszcilláció, mely nem jelentkezett nyugalmi körülmények között, kialakult L-NAME adását követően. A NO gátlás hatására létrejövő vazomóció domináns frekvenciája 148 ± 2 mHz és magnitúdója 5.6 ± 0.5 AU volt. U-46619 kezelés szignifikánsan megnövelte, míg ozagrel adása lecsökkentette az oszcilláció amplitúdóját, de nem volt hatással a domináns frekvenciára. Oldószer adása nem befolyásolta a vazomóció frekvenciáját vagy magnitúdóját.

CB1 receptorok konstitutív aktivitásának gátlása nem befolyásolja a vérnyomást vagy az agykérgi véráramlást

A tónusos endokannabinoid felszabadulás és a konstitutív CB1 receptor aktivitás potenciális szerepét vizsgáltuk a vérnyomás és CoBF szabályozásában nyugalmi körülmények között. Sem a szelektív CB1 antagonist/inverz agonista, 10 mg kg^{-1} AM-251 intravénás adása, sem oldószerrel történő kezelés nem befolyásolta az átlagos arteriális vérnyomást vagy az agykérgi véráramlást a 32 perces vizsgálati periódus alatt. A pulzusszám, az artériás vérgáz, sav-bázis paraméterek és a hematokrit a megfigyelési időszak alatt változatlanok maradtak.

Fokozott endokannabinoid felszabadulás hatására létrejövő trifázisos vérnyomás és agykérgi véráramlás válasz

Kísérleteink során először a fokozott endokannabinoid felszabadulás hatását vizsgáltuk a vérnyomás és a CoBF szabályozásában. A kiindulási élettani paraméterek AM-404 kezelés előtt mind AM-251 hiányában, mind annak jelenlétében a normális élettani tartományon belül voltak. 10 mg kg⁻¹ AM-404 adását követően a vérnyomás és a CoBF változás három különálló fázisát figyeltük meg. Az *I. fázis* során szignifikánsan megemelkedett a vérnyomás, amelyhez a CoBF jelentős emelkedése társult. A vérnyomás és CoBF-emelkedés fél percen belül érte el maximális értékét, majd csökkent a második fázis kezdetéig, mely anyagbeadás után 1-2 perccel kezdődött. A *II. fázis* alatt a CoBF emelkedés dominált, amely csúcsát AM-404 beadása után 3,5 perccel érte el, és melyhez a kilélegzett CO₂ és vérnyomás emelkedése társult. A vérgáz analízis során jelentős mértékű hipoxiát, hiperkapniát és acidózist találtunk, emiatt úgy véltük, hogy a *II. fázis* során megfigyelt CoBF és vérnyomás változás másodlagos eltérés az erőteljes légzés depressziót követően. A *harmadik fázis* alatt tartós hipotóniát figyeltünk meg, mely 20 percen belül érte el maximumát. Ebben a fázisban a parciális artériás oxigén tenzió és az oxigén szaturáció normalizálódott, a *II. fázisban* megfigyelt hiperkapniával szemben enyhe hipokapniát találtunk, valamint a vér pH-ja a fiziológiás

szintre tért vissza. Érdekes módon a CoBF szignifikáns csökkenést mutatott a *III. fázisban*, melyet a vérnyomás és a parciális artériás CO₂ tenzió csökkenésének tulajdonítottunk. Ezt követően a CB1 receptorok szerepét vizsgáltuk a fokozott endokannabinoid felszabadulás során létrejövő változások alatt. Az állatokat 10 mg kg⁻¹ AM-251 vagy oldószerral előkezeltük, majd AM-404 adását követően méréseinket megismételtük. Az *I. fázisban* a vérnyomás növekedése összemérhető volt a kontroll és a CB1 blokkolt csoport között, mely arra utal, hogy a CB1 receptorok nem vesznek részt a tranziens hipertónia létrejöttében, ellenben a CoBF növekedése jelentősen mérséklődött AM-251 jelenlétében, mely azt sugallja, hogy CB1 receptor gátlása jelentősen javítja az agyi autoregulációt. A *II. fázis* során észlelt acidózis, hipoxia és hiperkapnia jelentősen mérséklődött AM-251 előkezelést követően, jelezve, hogy az AM-404 hatására megnövekedett endokannabinoid szint CB1 receptorok aktiválásán keresztül befolyásolja a légzésszabályozást. Érdekes módon az enyhe vérnyomás emelkedés és a CoBF növekedése egyaránt ellenállt az AM-251 kezelésnek. Végül, a *III. fázis* alatt észlelt tartós hipotenziót az AM-251 kezelés jelentősen mérsékelte, megerősítve a CB1 receptorok részvételét az emelkedett endokannabinoid szint hatásának közvetítésében. Az artériás O₂ szaturáció, valamint a pH-értékét nem befolyásolta CB1 gátlása, bár az enyhe hipokapnia mértéke csökkent.

