

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet



**Az alfa-tokoferol simaizom kontrakciókra és ciklooxygenáz enzimek működésére
kifejtett hatásának vizsgálata**

Ph.D. tézis összefoglaló

Kothencz Anna

Szeged

2019

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerésztudományok Doktori Iskola

Ph.D. program: Gyógyszerhatástan, Biofarmácia és Klinikai gyógyszerészet

Programvezető: Dr. Zupkó István Ph.D.

Intézet: Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

Témavezető: Dr. Gáspár Róbert Ph.D.

Kothencz Anna

**Az alfa-tokoferol simaizom kontrakciókra és ciklooxygenáz enzimek működésére
kifejtett hatásának vizsgálata**

Szigorlati bizottság:

Elnök: emer. Prof. Dr. Borsodi Anna MTA doktor

Tagok: Dr. Ducza Eszter Ph.D.

Dr. Gáspár-Surányi Andrea Ph.D.

Bíráló bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Dombi György MTA doktor

Opponensek:

Dr. Kékesi Gabriella Ph.D

Dr. Szőke Éva Ph.D

Tag:

Dr. Hunyadi Attila Ph.D

Titkár:

Dr. Doró Péter Ph.D.

Bevezetés

Az 1922-es felfedezése óta ismert, hogy az E-vitamin nagymértékben hozzájárul az élettani folyamatok fenntartásához. Habár a természetben különböző analógok: α -, β -, γ -, δ -tokoferol és tokotrienol elegyeként van jelen, vizsgálatok bizonyítják, hogy ezen vegyületek aktivitása eltérő. Az emberi szervezetben az α -tokoferol képes elérni a legmagasabb plazma koncentrációt, így ez bizonyult a leghatásosabb vegyületnek vitaminhiány kezelésében.

Az E-vitamin hatásmechanizmusa rendkívül összetett, egyrészt erős antioxidáns vegyületként része a szervezet antioxidáns védelmi rendszerének, megköti a biológiai folyamatok során felszabaduló szabadgyököket, így védve a sejteket az oxidatív károsodással szemben. Továbbá a redoxifolyamatok által szabályozott enzimek és transzkripciós faktorok működését is befolyásolni képes antioxidáns hatása révén.

Az elmúlt évtized kutatásai rávilágítottak arra, hogy az α -tokoferol nemcsak egy antioxidáns vegyület. Kimutatták, hogy erős lipidoldékony tulajdonsága miatt könnyen átjut a sejtmembránon, kötődhet számos enzimhez, receptorhoz és fehérjéhez, ezzel megváltoztatva működésüket.

Az E-vitaminnak kiemelkedő szerepe van a terhességben. A terhesség alatt megemelkedett tokoferol plazmaszint védi a magzatot és az uterust az oxidatív károsodással szemben. Az α -tokoferolnak ismert gyulladáscsökkentő hatása is, mind az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok kimutatták, hogy szignifikánsan csökkentheti az asztma kialakulásának valószínűségét és tüneteit.

A ciklooxygenáz enzimek (COX) az arachidonsav átalakulását katalizálják. A transzformáció végén prosztaglandinok (PG), prosztaciklin és tromboxánok keletkeznek, ugyanakkor a COX működése reaktív szabadgyökök felszabadulását is eredményezi. A keletkező prosztaglandinok fontos szerepet töltenek be a simaizom kontrakciókban és a cervix éréseben a terhesség során. A COX gátló vegyületek nagyrészt az ún. nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID) családjába tartoznak, melyek használata igen elterjedt világszerte. Az NSAID-ok a COX enzimek gátlásán keresztül csökkentik a PG felszabadulást, így képesek a simaizom relaxációját okozni. A klinikumban ezért koraszülés megelőzésére is alkalmazzák ezeket a szereket a terhesség 35. hetéig.

Az irodalmi adatok alapján kevés információ áll rendelkezésünkre arról, hogy az α -tokoferol képes-e befolyásolni a COX enzimek működését. Az eddigi vizsgálatokat főként sejtvonalakon végezték és a kapott eredmények meglehetősen ellentmondásosak.

