

Doktori értekezés tézisei

A hormonpótló terápia és az életmód hatásának vizsgálata kardiovaszkuláris kórképekben

Nagyné Hoffmann Alexandra

Témavezetők:

Dr. Pósa Anikó, egyetemi docens

Dr. Varga Csaba, egyetemi docens

Biológia Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem

Természettudományi és Informatikai Kar

Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék



Szeged

2024

Rövidítések jegyzéke

CTRL: kontroll

CVD: kardiovaszkuláris megbetegedés

E₂: ösztradiol

ELISA: enzim kötött immunsorbens vizsgálat

GSH: redukált glutation

GSSG: oxidált glutation

HFD: magas zsírtartalmú étrend

HO: hem oxigenáz

HO-1: hem oxigenáz-1

HRT: hormonpótló terápia

I/R: iszkémia / reperfüzió

KSH: Központi Statisztikai Hivatal

LAD: bal leszálló koronária artéria

MDA: malondialdehid

MetS: metabolikus szindróma

MMP-2: mátrix metalloproteináz 2

OS: oxidatív stressz

RAL: raloxifen

SDS: nátrium-dodecil-szulfát

SHRSP: spontán hipertóniás stroke-ra hajlamos patkány

TIMP-2: metalloproteináz szöveti inhibitor 2

TTC: 2,3,5-trifenil - tetrazólium-klorid

WHO: Egészségügyi Világszervezet

WKY: Wistar-Kyoto patkány

Bevezetés

A WHO legfrissebb adatai szerint 2030-ra minden hatodik ember eléri a 60 éves életkort, sőt ez az idő is fokozatosan tolódik a 80 éves kor felé. Az életkor fokozatos kitolódása előre vetíti azt a tényt, hogy javítani kell az életminőséget, amely a pszichés károsodás – mint életcél, barát, társ elvesztése, társadalmi megszorítások – mellett, a sejt és szöveti szintű károsodás mérséklését, illetve megakadályozását jelenti. A szív- és érrendszeri betegségek a globális mortalitás és megbetegedések vezető okát képezik, amely szoros összefüggést mutat az időskorral társítható kórfolyamatokkal leépüléshez. A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) 2022-ben végzett mérései szerint Magyarországon is fő haláloki tényezők között szerepel a szív- és érrendszeri megbetegedések száma, amely az összes halálozás 28,4%-át teszik ki.

A krónikus gyulladás és az oxidatív stressz (OS) alapvető szerepet játszik az öregedési folyamatokban, elhízás kialakulásában és a degeneratív betegségekben. Az OS-t általában az oxidáns és antioxidáns enzimek és egyéb molekulák közötti egyensúlyhiány következményeként jelenik meg. A reaktív oxigén és nitrogén fajták (szabad gyökös és nem gyökös fajták) jótékony és káros hatásai közötti egyensúlyt a nem enzimátikus és enzimátikus méregtelenítési mechanizmusok együttes aktivitása hozza létre a sejtekben.

Az életkor kitolódásával, megnő az igény egy minőségileg javított öregedésre, ez pedig farmakológiai terápiával, mint hormonpótlással, illetve számos életmódbeli változtatással elősegíthető. Az egyik legfontosabb prevenció és terápiás lehetőség a megfelelő testmozgás. A másik fontos tényező a helyes táplálkozási stratégia kialakítása, mellyel a mögöttes meghúzódó feltételezett OS és a gyulladás csökkentése a cél.

Az elhízást öregedést elősegítőnek tekintik, mert fokozott oxidatív stresszrel és pro-inflammatorikus állapottal jár együtt. Napjainkban az elhízás a metabolikus szindróma (MetS) és a kardiovaszkuláris betegség (CVD) prekurzora. A zsírszövet expanziót az jellemzi, hogy a zsírsejtek felhalmozzák a különböző lipideket, és megnövekedik a méretük (hipertrófia) vagy később a számuk (hiperplázia). Azonban megfigyelték, hogy a tápanyagtöbblet felszaporodása zsírszövetben véges, ami végső soron az adipociták elhalásával jár, ami pedig egy gyulladásos választ fog kiváltani a környező immunsejtekből.