Megnövekedett endokannabinoid szint CB1-függő módon tranziens légzés depresszióhoz vezet egérben

A légzési paraméterek a fizioiógias tartományon belül voltak mind a vad-típusú kontroll, mind pedig a CB1-KO egerekben. 10 mg kg⁻¹ AM-404 intravénás adása erőteljes tranziens csökkenést indukált az arteriás oxigén szaturációban és a légzés számában, valamint ezzel egyidejűleg növelte a légzéshez társuló érfaldisztenziót kontroll egerekben. Az oldószer önmagában történő alkalmazása nem volt hatással a légzési paraméterekre. Az átmeneti légzés depresszió AM-404 kezelést követően 1 percen belül kezdődött, 4 percen belül érte el maximális szintjét, majd 8 perc elteltével a vizsgált légzési paraméterek fokozatosan visszatértek normoxiás értékükre, mely folyamat 16 percen belül teljes mértékben lezajlott. Ezenkívül a vad-típusú kontroll állatok légzés depressziójához társuló érfaldisztenzió megnövekedése azt jelezte, hogy a csökkent légzésszámhoz a centrális vénás nyomás nagyobb mértékű ingadozása valamint a perctérfogat növekedése társul, mely indirekt módon a légzés mélységének növekedésére utal. Az AM-404 kezelés hatására létrejövő légzés deprimáció CB1-KO egerek esetén nem jelent meg, nem találtunk változást az állatok artériás oxigén szaturációjában és a légzés számában, valamint a megfigyelt légzésmélység növekedése is elmaradt.

KÖVETKEZTETÉSEK

A tromboxán receptorok szerepét vizsgáltuk az agyi vazomóció létrejöttében fiziológiás, valamint NO-hiányos állapotban. A TXA₂ agonista U-46619 által kiváltott tromboxán receptor aktiváció kontroll állapotokban nem vezetett vazomóció megjelenéséhez, ezzel szemben NOS gátlása a vérnyomás és agyi véráramlás csökkenéséhez vezetett, valamint az agyi véráramlás oszcilláció megjelenéséhez, mely utóbbi jelenséget tromboxán receptor aktiváció tovább fokozott. TXA₂ szintézis farmakológiai gátlása a kialakult agyi vazomóciót megszüntette. Eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy azon kórélettani körülmények során, melyek endothel diszfunkcióval társulnak, többek között a szubarachnoidális vérzés is, a tromboxán receptorok érzékenysége megnő a felszabadult tromboxánnal szemben, amely agyi véráramlás oszcilláció megjelenéséhez vezet, valamint potenciálisan vazospasmus létrejöttéhez vezethet.

Továbbá a CB1 receptorok részvételét vizsgáltuk a kardiovaszkuláris és az agyi véráramlás szabályozásában nyugalmi állapotban, valamint fokozott endokannabinoid aktivációt követően. Nyugalmi körülmények között a CB1 receptorok gátlása AM-251 adását követően nem befolyásolta a szisztémás keringési paramétereket, vagy az agyi véráramlást, arra utalva, hogy a CB1 receptorok konstitutív aktivitása csekély mértékű szerepet tölt be a vizsgált paraméterek szabályozásában. Az

endokannabinoid rendszer aktivációja trifázisos válasz megjelenéséhez vezetett az agyi véráramlást és a kardiovaszkuláris rendszert tekintve. A tranzien্স vérnyomás emelkedés az első fázis alatt nem bizonyult CB1-függő folyamatnak, ellenben az agyi véráramlás növekedése CB1 receptorok jelenlététől függött. A harmadik fázis során az elhúzódó hipotenzió volt CB1 érzékeny, míg a második fázis alatt megfigyelt erőteljes légzésdepressziót CB1 receptor gátlás mérsékelte, viszont az ehhez kapcsolódó agyi véráramlás emelkedésre nem volt hatással.