Célkitűzések

Mind az E-vitamin, mind a nem-szteroid gyulladáscsökkentők használta igen elterjedt napjainkban és kevés információ áll rendelkezésünkre arról, hogy az α -tokoferol hogyan befolyásolhatja a COX enzimeket és így akár a COX gátló gyógyszerek hatásait.

Ennek tisztázására az alábbi célokat tűztük ki:

1. Mivel a COX enzimek által felszabadult PG-ok fontos szerepet játszanak az uterus és a légzőrendszer simaizom kontrakcióinak kialakulásában, ezért az első célunk volt a különböző szelektivitású COX gátlók önálló és α -tokoferollal kombinált hatását megvizsgálni vemhes és nem vemhes patkány uteruson és tracheán *in vitro*.
2. A PG-ok, a cervix érésében is kitüntetett jelentőséggel bírnak a terhesség során. Így a következő célunk a COX gátlók és α -tokoferol cervix rezisztenciára gyakorolt hatásának vizsgálata volt vemhes és nem vemhes patkányban *in vitro*.
3. Az E-vitamin COX aktivitására vonatkozó irodalmi adatok meglehetősen hiányosak és ellentmondásosak. Ez alapján harmadik célunk volt megvizsgálni, hogyan változik a COX-1 és 2 aktivitás α -tokoferol hatására, az említett szövetekben (uterus, trachea, cervix).
4. Mivel feltételezzük, hogy az α -tokoferol módosíthatja a COX gátlók hatását, így a simaizom kontrakciókat is befolyásolhatja, ezért *in vivo* körülmények között is megvizsgáltuk, hogy az α -tokoferol a COX-gátlók, valamint ezek kombinációja hatással lehet-e a szülés időpontjára.

Anyagok és módszerek

Az állatkísérleteket Csongrád Megyei Kormányhivatal Élelmiszerlánc-biztonsági és Állategészségügyi Osztály (engedélyszám: IV/198/2013) engedélyével végeztük. Az ivarérett Sprague-Dawley patkányokat (nőstények: 180-200g és hímek: 240-260g) speciális ketrecben pároztattuk. A pároztatástól számított 4-5 órán belül a nőstény állatokból hüvelykenetet vettünk. Pozitív minta esetén a nőstény patkányokat elkülönítettük, mint 1. napos vemhes állatok.

In vitro kísérletek

In vitro kísérleteinkben ösztrusz fázisban lévő nem vemhes és 22 napos vemhes Sprague-Dawley patkányokat használtunk. Az állatokat CO₂ gázzal termináltuk, majd a preparált szöveteket minden esetben 37 °C-ra melegített karbogénnel átáramoltatott szervfürdő kádba helyeztük. A cervix feszítést, az uterus kontrakciót és a trachea tónusváltozását SPEL Advanced ISOSYS Data Acquisition System (MDE Ltd., Budapest, Hungary) segítségével regisztráltuk és dolgoztuk fel. A szöveteket, 1 órán keresztül, majd további 60 percen át inkubáltuk a puffer negyed óránkénti lecserélése mellett. A kezelt szövetek inkubálása a 2. órában α -tokoferol szukcinát (10^{-7} M) jelenlétében történt.

Uterus kísérletek

Az állatok terminálása után 5 mm hosszú uterus gyűrűket metszettünk. A szöveteket de Jong puffert tartalmazó szervfürdő kádba helyeztük, 1,5 g-os előfeszítést alkalmaztunk, majd a fent említett módon inkubáltuk. Az inkubálási idő után, a szövetek szabályos kontrakcióját 25 mM KCl-al váltottuk ki, majd felvettük a nem szelektív COX gátló diklofenák (10^{-9} – 10^{-5} M) és COX-2 szelektív rofecoxib (10^{-10} – 10^{-5} M) kumulatív dózis-hatás görbéjét. A COX gátlók hatását a KCl által kiváltott kontrakcióhoz viszonyítottuk és a kontrakciós görbék alatti területet vizsgáltuk a kontroll AUC-hez viszonyítva.