Az öregedés, biológiai nem / ösztrogéntelítettségi állapot mellett az életmód, mint a helyes táplálkozás és a testmozgás is nagyon fontos szerepet tölt be a kardiovaszkuláris kórképekben. Ennek fényében egyre nagyobb szükség van arra, hogy megfelelő kezelési módot találjunk, legyen az pl.: egy hormonpótló terápia vagy életmódváltás / fizikai aktivitás beillesztése a mindennapokba.

Célkitűzések

Az életkor növekedésével egyre nagyobb az igény a minőségi öregedés elérésére. Az öregedéssel összefüggő hormonális folyamatok és azok pathológiás következményeinek mérséklésére összpontosító kutatások komoly preventív és terápiás célpontokat tárhatnak fel a CVD-k tekintetében. Doktori disszertációmban foglalt vizsgálataink célja, hogy feltérképezzük a hormonpótló terápia és az életmód közvetítette kardiovaszkuláris rendszerre és metabolikus folyamatokra kifejtett változásokat.

1. Első kísérletsorozatunkban célul tűztük ki, hogy feltérképezzük a hormonpótló terápia (E_2 és RAL) és a szívben lejátszódó oxidatív/gyulladásos folyamatok közötti összefüggést idős (~20 hónapos) nőstény patkányokban.

Tisztázni kívántuk, hogy:

- Milyen különbségek mutatkoznak idős nőstény patkányok szívében megjelenő antioxidáns paraméterekben az E_2 és a RAL kezelés következtében?
- Tisztázni kívántuk, hogy a hormonpótló terápia miképpen hat a kardiovaszkuláris remodelling folyamataira? Kérdéseink megválaszolására szív szövetből meghatároztuk a mátrix metalloproteáz-2 (MMP-2), a metalloproteáz-2 inhibitor fehérje (TIMP-2), továbbá az 1-es típusú kollagén koncentrációját szív szövetből.
- A hormonpótló terápia miképpen változtatja meg az iszkémia/reperfúziós sérülés nagyságát idős nőstény patkányok szívében?

2. Második kísérletsorozatunkban az életmód (szabadidős testmozgás és zsírdús étrend) hatásait vizsgáltuk normotóniás Wistar-Kyoto (WKY), valamint spontán hipertóniás stroke-ra hajlamos (SHRSP) állatokban, amely egy komplex vaszkuláris kórképpel (magasvérnyomás betegség és stroke) rendelkező genetikailag módosított patkánymodell.

Tisztázni kívántuk, hogy:

- Milyen különbségek mutatkoznak a normotóniás WKY, valamint a magasvérnyomással bíró SHRSP állatok adipokin mintázatában, valamint a lipidperoxidációt jelző malondialdehid szintjében?
- A 12 hetes életmódbeli változtatás miképpen változtatja meg a szérumból és zsírszövetből mérhető adipokin mintázatot, valamint a lipidperoxidációt jelző malondialdehid szintet olyan kardiovaszkuláris kórképben, mint a magasvérnyomás-betegség?

Anyagok és módszerek

Az öregedés a hormonpótló terápia hatásainak vizsgálata nőstény patkányok kardiovaszkuláris rendszerében

Vizsgált állatcsoportok és kísérleti protokoll

Kísérleteinkhez kontroll, valamint ovárium-intakt, 20 hónapos (idős) nőstény Wistar patkányokat használtunk. Kísérletünk során az állatokat, ahogy elérték a 20 hónapos életkort, hormonpótló terápiában részesítettük, amelynek célja az volt, hogy a természetes öregedési folyamat során lecsökkent ösztrogén hormonszintet pótoljuk. Ez alapján az idős állatok egy része kéthetes 0,1 mg/ttkg ösztradiol (Estrofem, E₂, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dánia) kezelésben, míg az állatok másik része 1,0 mg/ttkg dózisú raloxifen (RAL, Evista, München, Németország) kezelésben részesült. A kéthetes kezelési periódust követően az állatokat termináltuk, az állatok egy részéből szívszövetet izoláltunk, melyet további biokémiai mérésekre használtunk fel, másik részéből a szíveket Langendorff oszlopon perfundáltuk.

