

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**A kén-hidrogén protektív hatásmechanizmusainak vizsgálata TNBS-indukált patkány
colitis modellben**

Török Szilvia Ágnes

Témavezető:

Dr. Kupai Krisztina

tudományos főmunkatárs

Biológia Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem

Természettudományi és Informatikai Kar

Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék



2022

Szeged

Rövidítések jegyzéke

3MST: 3-merkaptopiruvát-szulfurtanszferáz

ANOVA: varianciaanalízis (analysis of variance)

CBS: cisztationin β -szintáz

CD: Crohn betegség

citH3: citrullinált hiszton H3

CMC: karboximetil-cellulóz

CSE: cisztationin γ -liáz

CU: colitis ulcerosa

H₂S: kén-hidrogén

HMGB1: high mobility group box 1

HO: hemoxigenáz

HO-1: hemoxigenáz-1

IBD: gyulladássos bélbetegségek (Inflammatory Bowel Diseases)

MPO: mieloperoxidáz

NE: neutrofil elasztáz

NET: neutrofil extracelluláris csapda (Neutrophil Extracellular Trap)

NF- κ B: nukleáris faktor kappa B

PAD4: peptidil-arginin-deimináz 4

ROS: reaktív oxigén származékok

SASP: szulfaszalazin

S.E.M.: standard error of mean

SnPP: ón-protoporfirin

TNBS: 2,4,6-trinitrobenzol-szulfonsav

TNF- α : tumor nekrozis faktor α

UCHL-1: ubiquitin C-terminális hidroláz L1

Bevezetés

A gyulladássos bélbetegségek (Inflammatory Bowel Diseases, IBD) a gasztrointesztinális rendszert érintő, krónikus lefolyású immunmediált kórképek. Előfordulásuk jelentősen megemelkedett az elmúlt évtizedekben és egyre inkább globális egészségügyi problémát jelent. Két leggyakrabban előforduló típusa a Crohn betegség (CD) és a colitis ulcerosa (CU), amelyek tünetei és lefolyásuk alapján hasonlóak, azonban kialakulásuk és klinikai manifesztációjuk eltérő. Annak ellenére, hogy az IBD intenzív kutatások tárgyát képezi, etiológiája még nem teljesen ismert. Egyre inkább tisztázott azonban, hogy a betegség multifaktoriális eredetű, több tényező – a genetikai predispozíció, bizonyos környezeti faktorok, az immun diszreguláció, illetve a mikrobiom – egymással kölcsönhatva vesz részt az IBD kialakulásában. Továbbá számos gyulladássos mediátor részvétele igazolt az IBD patogenezisében, mint a pro-inflammatórikus citokin tumor nekrozis faktor α (TNF- α), a transzkripció faktor nukleáris faktor-kappa B (NF- κ B) és a high mobility group box 1 (HMGB1). Egyre inkább tisztázott az ubiquitin C-terminális hidroláz L1 (UCHL-1) deubiquitináló enzim gyulladáscsökkentő folyamatokban betöltött szerepe is. Az oxidatív stressz szintén fontos szerepet játszik az IBD patogenezisében és progressziójában. A fokozott reaktív oxigén származék (ROS) termelés hozzájárul a mucosális barrier károsodásához, az intesztinális és extraintesztinális manifesztációk, valamint az IBD-asszociált daganatos megbetegedések kialakulásához. A szervezet oxidatív stressz elleni védelmét elsősorban az antioxidáns enzimek biztosítják. Ide tartoznak az antioxidáns és anti-inflammatórikus hemoxigenáz (HO) enzimek, amelyek védő hatásukat egyrészt a felesleges prooxidáns hatású hem lebontásával, másrészt protektív tulajdonságokkal rendelkező termékek generálásával fejtik ki. A neutrofil granulociták a veleszületett immunitás sejtjes elemeiként a szervezet első vonalbeli védelmét jelentik a patogénekekkel szemben. Az aktivált neutrofilek újonnan felfedezett effektor funkciója egy hálószerű struktúra, a neutrofil extracelluláris csapda (Neutrophil Extracellular Trap, NET) létrehozása és az extracelluláris térbe történő felszabadítása, a NETózis, amellyel megkötik és elpusztítják a kórokozókat. Egyre inkább tisztázott azonban, hogy a NETózis szerepet játszhat különböző kórképek patogenezisében, mint például a daganatos és autoimmun megbetegedések. A NET kialakulásában részt vevő peptidil-arginin-deimináz 4 (PAD4), a citrullinált H3 hiszton (citH3), a neutrofil elasztáz (NE) és a mieloperoxidáz (MPO) a NETózis markereinek tekinthetők.