Trachea kísérletek

Trachea kísérleteinkben nem vemhes patkányokat használtunk. A terminálás után a tracheát kipreparáltuk és 5 mm-es gyűrűket vágunk. A mintákat Krebs puffert tartalmazó szervfürdőkádba helyeztük, majd speciális kampó segítségével rögzítettük. Az inkubálást a fent említett módon végeztük. A trachea előfeszítését 2,0 g-ra állítottuk és a tónus csökkenését figyeltük diklofenák (10^{-9} – 10^{-5} M) és rofecoxib (10^{-10} – 10^{-5} M) kumulatív dózissor beadása után.

Cervix kísérletek

A cervix preparálása után, a cervix gyűrűket éles pengével kettévágtuk és de Jong puffert tartalmazó szervfürdőkádba helyeztük. Az inkubációs idő letelte után a COX gátlókat egy dózisban alkalmaztuk: diklofenák (10^{-6} M), rofecoxib (10^{-6} M), SC-560 (10^{-6} M), majd 1-12 g-ig fesztítettük a szöveteket, minden feszítés után 5 percig hagytuk a szöveteket relaxálni. Az eredményeket koordináta rendszerben ábrázolva egy egyenest kaptunk, melynek meredeksége megadja a cervix rezisztenciát.

COX enzim aktivitás mérése

A COX enzimek aktivitásának mérését 22 napos vemhes uterus, cervix valamint nem vemhes uterus, cervix és trachea mintákon végeztük el. A szöveteket az izolált szervi kísérleteknél említett módon preparáltuk és inkubáltuk α -tokoferol jelenlétében, illetve nélküle. Ezt követően hideg Tris pufferrel mostuk a mintákat, majd folyékony nitrogénben fagyasztottuk és -80°C -on tároltuk a mérés idejéig. A vizsgálat napján a fagyasztott szöveteket hideg 1mM EDTA-t tartalmazó 0,1 M TrisHCl pufferrel homogenizáltuk és centrifugáltuk ($10\,000 \times g$ 15 percig, 4°C). Az így keletkező felülúszó folyadékban mértük a COX enzimek aktivitását egy kolorimetriás elven működő mérő kit (COX Activity Assay Kit (Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI) segítségével. E módszer során COX enzimek peroxidáz aktivitását határoztuk meg N,N,N',N'-tetrametil-p-feniléndiamin (TMPD) hozzáadásával 590 nm -en. Az eredményeket U/ml egységben adtuk meg.

In vivo kísérletek

A terhes SD patkányokat 4 csoportba osztottuk ($n=8/\text{csoport}$): (1) kontroll, (2) α -tokoferol kezelt, (3) rofecoxib kezelt, (4) α -tokoferol és rofecoxib kezelt. Az állatokat a vemhesség 21. napján 16:00 órakor gyomorszonda segítségével *per os* kezeltük. A vizsgálat során a kezelés és az ellés megindulása között eltelt időt hasonlítottuk össze a csoportokban. Az ellés kezdetének a vér megjelenését és/vagy az első magzat világra jöttét tekintettük.

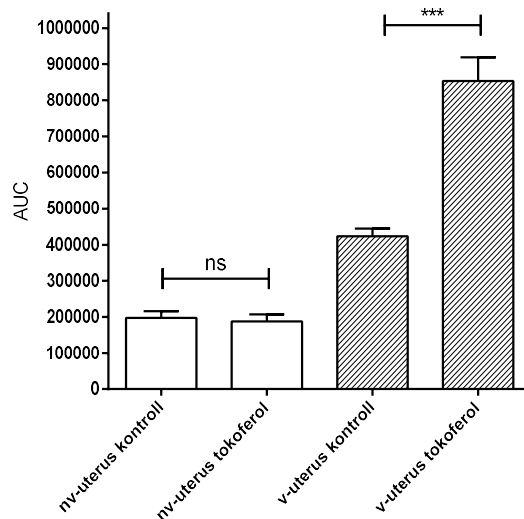
Statisztikai analízis

A kísérleti adatokat Prism 5.01 számítógépes program segítségével értékeltük ki, az eredmények statisztikai elemzését párosítatlan t-próba valamint ANOVA Tukey teszttel végeztük.