A HO enzim aktivitásmérés a szívszövetben

A HO enzim aktivitását spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg, a képződött bilirubin mennyiség alapján fehérjére vonatkoztatva. A HO-aktivitást nmol/óra/mg fehérjeként fejeztük ki.

A teljes glutaiion tartalom mérése szívszövetben

A szív GSH+GSSG szintjét spektrofotometriás módszerrel 405 nm-en mértük, a kapott GSH szinteket pedig nmol/mg fehérjeként fejeztük ki.

Zselatin zimográfia

A szív minták homogenizálását követően a felülúszót használtuk forralással történt denaturálás után a zselatin zimográfias vizsgálatban. A mintát futtattunk 8% nátrium-dodecil-szulfát (SDS) poliakrilamid gél és zselatin kopolimerizációján, 90 V feszültséggel. A gélt ezután mostuk 2,5% Triton-X-100 oldattal, majd inkubáltuk 12 órát inkubáló pufferban. A gélt ezután 0,05% Comassie Brilliant Blue festékkel festettük. A felesleges festéket eltávolítottuk ismételt mosásokkal mindaddig, amíg az MMP aktivitás helyén az elemésztett csíkok átlátszóan jelentek meg. Ezután a géleket digitálisan olvastuk be LICOR C™ blot Scannerrel és Bio-Rad Quantity

One 4.4.0 programmal elemeztük a felvételeket. Az expressziót és aktivitást intenzitás x mm²-ben fejeztük ki.

Az 1-es típusú kollagén és TIMP-2 koncentrációk meghatározása

A kéthetes hormonpótló periódus végén az állatok szív szövetének 1-es típusú kollagén és TIMP-2 koncentrációját ELISA módszerrel határoztuk meg a gyártó (GenAsia) cég leírása alapján 450nm-en. Az 1-es típusú kollagén és a TIMP-2 koncentrációját ng/mg fehérjére vonatkoztatva fejeztük ki.

Fehérjetartalom mérése Bradford-módszerrel

A minták fehérjekoncentrációját a Bradford-módszert alkalmazva 595 nm-en mértük spektrofotométerrel, eredményeinket µg fehérje/ml koncentrációban kaptuk meg.

Iszkémia / reperfüziós sérülés vizsgálata Langendorff szívperfúziós rendszerrel

Az állatok szívét a 12. hét végén izoláltuk és Langendorff szerint perfundáltuk. Ezután a szíveket 10 perces stabilizálást követően 30 percig a bal leszálló koronária artéria (LAD) lekötésével iszkémiának vetettük alá, majd 120 perc reperfüziókat tettük ki. A protokoll végén mértük az infarktus méretét. A szíveket Evans-kék oldattal (1%) perfundáltuk, majd -20 °C-os fagyasztóba helyeztük 12 órára a további vizsgálatokig.

Infarktusos terület meghatározása

Az infarktusos terület meghatározásának érdekében, a szíveket 2,3,5-trifenil-tetrazólium-klorid (TTC) oldattal megfestve és Infarctsize 2.4 software használatával határoztuk meg.