Az alapvetően toxikus hatásairól ismert kén-hidrogénről (H_2S) kiderült, hogy a szervezetben is előforduló, jelátviteli folyamatokat szabályozó gázotranszmitter. Az endogén H_2S szintézise elsősorban enzimatis úton a cisztein aminosav metabolizmusa révén valósul meg, elsődlegesen a cisztationin γ -liáz (CSE), a cisztationin β -szintáz (CBS), valamint a 3-merkaptopiruvát szulfurtanszferáz (3MST) enzimek által katalizált reakciókban. Fiziológias körülmények között a H_2S citoprotektív, antioxidáns, vazodilatátor, anti-inflammatórikus, valamint anti-apoptikus hatású, amely tulajdonságok felvetik a H_2S terápiás alkalmazásának lehetőségét a gázotranszmitter szintjének modulálásán keresztül számos betegség esetében.

Célkitűzések

Munkánk során a H_2S protektív hatásmechanizmusainak vizsgálatát tűztük ki célul 2,4,6-trinitrobenzol-szulfonsav (TNBS)-indukált patkány colitis modellben.

Az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

1. Hogyan változik az endogén H_2S termelő enzimek, a CSE és a CBS expressziója a TNBS által kiváltott gyulladás következtében patkány colonszövetben?
2. A H_2S donor Lawesson reagens kezelés csökkenti-e a TNBS által indukált gyulladást patkány colonban, illetve mely dózisok tekinthetők hatékonyak?
3. Milyen molekuláris mechanizmusok vesznek részt a H_2S donor protektív hatásának kialakításában TNBS colitis modellben?
 - Hogyan befolyásolja a H_2S donor a gyulladásos mediátorok expresszióját?
 - A H_2S donor a HO-1 enzimrendszer aktiválásán keresztül fejti-e ki gyulladáscsökkentő hatását?
 - A NETózis szerepet játszik-e a TNBS-indukált patkány colitis patogenezisében és a H_2S donor hatással van-e a NET képződésre?

Anyagok és módszerek

A TNBS által kiváltott patkány colitis modell és a H₂S donor kezelések kísérletes elrendezése

Kísérleteinket hím, 200-400 g-os, Wistar patkányokon végeztük. Egyhetes akklimatizációt követően az állatokat véletlenszerűen 3 csoportra osztottuk: (1) abszolút kontroll – nem kapott kezelést; (2) etanol (EtOH) csoport – 50% EtOH kezelés, a TNBS oldószere; (3) TNBS csoport – 10 mg TNBS 0,25 ml 50%-os EtOH-ban oldva. A kísérletes colitist Morris és mtsai. által leírt TNBS módszer alapján indukáltuk. Az állatok 16 órás éheztetés után 0,25 ml TNBS-t vagy 50%-os EtOH-t kaptak intracolónálisan egy 8 cm hosszú polietilén kanül segítségével egyszeri dózisban. Ezt követően a TNBS-sel kezelt állatokat további csoportokra osztottuk és 3 napon keresztül, naponta kétszer az alábbi szerekkel kezeltük per os: (1) Lawesson reagens, mint H₂S donor – 600; 300; 150; 75; 37,5; 18,75; 9,3 µM/kg/nap dózisokban; (2) karboximetil-cellulóz (CMC) – 0,5%, Lawesson reagens vivőanyaga; (3) szulfaszalazin (SASP), mint pozitív kontroll – 50 mg/kg/nap, fiziológiás sóoldatban oldva. A HO-1 enzim H₂S donor mediálta protekcióban betöltött szerepének felderítése érdekében a HO-1 enzim aktivitását szelektív inhibitorával, az ón-protoporfirinnel (SnPP) gátoltuk. A kísérlet során a gyulladás kiváltását követően az állatok az előző vizsgálatban meghatározott protektív H₂S donor dózis (18,75 µM/kg/nap) mellett naponta egyszer 30 µM/kg/nap koncentrációjú SnPP-t kaptak szubkután. Megvizsgáltuk magának az inhibitornak a hatását is a bélszövetre, ennek érdekében normál, egészséges állatokat kezeltünk SnPP-vel. Az állatokat a TNBS kezelést követő 72 óra elteltével termináltuk, a colon végbéltől számított 8 cm-es szakaszát kipreparáltuk és lefénképeztük a planimetriás kiértékeléshez, majd a mintákat -80°C-on tároltuk a biokémiai mérésekig.

