

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM – ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR  
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

## AZ ÉRFALI SIMAIZOM KONTRAKTILITÁSA AZ ÉLETKOR FÜGGVÉNYÉBEN

*Újszülöttkortól idős korig az artériák morfológiai és funkcionális átépülése  
(remodelling) azok megnövekedett kontraktilitásához vezet*

**IVAN IVIĆ**

**Doktori (Ph.D.)-értekezés kivonata**



**Témavezetők:**

**Reglődi Dóra M.D., Ph.D., D.Sc.**

**Koller Ákos, M.D., Ph.D., D.Sc.**

**Programvezető:**

**Szokodi István, M.D., Ph.D., D.Sc.**

**Doktori Iskola vezetője:**

**Kovács L. Gábor, M.D., Ph.D., D.Sc.**

ANATÓMIAI INTÉZET  
TRANZLÁCIÓS MEDICINA INTÉZET  
PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

**2016**

## Tartalomjegyzék

<b>1.</b>	<b>Bevezetés .....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Hipotézis és célkitűzések.....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Módszerek.....</b>	<b>5</b>
<b>4.</b>	<b>Eredmények.....</b>	<b>6</b>
<b>5.</b>	<b>Következtetések.....</b>	<b>8</b>
<b>6.</b>	<b>Új eredmények.....</b>	<b>9</b>
<b>7.</b>	<b>A szerző szakmailag lektorált folyóiratokban megjelent közleményei.</b>	<b>10</b>
<b>8.</b>	<b>Köszönetnyilvánítás .....</b>	<b>12</b>
<b>9.</b>	<b>Referenciák .....</b>	<b>13</b>

# 1. BEVEZETÉS

A keringési rendszer alapvető feladata a szervek és a szövetek oxigén és tápanyagellátásának biztosítása. A keringési rendszer és a vérnyomásértékek is változnak a szervezet növekedésével párhuzamosan a születéstől fogva, hogy a változó környezethez alkalmazkodjanak (20). Már 1958-ban Björn Folkow (4) feltette a következő kérdést, felismerve a probléma fontosságát: **az érfal átépülése (vaszkuláris remodelling) által kiváltott artériás vazomotor tónus növekedése (érfali hipertrófia) alakul ki először, amit aztán az artériás középnyomás emelkedése követ, vagy fordítva?**

## 1.1 A vérnyomás korfüggő változásai

Emberben az artériás középnyomás megfigyelések alapján az életkorral folyamatosan nő (7). Számos tényező befolyásolja az artériás középnyomás értékét. Néhány tényező az életmód illetve a táplálkozás megváltoztatásával vagy gyógyszerekkel befolyásolható, míg mások nem befolyásolhatók (genetikus faktorok) (6). Egészséges emberekben és állatokban mind a szisztolés mind a diasztolés vérnyomás felnőttkorig emelkedik, utána állandó marad. Ha a rendszer alkalmazkodása nem megfelelő, kórosan alacsony vagy magas vérnyomás lesz a következmény.

## 1.2 Érfali remodelling és életkor

Az érfali simaizomzat fő feladata különböző ingerek hatására az erek átmérőjének változtatásával az értónus kialakítása (11). Ezek a hatások hosszabb távon érfali átépüléshez, remodellinghez vezetnek. Ez a folyamat már az embriogenezis során elkezdődik (20). Ún. “korai” és “késői” remodellinget különböztetünk meg. Az előbbi egy fenttartható rendszer kialakítását, míg az utóbbi a változásokhoz való érfali alkalmazkodást jelenti. Mindkét remodellingben közös, hogy a jelátvitel később mechanikus adaptációhoz vezet (remodelling) (11).

Az életkorral mind morfológiai, mind funkcionális változások jönnek létre (3, 11, 18). Ezek a változások más kóros állapotoktól függetlenül is bekövetkeznek (6). Humán vizsgálatok kimutatták, hogy az életkorral az artériák falának tömege, az érfal vastagsága és az érfal lumenének átmérője is növekszik, a falfeszülés azonban csökken (16, 23). A legtöbb tanulmány csak korlátozott időtartamban, meghatározott időn át, vagy két időpillanatban vizsgálta az életkor-függő érfali változásokat (2, 8, 13, 25), ez azonban az egészséges öregedés során kialakuló érfali változások átfogó vizsgálatát nem teszi lehetővé.