Statisztikai analízis

Az eredményeket átlag ± S.E.M.-ként fejeztük ki. A csoportok közötti különbségeket egyutas ANOVA-val, határoztuk meg, Tukey Post-hoc teszttel kiegészítve. A kapott eltéréseket $p \leq 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

Az életmód (fizikai aktivitás és étrend) hatása SHRSP patkányokban

Vizsgált állatcsoportok és kísérleti protokoll

Kísérleteinkhez normotóniás Wistar-Kyoto (WKY), valamint spontán hipertóniás stroke-ra hajlamos (SHRSP) patkánytörzset használtunk (Animalab Kft., Magyarország), majd az

életmód hatásának vizsgálatához az SHRSP állatokat életmódbeli tényezők alapján tovább csoportosítottuk. Az SHRSP állatokat az étrend jellege alapján hagyományos patkánytápon tartott, kontroll (CTRL), valamint 40 %-os zsírral dúsított étrenden (HFD) tartott csoportokra osztottuk. Mind a CTRL, mind pedig a HFD csoportok állataink egy részét futókerékkel felszerelt ketrecekbe helyeztük. A 12 hetes zsírdús etetés, valamint a futókerékes testmozgást követően az állatokat termináltuk, és vérmintát, illetve zsírszövetet vittünk tovább adipokin és lipidperoxidációs mérésekre.

Adiponektin, leptin, omentin és chemerin koncentrációk meghatározása ELISA módszerrel

A tizenkéthetes periódus végén az állatok szérum és zsírszövetének adipokin koncentrációját ELISA módszerrel határoztuk meg a gyártó cég leírása alapján. A szérum adiponektin szint mg/L-ben, leptin szintet ng/mL-ben, az omentin és chemerin szintet ng/L, a zsírszövet adiponektin koncentrációját µg/mg, a leptin és az omentin koncentrációját ng/mg, a chemerin koncentrációját pg/mg fehérjére vonatkoztatva fejeztük ki.

Lipidperoxidáció meghatározás

A lipidperoxidáció arányát a malondialdehid (MDA) koncentrációjának mérésével határoztuk meg. A zsírszövet mintákat homogenizáltuk (Ultra-Turrax T8, 2 × 30 sec) 20 mM Na-foszfát pufferben (pH=3, 0,5% TritonX-100), majd 3000 fordulat/perc sebességgel centrifugáltuk 20 percig. Ezt követően a tiszta felülúszót használjuk tovább a mérésre. Az optikai sűrűséget mikrolemes-leolvasóval (Thermo Scientific Multiskan Ex, Waltham, MA, USA) mértük 700 nm-en. Az MDA koncentrációját µM/ml-ben fejeztük ki.

Statisztikai analízis

Az adatok normalitását és a variancia homogenitását Shapiro-Wilk teszttel igazoltuk. A WKY/CTRL és az SHRSP csoportok közötti különbségek elemzéséhez egyutas ANOVA-t alkalmaztunk Tukey post-hoc teszttel, és a $p \leq 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. Annak érdekében, hogy az életmód befolyásoló hatását vizsgálhassuk, az SHRSP/CTRL és SHRSP/HFD, valamint a futó és nem futó csoportok közötti összehasonlításra kétutas ANOVA-t végeztünk Holm-Sidak többszörös összehasonlító teszttel, és a $*p \leq 0,05$, valamint a $\# p \leq 0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai elemzést a SigmaPlot 12.0 for Windows (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA) programmal végeztük.

Eredmények

Az öregedés és az E₂/RAL kezelés hatása nőstény patkányok kardiovaszkuláris rendszerében

A szív szövet hemoxigenáz-1 (HO-1) aktivitását, a glutation (GSH+GSSG) szintjét spektrofotometriás mérésekkel határoztuk meg. A CVD-k során morfológiai változásokon is átmegy a szív szerkezet, így kísérleteinkben ezen morfológia változás markerét is kívántuk vizsgálni, így a szív szövet mátrix metalloproteináz 2 (MMP-2) aktivitását és a mátrix metalloproteináz szöveti inhibitor 2 (TIMP-2) szintjét, valamint a felhalmozódó kollagén koncentrációját, nevezetesen az 1-es típusú kollagén szintjét. Kísérletünk eredményeként azt tapasztaltuk, hogy az öregedési folyamat jelentősen csökkentette az antioxidáns HO-aktivitást és a totál glutation tartalmat, megváltoztatta az MMP-2/TIMP-2 jelátvitelt, és túlzott kollagén-felhalmozódást eredményezett, ami fokozott szív- és érrendszeri károsodáshoz vezetett. Azonban a 14 napos hormonpótló terápia (HRT) fokozta az antioxidáns védekező mechanizmusokat és gyengítette a szív öregedéssel kapcsolatos remodellingjét. Eredményeink egyértelműen azt mutatják, hogy a kéthetes HRT potenciális terápiás lehetőség a szív- és érrendszeri öregedés hatásainak mérséklésére az oxidatív károsodás és a szív- és érrendszeri diszfunkció csökkentésén keresztül.