A gyulladás mértékének meghatározása colonban

A gyulladás kiterjedtségének makroszkópos analízisét a laboratóriumunk által kifejlesztett planimetriás szoftver (Stat_2_1_1) segítségével végeztük a kísérlet végén készült bélfotók alapján. A gyulladt területek nagyságát százalékosan fejeztünk ki a teljes 8 cm-es bélszakaszok területéhez viszonyítva.

A pro-inflammatorikus MPO enzim aktivitásának meghatározása

Az MPO enzim aktivitása a gyulladásos folyamatok egyik jellemző paramétere, az aktivitás korrelál a neutrofil infiltrációval, a gyulladás mértékével. A colon szövetek MPO aktivitását spektrofotometriásan határoztuk meg és az eredményeket mU/mg fehérjében fejeztük ki.

A TNF- α és a HO-1 szintjének meghatározása ELISA módszerrel

A TNF- α és a HO-1 szöveti szintjeinek meghatározását szendvics ELISA módszerrel végeztük a gyártók által mellékelt protokollok alapján. Az eredményeket a TNF- α esetében pg/mg fehérjében, a HO-1 esetében pedig ng/ml-ben fejeztük ki.

A HO enzim aktivitásának meghatározása colonban

A HO enzim aktivitására a reakció során keletkezett bilirubin mennyiségéből következtettünk, melyet spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg. Az eredményeket nM bilirubin/óra/mg fehérjében fejeztük ki.

A CSE, CBS, PAD4, citH3, MPO, HMGB1, NF- κ B p65 és az UCHL-1 expressziójának vizsgálata

A CSE, CBS, PAD4, citH3, MPO, HMGB1, NF- κ B p65 és az UCHL-1 expressziójának változásait Western blot módszerrel mutattuk ki. A kísérletek során várható jeleket kemilumineszcens szubsztráttal tettük láthatóvá és géldokumentációs rendszerrel detektáltuk. A felvételeket Quantity One 4.5 szoftver segítségével analizáltuk. Az eredményeket relatív expresszióban fejeztük ki β -aktinra normalizálva.

Fehérjetartalom mérése Bradford módszerrel

A minták összfehérje tartalmát Bradford módszerrel határoztuk meg és spektrofotometriásan mértük. A fehérjekoncentrációt mg/ml-ben fejeztük ki.

Statisztikai analízis

Eredményeinket átlag + S.E.M.-ben (standard error of mean) ábráztuk. A statisztikai elemzést SigmaPlot 12.0 for Windows szoftverrel végeztük. Az adatokat kétmintás t-tesztel vagy egyutas varianciaanalízissel (ANOVA), majd Tukey vagy Holm–Sidak post hoc tesztel értékeltük ki. Eredményeinket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, ha $p < 0,05$.

Eredmények

Kísérletünk során megállapítottuk, hogy a H₂S szintéziséért felelős enzimek, a CSE és a CBS expressziója a gyulladás kiváltását követően szignifikánsan csökkent a colon szövetekben az abszolút kontroll csoporthoz képest. A makroszkópos analízis alapján a 37,5 és a 18,75 µM/kg/nap dózisú H₂S donor kezelések szignifikánsan csökkentették a gyulladás százalékos kiterjedtségét a TNBS csoporthoz viszonyítva. A 18,75 µM/kg/nap dózisú H₂S donor kezelés volt a leghatékonyabb, ezért további kísérleteinkben ezt a hatásos dózist alkalmaztuk. A gyulladásos marker MPO enzim aktivitását a Lawesson reagens több dózisa is szignifikánsan csökkentette, azonban csak a 37,5 µM/kg/nap és a 18,75 µM/kg/nap dózisok esetében tapasztaltunk makroszkóposan is megjelenő gyulladás csökkenést a colonban. A protektív hatású H₂S donor kezelés szignifikánsan megemelte az antioxidáns és anti-inflammatórikus HO-1 enzim szintjét és a HO aktivitást. A HO-1 enzim H₂S donor által kiváltott protekcióban betöltött szerepére az enzim aktivitását gátló SnPP alkalmazásával következtettünk. A Lawesson reagens hatásos dózisának (18,75 µM/kg/nap) SnPP-vel való együttes kezelése során a H₂S indukálta protekció megszűnt. A védő hatású H₂S donor szignifikánsan csökkentette a gyulladás következtében megemelkedett NETózis markerek: a PAD4, a citH3 és az MPO expresszióját. Továbbá a H₂S-mediálta protekció molekuláris hátterének vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a gyulladásos mediátorok közül a HMGB1, az NF-κB p65-ös alegységének expressziója és a pro-inflammatórikus citokin TNF-α szintje szignifikánsan csökkent, valamint az immunszuppresszáns UCHL-1 expressziója szignifikánsan emelkedett a hatásos dózisú H₂S donor kezelés hatására.