Eredmények

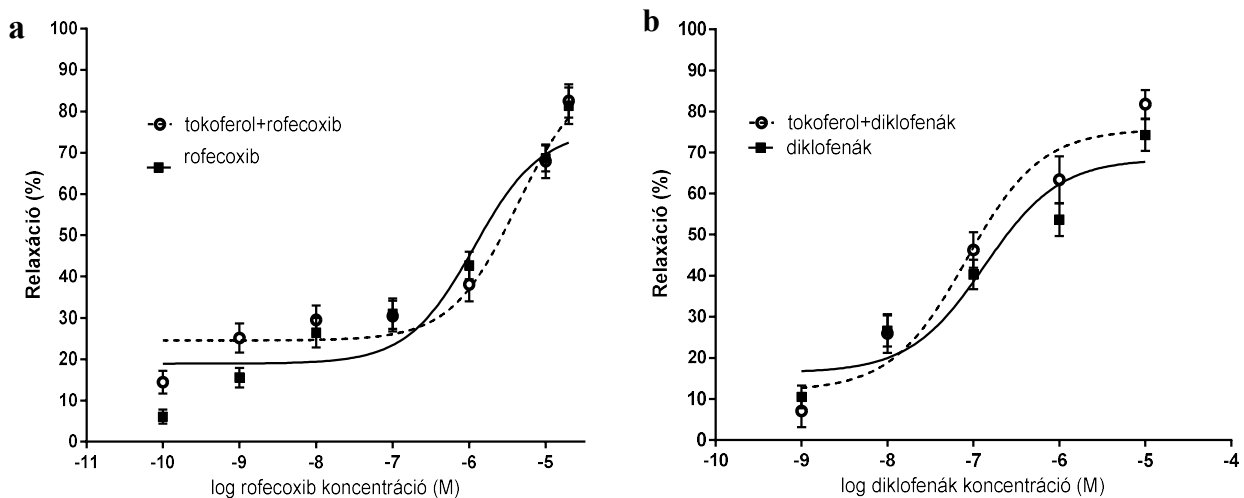
In vitro eredmények

A KCl által kiváltott kontrakciók görbe alatti területének összehasonlítása során a 22 napos vemhes kontrakciók szignifikánsan erősebbnek bizonyultak, mint nem vemhes uterusban. Az α -tokoferol (10^{-7} M) jelenlétében a nem vemhes szövet kontraktilitása nem változott, ugyanakkor a vemhes szöveté nagymértékben fokozódott. (1. ábra)