Az életmód (étrend és fizikai aktivitás) hatásának vizsgálata

Vizsgálatunkban hím Wistar-Kyoto (kontroll) és SHRSP patkányokat használtunk. Az SHRSP patkányokat 2 csoportra osztottuk a diéta szempontjából: standard táppal, vagy 40%-os zsírtartalmú (HFD) magas zsírtartalmú táppal etettük *ad libitum*. Az állatokat ezután további csoportokra osztottuk: egy-egy csoportját futókerékkel ellátott ketrecekbe helyeztük, a szabadidős testmozgást modellezve; a 12 hetes diétás és edzési időszak egyszerre kezdődött. A kísérleti időszak végén az állatokat termináltuk, majd a zsírszövet és szérum mintákból meghatároztuk az adiponektin, leptin, omentin és chemerin adipokinek koncentrációit. A lipidperoxidáció mértékének meghatározására malondialdehid (MDA) szintet is mértünk. A 12 hetes HFD szignifikánsan csökkentette az adiponektin és az omentin koncentrációját mind a zsírszövetben, mind a szérumban, amit a fizikai gyakorlatok javítottak. A szérum leptin, chemerin és MDA értékek emelkedtek a HFD csoportokban; a fizikai gyakorlat azonban képes volt enyhíteni ezeket a kedvezőtlen változásokat. Eredményeink alátámasztják az életmódbeli változások és a diszfunkcionális zsírszövet közötti kapcsolatot SHRSP patkányokban. A szabadidős testmozgás fokozta az adiponektin és omentin mint gyulladásgátló adipokinek szintjét, valamint csökkentette a leptin és a szérum chemerin mint gyulladást elősegítő adipokinek szintjét. A zsíros diéta, amely a zsírszövet diszfunkcióját okozva a fizikai

aktivitással ellentétes hatást fejt ki az adipokin profilra. A lipidperoxidáció mérése során is hasonló eredményeket kaptunk: a testmozgás képes volt lecsökkenteni a lipidperoxidáció mértékét, a zsírdús étrend ezzel ellentétesen, a lipidperoxidáció mértékét növelte a zsírszövetben.

Összefoglalás

A népesség elöregedése egy globális trend, hiszen a jobb egészségügyi ellátáshoz, higiéniahoz és oktatáshoz való hozzáférés világszerte elősegíti a magas életkort elérését. A predikciók szerint 2050-re a 65 év és afeletti idősök száma megduplázódik a 2021-es adatokhoz képest, 1,6 milliárdra emelkedik. A minőségi öregedés elérése egy nagyon fontos feladat, mely már az életkor korai szakaszán kialakított egész életen át tartó egészséges életmódnak (fizikai aktivitás és egészséges étrend) köszönhető, illetve a kor előrehaladtával a megfelelő kezelési terápia megválasztásával elérhető. Az öregedés egy komplex progresszív fiziológiai folyamat, amelyet az emberi élet során felhalmozódó változások definiálnak, mint: a mitokondriális diszfunkció, telomerek rövidülése, őssejtek kimerülése, anyagcsere-folyamatok megváltozása, ROS-ok felhalmozódása, genom instabilitás, epigenetikai módosulások, mutációk és a hormonális rendszer módosulása. Az életkortamban nemi különbségek mutatkoznak, a nők átlagosan magasabb életkort élnek meg, mint a férfiak, viszont paradox módon a nők rosszabb egészségügyi állapotúak az életük vége felé, mint a férfiak. A WHO 2021-es adatai szerint a kardiovaszkuláris megbetegedések a vezető halálokok közé tartoznak világszerte, 2019-ben a globális halálozások 32%-a szív- és érrendszeri megbetegedések miatt következett be. A nők esetében az egyik legnagyobb rizikófaktor a CVD kialakulásában a kardioprotektív endogén ösztrogén szint csökkenése, hiánya.