Összefoglalás

- A TNBS által kiváltott gyulladás következtében csökkent az endogén H₂S szintéziséért felelős enzimek, a CSE és CBS expressziója colon szövetben.
- A H₂S donor Lawesson reagens két dózisa (37,5 μM/kg/nap és 18,75 μM/kg/nap) is szignifikánsan csökkentette a gyulladás százalékos kiterjedtségét a TNBS csoporthoz viszonyítva. A makroszkópos analízis alapján a 18,75 μM/kg/nap dózisú H₂S donor kezelés volt a leghatékonyabb, továbbiakban ezt a dózist tekintettük protektívnek.
- A protektív hatású H₂S donor az antioxidáns és anti-inflammatorikus HO-1 enzim aktiválásán keresztül fejt ki védő hatását.
- A hatásos dózisú H₂S donor protektív hatása a NET képződésben részt vevő komponensek expressziójának csökkentésén keresztül is megvalósulhat.
- A H₂S közvetítette protekció mechanizmusában szerepet játszhat a különböző gyulladásos mediátorok, a HMGB1, az NF-κB p65 expressziójának és a TNF-α szintjének redukálása, valamint az anti-inflammatorikus UCHL-1 expressziójának növelése.

Summary

Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic, relapsing disorders, which affect the gastrointestinal tract with ulceration. It is increasingly clear that oxidative stress as well as forming and releasing of neutrophil extracellular traps (NETosis) have role in the pathogenesis of IBD. Hydrogen sulfide (H₂S) seems to have a wide range of regulatory functions in the body.

In my doctoral thesis, we aimed to examine the anti-inflammatory mechanisms of H₂S in 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced rat colitis model.

Male Wistar rats were used. To model colitis TNBS was administered intracolonicly. The expression of endogen H₂S synthesizing enzymes cystathionine γ -lyase (CSE) and cystathionine β -synthase (CBS) were tested in the colon. After TNBS administration animals were treated with different doses of Lawesson's reagent as an H₂S donor, twice daily for 3 days. The extent of lesions was determined. After selecting the effective dose, various parameters were measured to clarify the molecular background of H₂S-mediated protection. The level and activity of heme oxygenase (HO)-1 enzyme was detected. Then the activity of the enzyme was inhibited with SnPP and the extent of inflammation was determined. Among NETosis markers the expression of peptidyl-arginine deiminase 4 (PAD4), citrullinated histone H3 (citH3) and myeloperoxidase (MPO) were examined. Furthermore, among inflammatory markers the activity of MPO, the level of tumour necrosis factor α (TNF- α), the expression of high mobility group box 1 (HMGB1), p65 subunit of nuclear factor- κ B (NF- κ B) and ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCHL-1) were examined in the colon.

In summary, our findings show that the protective dose of H₂S effectively reduces inflammation. The protective effects of H₂S are presumably exerted through activation of the antioxidant and anti-inflammatory HO-1 enzyme system, the inhibition of NETosis, and the modulation of inflammatory mediators.

Tudományos közlemények listája

MTMT azonosító: 10028839

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:

1. Kupai K., Almási N., Kósa M., Nemcsók J., Murlasits Z., **Török S.**, Al-Awar A., Baráth Z., Pósa A., Varga C. **H₂S confers colonoprotection against TNBS-induced colitis by HO-1 upregulation in rats.** *Inflammopharmacology* 2018, 26, pp. 479-489.

IF: 3,838

2. **Török S.**, Almási N., Valkusz Z., Pósa A., Varga C., Kupai K. **Investigation of H₂S Donor Treatment on Neutrophil Extracellular Traps in Experimental Colitis.** *International Journal of Molecular Sciences* 2021, 22, 12729.