## 1.3 Vazoaktív anyagok a véráramban

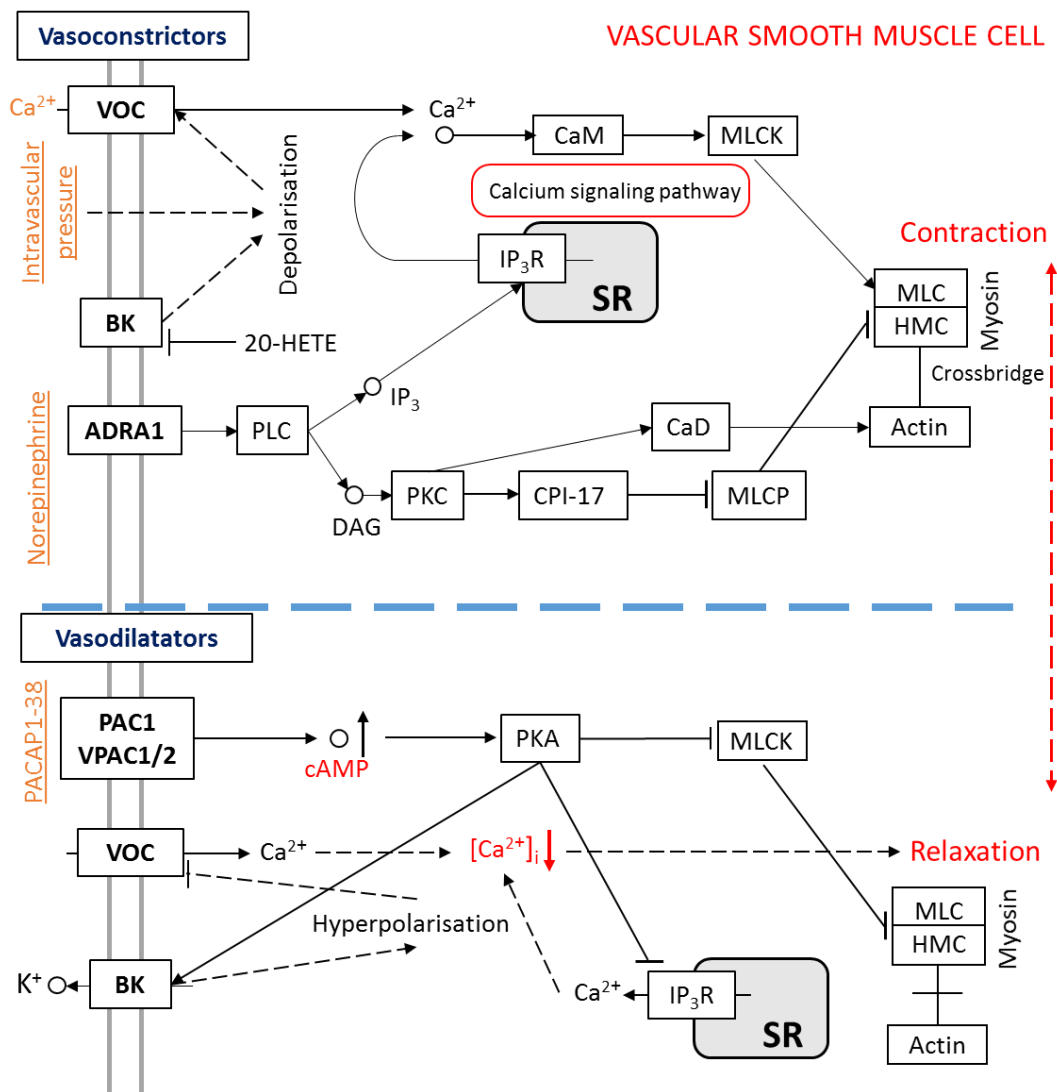
Érrendszeri ingerek vazokonstriktor és vazodilatátor hatásokon keresztül vesznek részt a vazomotor tónus beállításában. Ezeket a tényezőket a hatásmechanizmus alapján a következő módon oszthatjuk fel:

- 1) Receptortól független válaszok: Idetartoznak a különböző ionok, amik a membránpotenciált változtatják meg; pl. KCl.
- 2) Receptor-függő válaszok: Különböző jelátviteli utakat aktiválva fejtik ki a hatást, pl. a noradrenalin vazokonstriktációt okoz.

**KCl** - a 60mM KCl a leghatékonyabb nem receptorális vazokonstriktor hatású anyag az ereken (3, 10). Ezért a korfüggő receptor változások nem befolyásolhatják a KCl-indukálta érkontraktilitást szemben például az angiotenzin II hatásával (12, 27).

**Noradrenalin** –  $\alpha$ -adrenerg receptoron hat, vazokonstriktor hatású anyag. Kísérletekben korfüggő noradrenalin hatást mutattak ki (9, 15), eddig azonban időskorban nem vizsgálták az anyag hatását.

**Hipofízis adenilát cikláz aktiváló polipeptid (Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP)** - PACAP1-38 egy sokrétű biológiai funkciókkal bíró neuropeptid (29). A keringési rendszerben a PACAP1-38 stimulálja a simaizmokban lévő adenilát cikláz, ami több ciklikus AMP felszabadulásához vezet (17), ez az ér dilatációját okozza (30). A központi idegrendszer életkorral összefüggő betegségeiben már bizonyították a PACAP jelátvitel szerepét (19). A PACAP vaszkuláris hatásainak korfüggő változásai azonban még nem ismertek.



**1. ábra:** Vazokonstriktor (felül) és vazodilatátor (alul) útvonalak az értónus kialakításában. Az ábra a Kanehisa Laboratories© ([www.genome.jp](http://www.genome.jp)) ábrája alapján készült.

## 2. HIPOTÉZIS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Ismert, hogy a vérnyomásértékek és az artériák vazomotor tulajdonságai is korfüggő változásokat mutatnak. Ezidáig csak igen kevés olyan vizsgálat történt, ahol az artériák korfüggő morfológiai és funkcionális változásait több korcsoportban is elemezték volna. Ezért meglehetősen korlátozottak az ismereteink arról, hogy a korfüggő érfali változások milyen módon járulnak hozzá a perifériás érellenállás kialakításához.