A kardiovaszkuláris betegségek incidenciáját és progresszióját a szexuális dimorfizmus, illetve az ösztrogén telítettségi állapota mellett a környezeti tényezők is nagymértékben befolyásolják. Ezek közé sorolható az étrend megválasztása, illetve a fizikai aktivitás is, amelyek az elhízás mértékének, illetve a zsírszövet funkciójának befolyásolásával, továbbá a metabolikus homeosztázisra kifejtett hatásaik révén kiemelt fontossággal bírnak a kardiovaszkuláris rendszerben.

Eredményeink alapján elmondható, hogy mind a gyógyszeres terápia, mind pedig az életmódbeli változások hozzájárulhatnak a szív- és érrendszeri betegségek kockázatának, illetve a kialakult betegségek mortalitásának csökkentéséhez. Valamint bizonyítottuk, hogy már eleve több ponton sérült modellben az egy helytelen diéta negatív irányban, míg a rendszeres testmozgás pozitív irányban képes az adipokinek szintjét befolyásolni.

Summary

Population ageing is a global trend, as access to better health care, sanitation and education contributes to longer life expectancy worldwide. The number of people aged 65 and over is projected to double to 1.6 billion by 2050 compared to 2021. Achieving of healthy aging is very important and can be achieved through a lifelong healthy lifestyle (physical activity and balanced healthy diet) from an early age and by choosing the right treatment therapies as the ageing process progresses. Ageing is a complex physiological process defined by the accumulation of changes that occur during human life, such as mitochondrial dysfunction, telomere shortening, stem cell depletion, altered metabolic processes, accumulation of ROS, genome instability, epigenetic modifications, mutations and changes in the endocrine system. There is a sexual dimorphism in life expectancy, with women living longer than men, but paradoxically women are in poorer than men health towards the end of their lives. According to WHO 2021 data, cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide, accounting for 32% of global deaths from heart and vascular system's disease in 2019. In women, one of the major risk factors for CVD is a decrease in cardioprotective endogenous estrogen levels.

In addition to sexual dimorphism and estrogen saturation, environmental factors strongly influence the incidence and progression of cardiovascular diseases. These include dietary habits and physical activity, which are particularly important in the cardiovascular system through their effects on obesity and adipose tissue function, as well as their effects on metabolic homeostasis.

The results suggest that both hormone replacement therapy and lifestyle changes can lead to reduce the risk of cardiovascular disease and the mortality from the disease. Furthermore, it has been underpinned that inappropriate diet in rats with complex cardio- and cerebrovascular condition can disturb adipokine pattern, while regular exercise can ameliorate the adverse changes.

Tudományos közlemények listája

Nagyné Hoffmann Alexandra MTMT azonosító: **10059278**

1. A DOKTORI ELJÁRÁS ALAPJÁT KÉPZŐ 2 DB KÖZLEMÉNY

Szabó, R., **Hoffmann, A.***, Börzsei, D., Kupai, K., Veszelka, M., Berkó, A. M., Pávó, I., Gesztelyi, R., Juhász, B., Turcsán, Z., Pósa, A., & Varga, C. (2021). *Hormone Replacement Therapy and Aging: A Potential Therapeutic Approach for Age-Related Oxidative Stress and Cardiac Remodeling*. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 8364297. <https://doi.org/10.1155/2021/8364297>

*megosztott elsőszerzőség

IF: 7,310

Szabó, R., Börzsei, D., **Hoffmann, A.** Kiss V., Nagy A., Török Sz., Veszelka M., Almási N., Varga, C., (2023). *The Interplay of Lifestyle and Adipokines in the Non-Obese Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats*. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 12(7):1450. <https://doi.org/10.3390/antiox12071450>