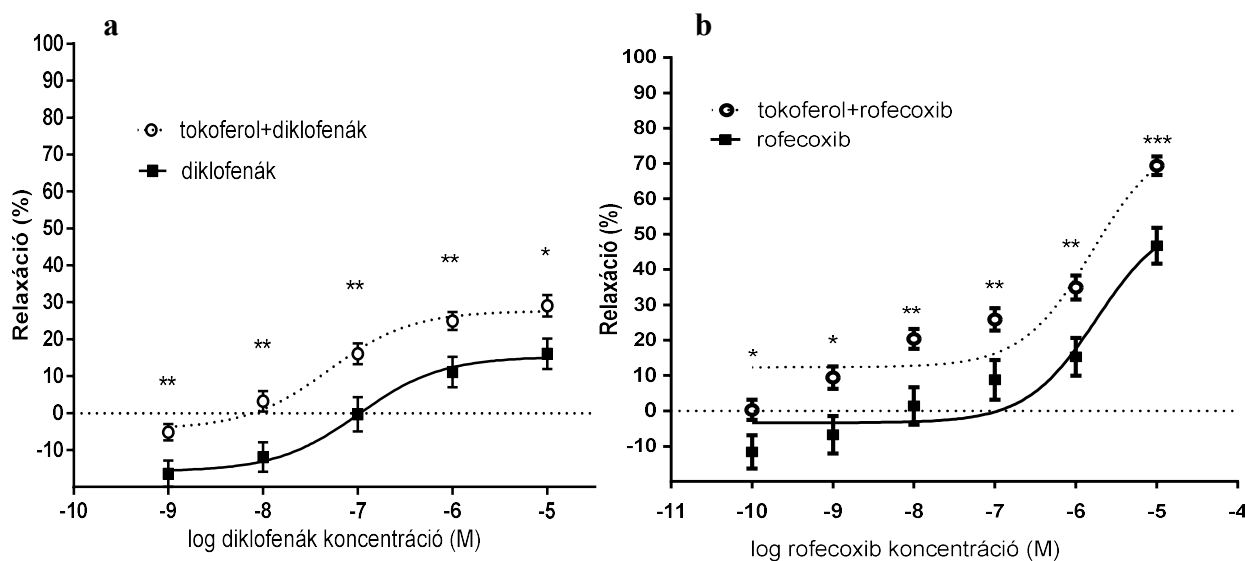
1. ábra: KCl által kiváltott uterus kontrakciók görbe alatti területeinek összehasonlítása nem vemhes (üres oszlop) és 22 napos vemhes (csíkozott oszlop) patkányban. (ns > 0,05; *** p < 0,001)

Mind a nem szelektív COX gátló diklofenák (10^{-9} – 10^{-5} M) (2/a ábra), mind pedig a szelektív COX-2 gátló rofecoxib (10^{-10} – 10^{-5} M) (2/b ábra) dózisfüggően gátolta a nem vemhes miometrium kontrakciókat. Az α -tokoferol (10^{-7} M) előkezelés nem befolyásolta ezt a relaxáló hatást.



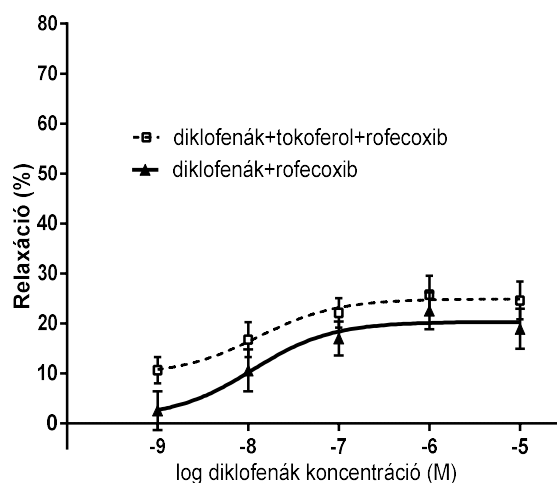
2. ábra: Diklofenák és rofecoxib dózis-hatás görbéje nem vemhes miometriumon, α -tokoferol jelenlétében és nélküle.

22-napos vemhes uterus szövetekben a rofecoxib $E_{\max}$ értéke 3,5-szer volt nagyobb, mint a diklofenáké. Az α -tokoferol kezelés mindkét vegyület simaizom relaxáló hatását szignifikánsan fokozta. (3. ábra)