Ezek alapján a **célkitűzéseink** a következők voltak:

Patkányokban újszülöttkortól időskorig:

- (i) az artériás középnyomás értékek mérése
- (ii) az artériák morfológiai vizsgálata
- (iii) az artériák funkcionális vizsgálata vazóaktív anyagok (KCl, Noradrenalin és PACAP) vaszkuláris hatásainak vizsgálatával

## 3. MÓDSZEREK

### 3.1 Kísérleti állatok

Kilencvennyolc hím Wistar-Kyoto patkányt használtunk. Az életkoruk alapján a következő csoportokba soroltuk őket: nyolc napos, illetve 1, 2, 6, 9, 12, 19, 24, és 30 hónapos csoport. Ezek a következő korcsoportoknak felelnek meg: újszülött, gyermek, fiatal, felnőtt, késői felnőtt, középkorú, késői középkorú, idős, aggastyán. A patkányoknak ad libitum standard patkánytápot és vizet, valamint 12 órás sötét és világos periódusokat biztosítottunk.

### 3.2 Az artériás középnyomás mérése

A patkányok artériás középnyomását két különböző módon mértük: 1) farokvérnyomásmérő segítségével (1) és 2) közvetlenül, véres úton, a carotis artériákat kanulálva (27).

### 3.3 Műtétek

A patkányokat ketamin-xylazin keverékkel létrehozott narkózisban altattuk (78 mg/kg Calypsol, Richter + 13 mg/kg Sedaylylan, Eurovet). A patkányok carotis communis artériáját sebészi mikro eszközökkel mikroszkóp alatt izoláltuk. Az artéria proximális és disztális végét fonalra vettük, gyorsan elkötöttük, majd kivágtuk a köztük lévő érszakaszt. A másik oldali artéria eltávolítása után az artériákat két milliméter hosszú darabokra vágtuk, és a miográf kamrába helyeztük. A műtét után az állatok eutanáziájához pentobarbitál injekciót használtunk.

### 3.4 Az érfal szövettani vizsgálata

Az artéria eltávolítása után az eret fixáló oldatba helyeztük, paraffinba ágyasztuk és hematoxilín-eozin festést alkalmaztunk. Az érdarabokat különböző nagyításban videomikroszkóp segítségével vizsgáltuk.

### 3.5 Izometriás erő mérése

Az érgyűrűk izometriás erejének mérése a korábban ismertetett módon történt (27). Röviden, a négycsatornás miográf (DMT 610M) kamráiban az érszakaszokat hosszában két volfrám drót darabra fűztük fel, az egyik drótot az erőmérőhöz, a másik drótot egy mikrométerhez csatlakoztattuk. A mikrométer csavarral beállíthatjuk az ér átmérőjét egy program segítségével, ami az érátmérőt egy normál artériás középnyomáshoz tartozó feszülés értékhez állította be (normalizáció), majd azon az átmérőn tartottuk az érszakaszokat izometriás mérési körülményeket használva a 60 perces inkubáció és a mérés alatt. Az erek feszülését az erőmérő mN értékekben regisztrálja. Az érkamra 5 ml Krebs oldatot tartalmazott, a kamra hőmérséklete  $36.9 \pm 0.1^\circ\text{C}$ , és a normál oxigenizáció és pH érték beállításához 95%  $\text{O}_2$  és 5%  $\text{CO}_2$  gázkeverékkel folyamatosan buborékoltattuk a kamrában lévő folyadékot. Két különböző módon vizsgáltuk az ereket: 1) a vazokonstriktív vizsgálata, ahol a maximális artériás kontrakciót teszteltük 60mM KCl segítségével vagy  $10^{-6}$  M noradrenalin használatával. 2) a vazorelaxáció vizsgálata, ahol 60mM KCl adagolása, tehát a maximális kontrakció létrehozása után adtuk a vizsgált anyagot emelkedő koncentrációban: PACAP1-38 ( $10^{-9}$  -  $10^{-6}$  M)

### 3.6 Számítások

A carotis erek morfológiai vizsgálata alapján a következő paramétereket számítottuk: 1) az ér átmérője, sugara és a lumen felszíne, 2) az ér fal feszülése és a fal lumenhez viszonyított aránya, és 3) a simaizom kontraktilis képességének vizsgálata.

### 3.7 Statisztikai elemzés

Minden adatot 'átlag'  $\pm$  'az átlag standard hibája' alakban ábrázolunk. Az adatok alá a görbe illesztése úgy történt, hogy a megfigyelt adatoknak minél inkább a lényegét mutassuk meg. Az adatokat egyutas (one-way) ANOVA (Tukey *post hoc* teszt) módszerrel hasonlítottuk össze. Statisztikailag szignifikáns különbségeket akkor állapítottunk meg, ha  $p < 0.05$ .

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1 Az artériás középnyomás korfüggő változása

A patkányok artériás középnyomása újszülöttkortól hat hónapos korukig nőtt és utána 30 hónapos korukig változatlan maradt. A fark vérnyomásmérővel mért eredmények ehhez hasonlóak voltak.

#### **4.2 A carotis erek falvastagsága az életkor függvényében**

A carotis erek falának vastagsága a patkányok életkorával három fázisban változik: 1) gyors növekedés két hónapos korig, 2) ezek után lassan növekszik 19 hónapos korukig, majd 3) azután fokozatosan növekszik aggastyánkorig. Az erek falában a *media* folyamatosan növekszik, míg az *andventitia* réteg a patkányok 19 hónapos koráig mutatott növekedést.