IF: 6,0

2. REFERÁLT FOLYÓIRATBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK

2.1. A disszertáció témájához kapcsolódó közlemények

Szabó, R., **Hoffmann, A.***, Börzsei, D., Kupai, K., Veszelka, M., Berkó, A. M., Pávó, I., Gesztelyi, R., Juhász, B., Turcsán, Z., Pósa, A., & Varga, C. (2021). *Hormone Replacement Therapy and Aging: A Potential Therapeutic Approach for Age-Related Oxidative Stress and Cardiac Remodeling*. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 8364297. <https://doi.org/10.1155/2021/8364297>

*megosztott elsőszerzőség

IF: 7,310

Szabó, R., Börzsei, D., **Hoffmann, A.** Kiss V., Nagy A., Török Sz., Veszelka M., Almási N., Varga, C., (2023). *The Interplay of Lifestyle and Adipokines in the Non-Obese Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats*. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 12(7):1450. <https://doi.org/10.3390/antiox12071450>

IF: 6,0

2.2 Egyéb közlemények

Börzsei D., Kiss V., Nagy A., **Hoffmann A.**, Török Sz., Almási N., Veszelka M., Varga C., Szabó R. (2024) *Moderate-Intensity Swimming Alleviates Oxidative Injury in Ischemic Heart*. *MDPI Appl. Sci.* 2024, 14(5), 2073;

<https://doi.org/10.3390/app14052073>

IF: 2,5

Lőrincz C. E., Börzsei D., **Hoffmann A.**, Varga C., Szabó R. (2024) *Mechanisms and Target Parameters in Relation to Polycystic Ovary Syndrome and Physical Exercise: Focus on the Master Triad of Hormonal Changes, Oxidative Stress, and Inflammation*. *Biomedicines*. 2024 Mar 1;12(3):560.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines12030560>

IF: 3,9

Nagy A, Börzsei D, **Hoffmann A.**, Török S, Veszelka M, Almási N, Varga C, Szabó R. (2024) *A Comprehensive Overview on Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Insights into the Underlying Inflammatory and Oxidative Mechanisms*. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2024 Mar 16.

<https://doi.org/10.1007/s10557-024-07574-0>.

IF: 3,1

Börzsei, D., Szabó, R., **Hoffmann, A.**, Harmath, A., Sebestyén, J., Osman, J., Juhász, B., Priksz, D., Varga, C., & Pósa, A. (2021). *Multiple Applications of Different Exercise Modalities with Rodents*. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 3898710.

<https://doi.org/10.1155/2021/3898710>

IF: 7,310

Börzsei D., Szabó R., **Hoffmann A.**, Veszélka M., Pávó I., Turcsán Z., Viczián C., Kupai K., Varga C., Pósa A. (2020). *Distinct Approaches of Raloxifene: Its Far-Reaching Beneficial Effects Implicating the HO-System*. *Biomolecules*, 10(3), 375.

<https://doi.org/10.3390/biom10030375>

IF: 4,879

Szabó R., Szabó Z., Börzsei D., **Hoffmann A.**, Lesi Z. N., Pálszabó P., Pálszabó A., Dvorácskó, S., Gesztelyi R., Kupai K., Priksz D., Juhász B., Altmayer A., Varga C., Pósa A. (2022). *Potential Implications of Rimonabant on Age-Related Oxidative Stress and Inflammation*. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(1), 162.

<https://doi.org/10.3390/antiox11010162>

IF: 7,0

Szabó R., Börzsei D., **Hoffmann A.**, Lesi Z. N., Gesztelyi R., Juhász B., Szebeni G. J., Osman J., Sebestyén J., Nagy A., Szegedi S., Varga C., Pósa A. (2021). *Lifestyle-Induced Redox-Sensitive Alterations: Cross-Talk among the RAAS, Antioxidant/Inflammatory Status, and Hypertension*. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 3080863.