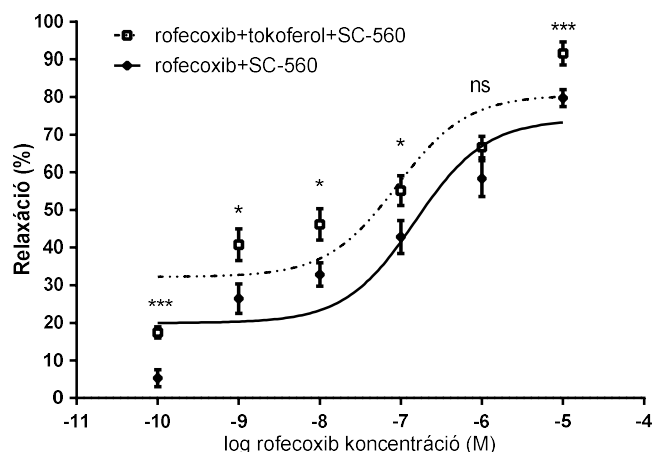
3. ábra: Diklofenák és rofecoxib dózis-hatás görbéje 22 napos vemhes miometriumon, α -tokoferol jelenlétében és nélküle. (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Ha a nem szelektív diklofenák kumulatív dózissal beadása előtt egy dózis rofecoxibbal (10^{-7} M) legátoltuk a COX-2 enzimeket, akkor a diklofenák (10^{-9} – 10^{-5} M) uterus relaxáló hatása megszűnt, ezen a tokoferol jelenléte sem változtatott. (4. ábra)



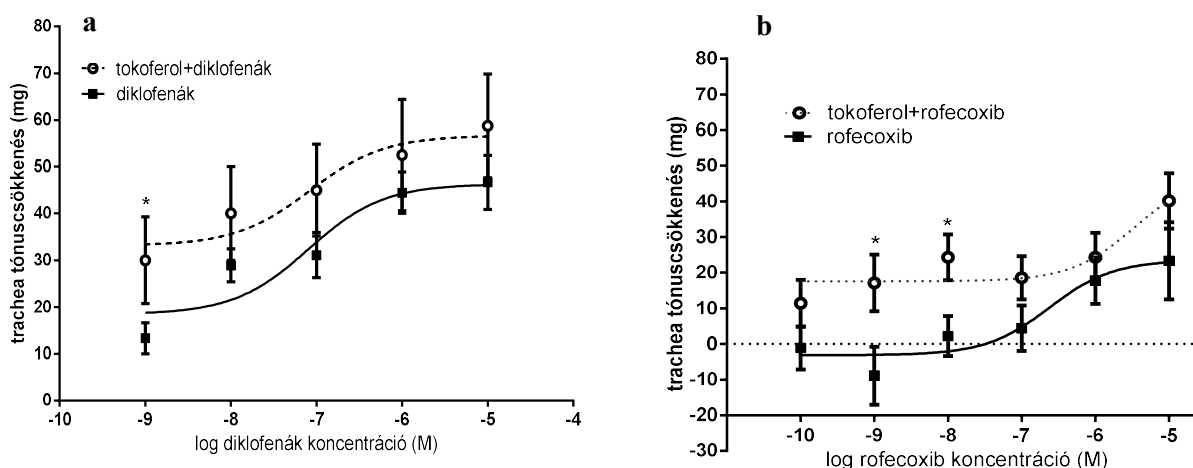
4. ábra: Diklofenák simaizom relaxáló hatásának változása 22 napos vemhes patkány uteruson, szelektív COX-2 gátló rofecoxib (folytonos vonal) valamint rofecoxib és α -tokoferol (szaggatott vonal) előkezelés után.

Ha a COX-1 enzimeket gátoltuk szelektív COX-1 gátló SC-560 vegyülettel (10^{-7} M), akkor a rofecoxib kumulatív dózis-hatás görbéje felfelé tolódott. Az α -tokoferollal kezelt szövetekben a relaxáló hatás szignifikánsan tovább fokozott. (5. ábra)