#### **4.3 A carotis erek átmérője a szövettani készítményeken**

Az érátmérők szignifikánsan nőttek a patkányok 30 hónapos koráig, mialatt az erek lumenének átmérője a patkányok 19 hónapos koráig növekedett szignifikánsan.

#### **4.4 Az érfal és az érátmérő egymáshoz viszonyított aránya**

Az érfal és a lumen aránya nem mutatott szignifikáns növekedést újszülöttkortól aggastyánkorig.

#### **4.5 Az érfali feszülés**

Az érfal feszülése gyors csökkenést mutatott a patkányok két hónapos koráig, aztán lassú csökkenés látszott a patkányok 30 hónapos koráig.

#### **4.6 Az izometriás erő változásai izolált carotis artériákon KCl és noradrenalin adagolásának hatására az életkor függvényében**

A KCl kontrakciót hozott létre a carotis artériákon, a kontrakció erejének változásaiban három szakaszt különítettük el: 1) gyors növekedés az állatok két hónapos koráig, 2) ezután lassú, de tartós emelkedés az állatok 19 hónapos koráig, majd 3) további emelkedés az állatok 30 hónapos koráig. Ezzel szemben, a noradrenalin által kiváltott kontrakcióknak két fázisa volt: 1) a vazomotor hatás erősen emelkedett az állatok hat hónapos koráig, 2) majd ezután nem változott 30 hónapos korukig.

#### **4.7 A carotis erek kontraktilitásának vizsgálata az életkor függvényében, a vazomotor hatások *media* vastagsághoz való normalizálása után**

Mivel a *media* réteg az ér kontraktilis része, az izometriás erőt célszerű a *media* vastagságához normalizálva is vizsgálni (minden korcsoportban külön). A KCl hatására létrejött kontrakció az életkorral két szakaszban változott. Először szignifikánsan növekedett az állatok két hónapos koráig, utána nem változott tovább. Ezzel szemben a noradrenalinra létrejött kontrakció is két fázisban változott, de más mintával. Először az állatok két hónapos koráig növekedést mutatott, majd szignifikánsan csökkent az állatok 30 hónapos koráig.

#### **4.8 PACAP1-38 adagolás dóziszfüggően relaxálja a carotis ereket**

Az összesített adatok azt mutatják, hogy a PACAP1-38 hatására az erek dóziszfüggő relaxációval válaszolnak. A létrejött relaxáció a leghatékosabb a fiatal állatokban. Felnőtt és idősebb állatokban a vazomotor válasz jelentős csökkenést mutat a fiatalokban látható válaszhoz képest.

#### 4.9 PACAP1-38 adagolásának hatása PAC1R antagonistá (PACAP6-38) jelenlétében carotis ereken

PACAP6-38 jelenlétében a PACAP1-38 adagolásának nem volt vazomotor hatása egyik korcsoportban sem.

## 5. KÖVETKEZTETÉSEK

Az öregedés során a szív és érrendszerben és a vaszkuláris rezisztencia tekintetében is jelentős változások jönnek létre (14). A KCl által kiváltott ér összehúzódás mértéke és az artériás középnyomás is középkor eléréséig növekszik, majd öregkorban a kontrakciós erő tovább nő, azonban a vérnyomás már nem változik.

Az artériák falának, azon belül is leginkább a *media* rétegnek a vastagsága az életkor előrehaladtával nő. Más kutatások is hasonló tendenciát találtak (22, 26). Ezt a változást úgy értelmezhetjük, hogy a hipertrófia a *mediában* található rugalmas rostok és fibrotikus rétegek degenerációjának a kompenzálására jön létre, így az artériák vazomotor működése megmarad vagy javul (6, 16). A kompenzatórikus érfalvastagodás megakadályozza a falfeszülés növekedését (23). Habár mind a falvastagság és az ér átmérője növekszik az életkorral, nincs változás a fal és a lumen egymáshoz viszonyított arányában. Ez az úgynevezett “outward remodeling”, azaz felületi remodelling jelensége, ami az artériákban az öregedéssel kapcsolatban figyelhető meg (2).

Egy másik érdekes tényező a falfeszülés, ami életkorral csökken. Van Bavel és munkatársai úgy találták, hogy a növekvő falfeszülés, azaz a növekvő artériás középnyomás az erek nagyobb kontraktilitásához vezet, míg a falfeszülés csökkenése csökkenti az erek kontrakciós erejét (28). A jelen kísérletsorozat eredményei alátámasztják ezt a megfigyelést. Az időskorban megfigyelhető szisztolés vérnyomás növekedés és a diasztolés vérnyomás csökkenés részben az erek megnövekedett kontrakciós ereje árn csökkent tágíthatósága miatt alakul ki (6, 7).