Kísérleteink harmadik részében az endokannabinoidok légzésszabályozásban betöltött szerepét tanulmányoztuk. Az endokannabinoidok visszavételét gátló vegyület adása tranzien্স légzésdepresszióhoz vezetett vad-típusú egerekben, mely során a légzés szám és az ezt kísérő artériás oxigén szaturáció csökkenése, valamint a kompenzatórikusan megnövekedett légzésmélység volt megfigyelhető. Ezzel szemben re-uptake gátlószer adása CB1-KO egerek esetében nem volt hatással a vizsgált respiratórikus paraméterekre. Eredményeink arra utalnak, hogy az endokannabinoid rendszer központi szerepet tölt be a légzés élettani szabályozásában, valamint ez a mechanizmus CB1 receptorok jelenlététől függ.

KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

Doktori tézishoz kapcsolódó eredeti közlemények:

Horvath B, Lenzser G, Benyo B, Nemeth T, Benko R, **Iring A**, Herman P, Komjati K, Lacza Z, Sandor P, Benyo Z. Hypersensitivity to thromboxane receptor mediated cerebral vasomotion and CBF oscillations during acute NO-deficiency in rats. *PLOS ONE* 5:(12). (2010) (IF: 4.411)

Iring A, Ruisanchez E, Leszl-Ishiguro M, Horvath B, Benko R, Lacza Z, Jarai Z, Sandor P, Di Marzo V, Pacher P, Benyo Z. Role of endocannabinoids and cannabinoid-1 receptors in cerebrocortical blood flow regulation. *PLOS ONE* 8:(1) (2013) (IF: 3.534)

Iring A, Hricisak L, Benyo Z. CB1 receptor-mediated respiratory depression by endocannabinoids. *RESPIRATORY PHYSIOLOGY & NEUROBIOLOGY* 240: pp. 48-52 (2017) (IF: 1.773)

Doktori tézishoz kapcsolódó absztraktok:

Lenzsér G, Horváth B, **Iring A**, Hermán P, Komjati K, Sándor P, Benyó Z. Thromboxane receptor-mediated vasomotion and cerebrocortical blood flow oscillations in NO-deficiency. *FRONTIERS IN NEUROSCIENCE* 2010 (2010)

Horváth B, **Iring A**, Benyó B, Hermán P, Lenzsér G, Lacza Zs, Sándor P, Benyó Z. Low frequency pial arterial vasomotion and cerebrocortical blood flow oscillations in rodents: role of nitric oxide and thromboxane A2. In: *SRBR Society for Research on Biological Rhythms 2012: 13th Biennial Meeting Society for Research on Biological Rhythms Conference Program. Konferencia helye, ideje: Florida, Amerikai Egyesült Államok, 2012.05.19-2012.05.23.p.* 266.

További közlemények

Eredeti közlemények:

Wang SP, **Iring A**, Strilic B, Juarez JA, Kaur H, Troidl K, Tonack S, Burbie JC, Muller CE, Fleming I, Lundberg JO, Wettschureck N, Offermanns S. P2Y(2) and G(q)/G(11) control blood pressure by mediating endothelial mechanotransduction. *JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION* 125:(8) pp. 3077-3086. (2015) (IF: 12.575)

Wang SP, Chennupati R, Kaur H, **Iring A**, Wettschureck N, Offermanns S. Endothelial cation channel PIEZO1 controls blood pressure by mediating flow-induced ATP release. *JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION* (2016) (IF: 12.575)

Polycarpou A, Hricisak L, **Iring A**, Safar D, Ruisanchez E, Horvath B, Sandor P, Benyo Z. Adaptation of the Cerebrocortical Circulation to Carotid Artery Occlusion Involves Blood Flow Redistribution between Cortical Regions and is Independent of eNOS. *AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY: HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY* 311:(4) pp. H972-H980. (2016) (IF: 3.324)

Absztraktok:

Iring A, Horváth B, Lenzsér G, Tillson M, Bakken B, Benyó Z. Acute effects of unilateral carotid artery occlusion on the cerebrocortical microcirculation in mice. *FRONTIERS IN NEUROSCIENCE* 2010. (2010)

Iring A, Horvath B, Benyo B, Tillson M, Bakken B, Benyo Z. Influence of unilateral carotid artery occlusion on the cerebrocortical microcirculation in mice: a laser-speckle study. *ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA* 97:(4) p. 447. (2010)

Németh T, Ruisanchez É, Hricisák L, **Iring A**, Merkely B, Hunyady L, Smrcka AV, Offermanns S, Benyó Z. Signaling pathways of thromboxane receptor-mediated vasoconstriction: Major role of phospholipase C epsilon. *ACTA PHYSIOLOGICA* 211:(Suppl. s697) Paper S4-B5. (2014). *Joint meeting of the Federation of European Physiological Societies (FEPS) and the Hungarian Physiological Society. Budapest, Magyarország: 2014.08.27 -2014.08.30.*