IF: 6,208

Egyéb közlemények listája:

1. Kupai, Krisztina; Várkonyi, Tamás; **Török, Szilvia**; Gáti, Viktória; Czimmerer, Zsolt; Puskás, László G.; Szebeni, Gábor J. **Recent Progress in the Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in the Era of COVID-19 and Single Cell Multi-Omics Technologies.** *Life* 2022, 12, 1205

IF: 3,251

2. Almási, Nikoletta; Murlasits, Zsolt; Al-awar, Amin; Csonka, Ákos; Dvorácskó, Szabolcs; Tömböly, Csaba; **Török, Szilvia**; Bester, Dirk; Pósa, Anikó; Varga, Csaba; Kupai, Krisztina **Effects of aging on proteasomal-ubiquitin system, oxidative stress balance and calcium homeostasis in middle-aged female rat colon.** *Physiology International* 2021, 108, pp. 27-42.

IF: 1,697

3. Almási, Nikoletta; **Török, Szilvia**; Valkusz, Zsuzsanna; Tajti, Máté; Csonka, Ákos; Murlasits, Zsolt; Pósa, Anikó; Varga, Csaba; Kupai, Krisztina **Sigma-1 Receptor Engages an Anti-Inflammatory and Antioxidant Feedback Loop Mediated by Peroxiredoxin in Experimental Colitis.** *Antioxidants* 2020, 9, 1081

IF: 6,313

4. Almási, Nikoletta; **Török, Szilvia**; Dvorácskó, Szabolcs; Tömböly, Csaba; Csonka, Ákos; Baráth, Zoltán; Murlasits, Zsolt; Valkusz, Zsuzsanna; Pósa, Anikó; Varga, Csaba; Kupai, Krisztina **Lessons on the Sigma-1 Receptor in TNBS-Induced Rat Colitis: Modulation of the UCHL-1, IL-6 Pathway**. International Journal of Molecular Sciences 2020, 21, 4046

IF: 5,924

5. Szabó, Renáta; Börzsei, Denise; Karácsonyi, Zoltán; Gesztelyi, Rudolf; Nemes, Kolos; Magyariné Berkó, Anikó; Veszélka, Médea; **Török, Szilvia**; Kupai, Krisztina; Varga, Csaba; Juhász, Béla; Pósa, Anikó **Postconditioning like effect of exercise: new paradigm in experimental menopause**. American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology 2019, 316, pp. H400-H407

IF: 3,864

6. Al-awar, Amin; Almási, Nikoletta; Szabó, Renáta; Ménesi, Rudolf; Szűcs, Gergő; **Török, Szilvia**; Pósa, Anikó; Varga, Csaba; Kupai, Krisztina **Effect of DPP-4 inhibitor sitagliptin against ischemia-reperfusion (I/R) injury in hyperlipidemic animals**. Acta Biologica Szegediensis, 2019, 62(2), pp. 180-189.

IF: 0,517

7. Al-Awar, Amin ; Almási, Nikoletta ; Szabó, Renáta ; Takacs, Istvan ; Murlasits, Zsolt ; Szűcs, Gergő ; **Török, Szilvia** ; Pósa, Anikó ; Varga, Csaba ; Kupai, Krisztina **Novel Potentials of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin against Ischemia-Reperfusion (I/R) Injury in Rat Ex-Vivo Heart Model**. International Journal of Molecular Sciences 2018, 19, 3226

IF: 4,183

8. Varga, Csaba; Veszélka, Médea; Kupai, Krisztina; Börzsei, Denise; Deim, Zoltán; Szabó, Renáta; **Török, Szilvia**; Priksz, Dániel; Gesztelyi, Rudolf; Juhász, Béla; Radák, Zsolt; Pósa, Anikó **The Effects of Exercise Training and High Triglyceride Diet in an Estrogen Depleted Rat Model: The Role of the Heme Oxygenase System and Inflammatory Processes in Cardiovascular Risk**. Journal of Sports Science and Medicine 2018, 17, pp. 580-588.

IF: 1,774

9. Heger, J; Bornbaum, J; Wurfel, A; Hill, C; Brockmann, N; Gaspar,R; Paloczi, J; Varga, ZV; Sarkozy, M; Bencsik, P; Csont, T; **Török, S**; Kojonazarov, B; Schermuly, RT; Böngler, K; Parahuleva, M; Ferdinandy, P; Schulz, R; Euler, G **JDP2 overexpression provokes cardiac dysfunction in mice**. Scientific Reports 2018, 8, 7647

IF: 4,011

10. Szabó, Renáta; Karácsonyi, Zoltán; Börzsei, Denise; Juhász, Béla; Al awar, Amin; **Török, Szilvia**; Magyariné Berkó, Anikó; Takács, István; Kupai, Krisztina; Varga, Csaba; Pósa, Anikó **Role of exercise induced cardiac remodeling in ovariectomized female rats**. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2018, 6709742

IF: 4,868

11. Almási, Nikoletta; Pósa, Anikó; Al-awar, Amin; **Török, Szilvia**; Baráth, Zoltán; Nemcsók, János; Murlasits, Zsolt; Istvan Nagy, Lajos; G Puskás, László; Varga, Csaba; Kupai, Krisztina **Differentially expressed microRNAs and their relation to gasotransmitters in TNBS-induced colitis in rat colon**. Academia Journal of Scientific Research 2017, 5, pp. 277-289.