Az életkorral a KCl által kiváltott ér összehúzódás mértéke nő, így az érelenállás még mindig széles keretek között változtatható, az artériás középnyomás és a perctérfogat növekedése mellett is (21). A kontrakciós erő növekedése az életkorral létrejövő érfali átépülés következménye (18). Egy ilyenfajta mechanikus alkalmazkodás kezdő lépése a jó irányú remodellingnek, ami a vaszkuláris hipertrófiához vezet. Bár az érfali hipertrófia általában magas vérnyomással jár együtt, az eredményeink azt mutatják, hogy a hipertrófia a megnövekedett érátmérőt ellensúlyozza és így a vérnyomás változatlan maradhat (2). A KCl hatásával szemben a noradrenalin által kiváltott kontrakció a patkányok hat hónapos koráig nő, azután csökken. Ez a megfigyelés az életkorral megfogható adrenerg receptorokkal magyarázható (24). Kísérleteink eredményei alapján az artériás középnyomás nem nő az életkorral, ami azt veti fel, hogy az érfali átépülést más folyamatok ellensúlyozzák, hogy a perifériás érelenállás állandó maradjon (27).

PACAP adagolás hatására relaxáció jön létre, ez a hatás egyre csökken az életkor előrehaladtával. A csökkent hatást magyarázhatja, hogy a PACAP receptorok száma az életkor előrehaladtával csökkenést mutat (29). Az életkorral párhuzamosan megnövekszik a



simaizomokban található kalcium mennyisége és maga a simaizomhipertrófia is akadályozhatja az erek megfelelő relaxációját.

## 5.1 A megfigyeléseink klinikai jelentősége

Bármilyen kóros állapot kialakulása után a progresszió csökkentése klinikai szempontból nagy kihívást jelent, emellett ha lehetséges, vissza kell állítani a fiziológias működést és meggyógyítani a betegséget. Fontos szétválasztani a korfüggő élettani változásokat, és a kóros változásokat. Ezek elkülönítése az életkor növekedésével párhuzamosan egyre nehezebb. A kísérleteink során az artériák korfüggő szerkezeti és a funkcionális változásainak együttesét vizsgáltuk, ezek az eredmények hozzájárulnak a vérnyomás szabályozásának jobb megértéséhez mind fiziológiásan, mind kóros körülmények között pl. magas vérnyomás betegségben.

## 5.2 Konklúzió

Összefoglalva, a megfigyeléseink eredménye az, hogy **az egészséges öregedés során az artériák falvastagsága, különösen a *media* réteg vastagsága jelentősen növekszik, ami hozzájárul az életkorral növekvő érfali kontraktilitáshoz és csökkent érfali simaizom relaxációs képességéhez. Ezek a változások az artériás vérnyomásértékek változásaitól függetlenül következnek be.** Úgy tűnik, hogy más szisztémás vagy lokális vérnyomásszabályozó tényezők ellensúlyozzák a megnövekedett simaizom-kontraktilitást, ezáltal hozzájárulva idős életkorban vérnyomás állandó szinten tartásához. Azonban, ha ezek a tényezők károsodnak, akkor az artériák simaizomzatának megnövekedett kontraktilitása nagyobb vaszkuláris rezisztenciához és hipertenzióhoz vezet. A megfigyeléseink tehát alátámasztják Björn Folkow eredeti tézisé, miszerint „*az érfal/érlumen hányados növekedése (a simaizomréteg növekedése miatt az érkontraktilitás fokozódása) fontos tényező a hipertónia pathogenezisében*” (5), különösen, ha más szabályozó mechanizmusok nem ellensúlyozzák az artériák szerkezeti átépüléséből adódó következményeket.

# 6. ÚJ EREDMÉNYEK

A jelen tanulmány legfontosabb új eredményei a következők:

- (i) Patkányok artériás középnyomása hat hónapos korukig nő, majd nem változik az életkor előrehaladtával.
- (ii) Az érfal vastagsága, különösen a *media* réteg életkorral nő.
- (iii) A falfeszülés életkorral csökken.
- (iv) A receptor-független vazomotor hatású KCl fokozatosan növekvő kontrakciót hoz létre.
- (v) A receptor-függő vazomotor hatású noradrenalin korai életkorban egyre növekvő kontrakciót hoz létre, míg később nem változik a hatás.
- (vi) PACAP1-38 dózisfüggő relaxációt hoz létre az ereken,
- (vii) ez a hatás életkorral folyamatosan csökken.
- (viii) A nitroprusszid-nátrium által kiváltott vazomotor tónus csökkenés nagysága nem változik a PACAP1-38 adagolás után és az életkor nem befolyásolja a hatást.

- (ix) A PAC1 receptor antagonista teljesen megszünti a PACAP1-38 hatását minden vizsgált korcsoportban.

## 7. A SZERZŐ SZAKMAILAG LEKTORÁLT FOLYÓIRATOKBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEI

### Az értekezés alapjául szolgáló publikációk listája:

1. **Ivic I.**, Vamos Z., Cseplo P., Koller A. From newborn to senescence morphological and functional remodeling leads to increased contractile capacity of arteries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 (IF: 5.416) doi: 10.1093/gerona/glw085
2. Vamos Z., **Ivic I.**, Cseplo P., Toth G., Tamas A., Reglodi D., Koller A. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) induces relaxations of peripheral and cerebral arteries, which are differentially impaired by aging. *J Mol Neurosci*. 2014 (3):535-42. (IF: 2.343) doi: 10.1007/s12031-014-0349-9