<https://doi.org/10.1155/2021/3080863>

IF: 7,310

Szabó R., Börzsei D., Szabó Z., **Hoffmann A.**, Zupkó I., Priksz D., Kupai K., Varga C., Pósa A. (2020). *A Potential Involvement of Anandamide in the Modulation of HO/NOS Systems: Women, Menopause, and "Medical Cannabinoids"*. *International journal of molecular sciences*, 21(22), 8801.

<https://doi.org/10.3390/ijms21228801>

IF: 5,923

Szebeni G. J., Nagy L. I., Berkó A., **Hoffmann A.**, Fehér L. Z., Bagyánszki M., Kari B., Balog J. A., Hackler L. Jr, Kanizsai I., Pósa A., Varga C., Puskás L. G. (2019). *The Anti-Inflammatory Role of Mannich Curcuminoids; Special Focus on Colitis*. *Molecules*. 2019 Apr 19;24(8):1546.

<https://doi.org/10.3390/molecules24081546>

IF: 2,474

Szabó R., Börzsei D., Kupai K., **Hoffmann A.**, Gesztelyi R., Magyariné Berkó A., Varga C., Pósa A. (2019). *Spotlight on a New Heme Oxygenase Pathway: Testosterone-Induced Shifts in Cardiac Oxidant/Antioxidant Status*. *Antioxidants* (Basel). 2019 Aug 7;8(8):288. <https://doi.org/10.3390/antiox8080288>
IF: 5,014

Tóth E. J., Boros É., **Hoffmann A.**, Szebenyi C., Homa M., Nagy G., Vágvölgyi C., Nagy I., Papp T. (2017). *Interaction of THP-1 Monocytes with Conidia and Hyphae of Different Curvularia Strains*. *Front Immunol*. 2017 Oct 18;8:1369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01369>
IF: 6,429

Összesített IF: 69,149

3. EGYÉB SZAKMAI ANYAGOK

3.1. A disszertáció témájához kapcsolódó szakmai anyagok

Lesi Z. N., Szabó R., Börzsei D., **Hoffmann A.**, Pálszabó P., Pálszabó A., Magyariné Berkó A., Veszelka M., Turcsán Zs., Gesztelyi R., Juhász B., Kupai K., Varga Cs., Pósa A. (2021) *Az ösztrogén és raloxifen kardiovaszkuláris hatásai idős nőstény patkányokban*. *Magyar Klinikai Farmakológusok XXIII. Online Továbbképző Napok (Debrecen, 2021. 12. 02-04.)*

Szabó R., Börzsei D., **Hoffmann A.**, Magyariné Berkó A., Szász A., Lesi Z. N., Pálszabó A., Pálszabó P., Varga Cs., Pósa A. (2022) *A táplálkozás és a szabadidős testmozgás hatásának biokémiai vizsgálata stroke hajlamú, spontán hipertóniás patkányokban*. (2022) *Magyar Sporttudományi Társaság XIX. Országos Sporttudományi Kongresszusa. (Szeged, 2022.06.08. - 2022.06.10.)*

Nyilatkozat

Alulírott Dr. Szabó Renáta, egyetemi docens (SZTE, TTIK Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék, Fiziológiai és GLP toxikológiai labor), a Nagyné Hoffmann Alexandra Ph.D jelölt doktori fokozatszerzési eljárásának alapját képező megosztott első- és társszerzős publikáció első szerzőjeként nyilatkozom, hogy a jelöltnek meghatározó szerepe volt a fent említett közlemény létrehozásában. Hozzájárulok, hogy a publikációt a jelölt felhasználja az SZTE TTIK Biológia Doktori Iskola doktori fokozatszerzési eljárásához szükséges első- és társszerzős közleményként, és egyúttal kijelentem, hogy ezen publikációkat más társszerző nem használta fel társszerzős közleményként tudományos fokozat megszerzéséhez, és ezt a jövőben sem fogja megtenni egyikük sem.

Szeged, 2024.07.22.

.....
Dr. Szabó Renáta
egyetemi docens