12. Al-awar, Amin; Kupai, Krisztina; Almási, Nikoletta; Murlasits, Zsolt; **Török, Szilvia**; Bóta, András; Krész, Miklós; Berkó, Anikó; Pósa, Anikó; Varga, Csaba **Effect of long-term physical exercise on metabolic risk parameters in Overweight/Obese subjects: a network-based analysis approach**. Academia Journal of Scientific Research 2017, 5, pp. 419-427.

13. Al-awar, Amin; Kupai, Krisztina; Veszelka, Médea; Szűcs, Gergő; Attieh, Zouhair; Murlasits, Zsolt; **Török, Szilvia**; Pósa, Anikó; Varga, Csaba **Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models**. Journal of Diabetes Research 2016, 9051426

IF: 2,717

14. Kupai, K; Szabo, R; Veszelka, M; Al Awar, A; **Torok, S**; Csonka, A; Barath, Z; Posa, A; Varga, C. **Consequences of exercising on ischemia-reperfusion injury in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rat hearts: role of the HO/NOS system**. Diabetology and Metabolic Syndrome 2015, 7, 85

IF: 2,557

15. Pósa, Anikó; Szabó, Renáta; Kupai, Krisztina; Csonka, Anett; Szalai, Zita; Veszelka, Médea; **Török, Szilvia**; Daruka, Lejla; Varga, Csaba **Exercise training and calorie restriction influence the metabolic parameters in ovariectomized female rats.** Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2015, 787063

IF: 4,492

16. Szalai, Zita; Kupai, Krisztina; Veszelka, Médea; Pósa, Anikó; **Török, Szilvia**; Magyariné Berkó, Anikó; Baráth, Zoltán; A László, Ferenc; Varga, Csaba **Novel features of the rat model of inflammatory bowel disease based on 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid - induced acute colitis.** Acta Biologica Szegediensis 2014, 58, pp. 127-132.

IF: 0,45

17. Sarkozy, M; Fekete, V; Szucs, G; **Torok, S**; Szucs, C; Barkanyi, J; Varga, ZV; Foldesi, I; Csonka, C; Konya, C; Csont, T; Ferdinandy, P. **Anti-diabetic effect of a preparation of vitamins, minerals and trace elements in diabetic rats: a gender difference.** BMC Endocrine Disorders 2014, 14, 72

IF: 2,37

18. Szucs, G; Murlasits, Z; **Török, S**; Kocsis, GF; Pálóczi, J; Görbe, A; Csont, T; Csonka, C; Ferdinandy, P. **Cardioprotection by Farnesol: Role of the Mevalonate Pathway.** Cardiovascular Drugs and Therapy 2013, 27, pp. 269-277.

IF: 2,952

19. Monostori, P; Kocsis, GF; Okros, Z; Bencsik, P; Czetenyi, O; Kiss, Z; Gellen, B; Bereczki, C; Ocsovszki, I; Pipis, J; Pálóczi, J; Sárközy, M; **Török, S**; Varga, IS; Kiss, I; Fodor, E; Csont, T; Ferdinandy, P; Túri, S. **Different administration schedules of darbepoetin alfa affect oxidized and reduced glutathione levels to a similar extent in 5/6 nephrectomized rats.** Clinical and Experimental Nephrology 2013, 17, pp. 569-574.

IF: 1,708

Összesített IF: 63,694

Nyilatkozat

Alulírott Dr. Kupai Krisztina, mint a közlemények felelős szerzője igazolom, hogy Török Szilvia Ágnes Ph.D jelölt jelentős mértékben hozzájárult a dolgozat alapjául szolgáló két tudományos publikáció létrehozásához és értekezésében közölt eredményeit más Ph.D értekezésben nem használjuk fel. Kijelentem, hogy a Jelölt által végzett kísérletek eredményét saját magam és a további társszerzők a tudományos fokozat megszerzéséhez nem használták fel, és ezt a jövőben sem fogják megtenni.

2022.október 17.

Dr. Kupai Krisztina
témavezető