### A jelölt egyéb publikációi:

3. Vamos Z., Cseplo P., **Ivic I.**, Matics R., Hamar J., Koller A. Age determines the magnitudes of angiotensin II-induced contractions, mRNA, and protein expression of angiotensin type 1 receptors in rat carotid arteries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014. 69(5):519-26. (IF: 5.416) doi: 10.1093/gerona/glt128
4. Sirovina D., Orsolich N., **Ivic I.**, Novak S., Gajski G., Garaj-Vrhovac V., Koncic Z. M. Antioxidative and antidiabetic effects of naringin and curcumin in vitro and in vivo. *Phytomedicine*. 2015. (IF: 1.230) doi: 10.5138/ijpm.v7i2.1679
5. Cseplo P., Vamos Z., Torok O., **Ivic I.**, Toth A., Buki A., Koller A. Hemolyzed blood elicits - calcium antagonist and high CO<sub>2</sub> reversible - constrictions via elevation of Ca<sup>2+</sup> in isolated cerebral arteries. *J Neurotrauma*. 2016. (IF: 4,377) doi: 10.1089/neu.2015.4365.
6. Cseplo P., Vamos Z., **Ivic I.**, Torok O., Toth A., Koller A.: The beta-1-receptor blocker nebivolol elicits dilation of cerebral arteries by reducing smooth muscle [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>; *PLoS One*. 2016. (IF: 3,234) doi: 10.1371/journal.pone.0164010
7. **Ivic I.**, Solymar M., Pakai E., Rumbus Z., Pinter E., Koller A. and Garami A. Transient receptor potential vanilloid-1 channels contribute to the regulation of acid- and base-induced vasomotor responses. *J Vasc Res*. 2016. (IF: 2.186) doi: 10.1159/000452414

## Szakmailag lektorált folyóiratokban megjelent absztraktok:

1. **Ivic I.**, Vamos Z., Tamas A., Reglodi D., Koller A. Alternating relaxation to PACAP 1-38 and 1-27 in arteries of PACAP deficient mice. *Journal of Vascular Research* 52, 37-38. European Vascular Biology Organization (EVBO). 2015.
2. **Ivic I.**, Solymar M., Pakai E., Pinter E., Koller A., Garami A. A tranziens receptor potenciál vanilloid-1 (TRPV1) csatorna limitáló szerepe savi és bázikus hatások indukálta vasomotor válaszban. Évi Konferenciája, Szeged, 2015.
3. Vamos Z., Cseplo P., **Ivic I.**, Matics R., Koller A. Changes in norepinephrine induced vasomotor response and vascular alpha 1-receptor expression as a function of age. *Acta Physiologica* 211, 183-184. 2014
4. Cseplo P., Vamos Z., **Ivic I.**, Toth G., Tamas A., Reglodi D., Koller A. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) induces location-and age-related relaxations of isolated arteries. *Acta Physiologica* 211, 97-97. 2014
5. Vamos Z., Cseplo P., **Ivic I.**, Belak M., Molnar T., Koller A. The Ca (2+)-binding protein S100b elicits a concentration-dependent relaxation on isolated cerebral arteries. *Journal of Neurotrauma* 31 (5), a47-a47. 2014.
6. **Ivic I.**, Vamos Z., Cseplo P., Szollosi R., Reglodi D., Tamas A., Koller A. Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) induces age-dependent changes in vasomotor responses on isolated rat arteries. *Journal of Neurotrauma* 31 (5), a46-a47. 2014.
7. **Ivic I.**, Pakai E., Solymar M, Koller A., Garami A. Role of the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) in the development of hydrogen chloride (HCl)-induced vasomotor response in isolated rodent carotid arteries. 2014.
8. Cseplo P., Vamos Z., Torok O., **Ivic I.**, Kalinics P., Solymar M., Szollosi R., Koller A. A vér komponenseinek szerepe a subarachnoidális vérzés indukálta. Vasospasmus kialakulásában. A Magyar Hypertonia Társaság XXII. Kongresszusa: Absztrakt könyv. Konferencia helye, ideje: Siófok, Magyarország, 2014.p. 16.
9. **Ivic I.**, Solymar M., Vamos Z., Cseplo P., Koller A. Effect of Fe<sup>3+</sup> on the vasomotor tone of arteries. Role of reactive oxygens species. A Magyar Hypertonia Társaság XXII. Kongresszusa: Absztrakt könyv. Konferencia helye, ideje: Siófok, Magyarország, 2014.p. 17.
10. Cseplo P., **Ivic I.**, Vamos Z., Reglodi D., Tamas A., Toth G., Koller A. Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) induces location-and age-dependent changes in vasomotor responses on isolated rat arteries. *Journal of Molecular Neuroscience* 51, s224-s225. 2013
11. Vamos Z., Dancs K., **Ivic I.**, Cseplo P., Koller A. Subcellular mechanisms of AT1-receptor mediated vasomotor responses change with aging. Congress of Croatian Physiological Society and 1. Regional Congress of the Physiological Societies, Rijeka, September 13-15., 2013. In: *Periodicum Biologorum* 115: Suppl2, 58, 2013.

12. **Ivic I.**, Vamos Z., Cseplo P., Koller A. During physiological aging the contractile force of arteries increases. Congress of Croatian Physiological Society and 1. Regional Congress of the Physiological Societies, Rijeka, September 13-15., 2013. In: *Periodicum Biologorum* 115: Suppl2, 29, 2013.
13. Novak S., Sirovina D., **Ivic I.**, N. Orsollic. Antioxidative and anti-inflammatory activity of Croatian propolis preparations in alloxan induced diabetes in mice. International Congress of Physiological Sciences - IUPS 2013.
14. Vamos Z., Cseplo P., Batai Z., Torok O., **Ivic I.**, Matics R., Hamar J., Koller A. Changes in Angiotensin II-induced vasomotor function from newborn to senescence: correlation with expression of at1 and AT-2 receptors. *The FASEB Journal* 27, 1165.4. 2013.
15. **Ivic I.**, Novak S., Cosic A., Cavka A., Grizelj I., Loncaric Z., Koller A., Drenjancevic I. Altered vascular response to acetylcholine and reduced pO<sub>2</sub> in isolated carotid arteries in rats fed by chow containing varied zinc and selenium content. International Congress of Physiological Sciences - IUPS 2013
16. **Ivic I.**, Yusif L., Sorokin L., A. Koller. Aging-induced structural changes in arteries. Role of collagen and laminin isoforms. *Proceedings of the Physiological Society. The Physiological Society* 2013
17. **Ivic I.**, Vamos Z., Cseplo P., Kosa D., Torok O., Hamar J., Koller A. Vascular contractility increases from newborn to senescence. *Cardiovascular Research* 93, s122-s122. FCVB, London, 2012.

## 8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani mentoromnak, Prof. Dr. *Koller Ákos*nak, aki egy új világot mutatott meg nekem, úgy vezetett végig az úton a PhD-ig, hogy közben folyamatosan támogatott, nemcsak mint témavezető, hanem mint barát: jó tanácsokat adott, kritikai szemlélettel tudományos gondolkodásra tanított.

Szeretném kifejezni a hálámat másik témavezetőmnek, Prof. Dr. *Reglödi Dóra*nak azért, hogy lehetőséget adott új tudományos területek felfedezésére, különböző témák egyesítésére és arra, hogy megtanuljam, hogy hogyan lesznek az ötletekből tudományos projektek. Hálás vagyok kitűnő tanácsaiért, ötleteiért és támogatásáért, azért, hogy bátorított, jó példát mutatott és nemcsak témavezetőként, hanem barátként is.

Hálás vagyok kollégáimnak és a Pécsi Tudományegyetemen dolgozó minden munkatársamnak, köztük Prof. *Hamar János*nak, Dr. *Balaskó Márta*nak, Dr. *Garami András*nak, Dr. *Solymár Margit*nak, Dr. *Tamás Andreán*ak türelmükért és jótanácsaikért. Szeretnék köszönetet mondani PhD hallgató társaimnak, Dr. *Török Orsolyán*ak, Dr. *Fülöp Balázs Dániel*nek, Dr. *Vámos Zoltán*nak, Dr. *Cséplő Péter*nek, Dr. *Springó Zsolt*nak, és Dr. *Németh Zoltán*nak a labormunkában való segítségükért és a vidám emlékekért.

Köszönet illeti továbbá mindazokat, akik még segítették a munkámat és hozzájárultak a sikereimhez: dr. *Bátai István Zoárd*, dr. *Kalinics Péter*, dr. *Szöllősi Regő*, dr. *Kósa Dalma*, *G. Visnyei Tünde*, *Dusikné Sz. Zs. Dalma*; a Debreceni Egyetemről dr. *Juhász Tamás*; a horvát Josip Juraj Strossmayer Egyetemről Prof. Dr. *Dreanjančević Ines*. Köszönöm opponenseimnek, dr. *Jancsó Gábornak*, dr. *Szántó Zalánnak*, dr. *Kemény Ágnesnek*, dr. *Pirger Zsoltnak*, és dr. *Brubel Rékának* a kritikai észrevételeikért, ezzel emelve a PhD dolgozatom minőségét.

Végül szeretném megköszönni *családomnak* és *barátaimnak*, hogy támogattak, és mindig mellettem voltak, a nehéz időkben és az örömteli pillanatokban is.

A munkát az Országos Tudományos Kutatási Alap K104984 (*Reglődi D.*); K108444 (*Koller Á.*), ezen kívül FP7 Marie Curie project—Small Artery Remodeling (SmART) ITN (*Ivic I., Koller Á.*), illetve GINOP-2.3.2-15-2016-00050 "PEPSYS" (*Reglődi D.*) támogatta.

## 9. REFERENCIÁK

1. **Bagi Z, Erdei N, Toth A, Li W, Hintze TH, Koller A, and Kaley G.** Type 2 diabetic mice have increased arteriolar tone and blood pressure: enhanced release of COX-2-derived constrictor prostaglandins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1610-1616, 2005.
2. **Cantini C, Kieffer P, Corman B, Liminana P, Atkinson J, and Lartaud-Idjouadiene I.** Aminoguanidine and aortic wall mechanics, structure, and composition in aged rats. *Hypertension* 38: 943-948, 2001.
3. **Docherty JR.** Cardiovascular responses in ageing: a review. *Pharmacol Rev* 42: 103-125, 1990.
4. **Folkow B, Grimby G, and Thulesius O.** Adaptive structural changes of the vascular walls in hypertension and their relation to the control of the peripheral resistance. *Acta Physiol Scand* 44: 255-272, 1958.
5. **Folkow B, Hallback M, Lundgren Y, Sivertsson R, and Weiss L.** Importance of adaptive changes in vascular design for establishment of primary hypertension, studied in man and in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 32: Suppl 1:2-16, 1973.
6. **Folkow B, and Svanborg A.** Physiology of cardiovascular aging. *Physiol Rev* 73: 725-764, 1993.
7. **Franklin SS, Gustin WT, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, and Levy D.** Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 96: 308-315, 1997.
8. **Gaballa MA, Jacob CT, Raya TE, Liu J, Simon B, and Goldman S.** Large artery remodeling during aging: biaxial passive and active stiffness. *Hypertension* 32: 437-443, 1998.
9. **Handa RK, and Duckles SP.** Age-related changes in adrenergic vasoconstrictor responses of the rat hindlimb. *Am J Physiol* 253: H1566-1572, 1987.

10. **Ivic I, Vamos Z, Cseplo P, and Koller A.** From Newborn to Senescence Morphological and Functional Remodeling Leads to Increased Contractile Capacity of Arteries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016.
11. **Jones EA, le Noble F, and Eichmann A.** What determines blood vessel structure? Genetic prespecification vs. hemodynamics. *Physiology* 21: 388-395, 2006.
12. **Konishi C, Naito Y, Saito Y, Ohara N, and Ono H.** Age-related differences and roles of endothelial nitric oxide and prostanoids in angiotensin II responses of isolated, perfused mesenteric arteries and veins of rats. *Eur J Pharmacol* 320: 175-181, 1997.
13. **Mandala M, Pedatella AL, Morales Palomares S, Cipolla MJ, and Osol G.** Maturation is associated with changes in rat cerebral artery structure, biomechanical properties and tone. *Acta Physiol (Oxf)* 205: 363-371, 2012.
14. **Marin J.** Age-related changes in vascular responses: a review. *Mech Ageing Dev* 79: 71-114, 1995.
15. **Martinez-Lemus LA, Hill MA, Bolz SS, Pohl U, and Meininger GA.** Acute mechanoadaptation of vascular smooth muscle cells in response to continuous arteriolar vasoconstriction: implications for functional remodeling. *FASEB J* 18: 708-710, 2004.
16. **Mirea O, Donoiu I, and Plesea IE.** Arterial aging: a brief review. *Rom J Morphol Embryol* 53: 473-477, 2012.
17. **Miyata A, Arimura A, Dahl RR, Minamino N, Uehara A, Jiang L, Culler MD, and Coy DH.** Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 164: 567-574, 1989.
18. **Mulvany MJ, Baumbach GL, Aalkjaer C, Heagerty AM, Korsgaard N, Schiffrin EL, and Heistad DD.** Vascular remodeling. *Hypertension* 28: 505-506, 1996.
19. **Reglodi D, Kiss P, Lubics A, and Tamas A.** Review on the protective effects of PACAP in models of neurodegenerative diseases in vitro and in vivo. *Curr Pharm Des* 17: 962-972, 2011.
20. **Sadler TW.** *Langman's Medical Embryology*. Wolters Kluwer Health, 2015.
21. **Sandoval RJ, Injeti ER, Williams JM, Georthoffer WT, and Pearce WJ.** Myogenic contractility is more dependent on myofilament calcium sensitization in term fetal than adult ovine cerebral arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: H548-556, 2007.
22. **Simon G, and Danneman KJ.** Dilation and reduced distensibility of rat carotid artery with aging. *Clin Exp Hypertens* 27: 459-466, 2005.
23. **Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, DeSouza CA, and Seals DR.** Carotid artery wall hypertrophy with age is related to local systolic blood pressure in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 82-87, 2001.
24. **Toda N, and Shimizu I.** Neuroeffector function in mesenteric arteries isolated from beagles of different ages. *J Pharmacol Exp Ther* 240: 223-227, 1987.
25. **Tschudi MR, and Luscher TF.** Age and hypertension differently affect coronary contractions to endothelin-1, serotonin, and angiotensins. *Circulation* 91: 2415-2422, 1995.

26. **Tumer N, Toklu HZ, Muller-Delp JM, Oktay S, Ghosh P, Strang K, Delp MD, and Scarpace PJ.** The effects of aging on the functional and structural properties of the rat basilar artery. *Physiol Rep* 2: 2014.
27. **Vamos Z, Cseplo P, Ivic I, Matics R, Hamar J, and Koller A.** Age determines the magnitudes of angiotensin II-induced contractions, mRNA, and protein expression of angiotensin type 1 receptors in rat carotid arteries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69: 519-526, 2014.
28. **VanBavel E, and Mulvany MJ.** Role of wall tension in the vasoconstrictor response of cannulated rat mesenteric small arteries. *J Physiol* 477 ( Pt 1): 103-115, 1994.
29. **Vaudry D, Falluel-Morel A, Bourgault S, Basille M, Burel D, Wurtz O, Fournier A, Chow BK, Hashimoto H, Galas L, and Vaudry H.** Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: 20 years after the discovery. *Pharmacol Rev* 61: 283-357, 2009.
30. **Wilson AJ, and Warren JB.** Adenylate cyclase-mediated vascular responses of rabbit aorta, mesenteric artery and skin microcirculation. *Br J Pharmacol* 110: 633-638, 1993.