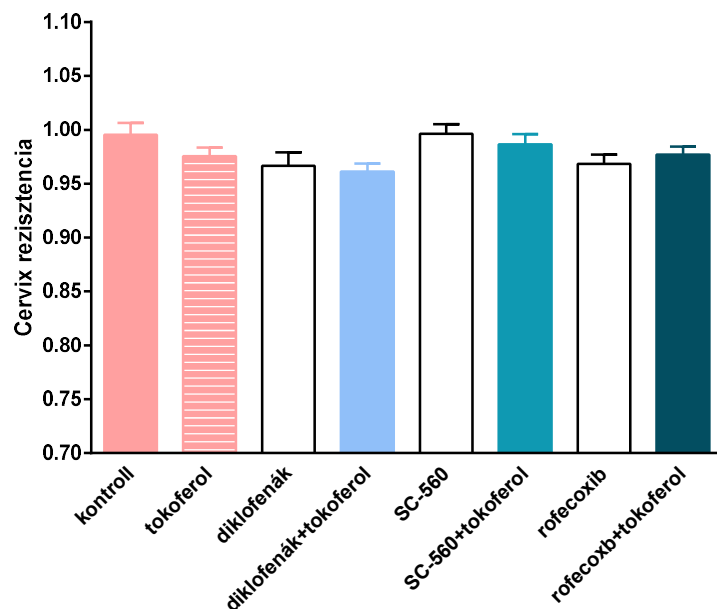
5. ábra: Rofecoxib simaizom relaxáló hatásának változása 22 napos vemhes patkány uteruson, szelektív COX-1 gátló SC-560 (**folytonos vonal**) valamint SC-560 és α -tokoferol előkezelés után (**szaggatott vonal**). (ns > 0,05; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001)

A trachea mintákban a diklofenák (6/a ábra) és a rofecoxib (6/b ábra) egyaránt csökkentette a trachea tónusát, a tokoferol kezelés ugyan kis mértékben fokozta a tónuscsökkentő hatást, de ez csak alacsony koncentrációban volt számottevő.



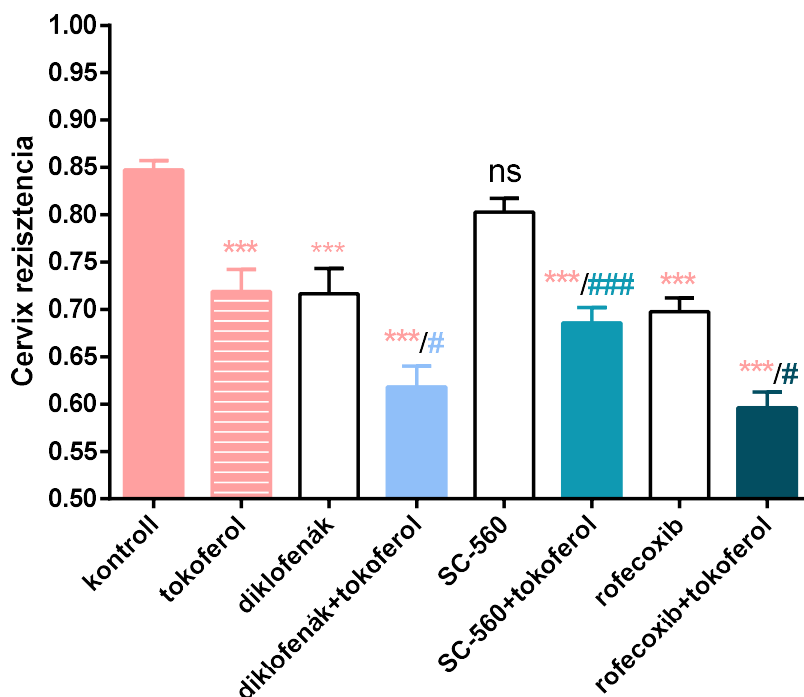
6. ábra: Diklofenák (a) és rofecoxib (b) trachea tónuscsökkentő hatásának változása α -tokoferol kezelés hatására. (ns > 0,05; * p < 0,05)

A cervix rezisztencia vizsgálata során nem vemhes cervixen a tokoferol, a COX inhibitorok: (diklofenák, rofecoxib, SC-560) sem önmagukban, sem kombinációban nem változtattak a rezisztencia értékén a kontroll szövetekhez viszonyítva. (7. ábra)



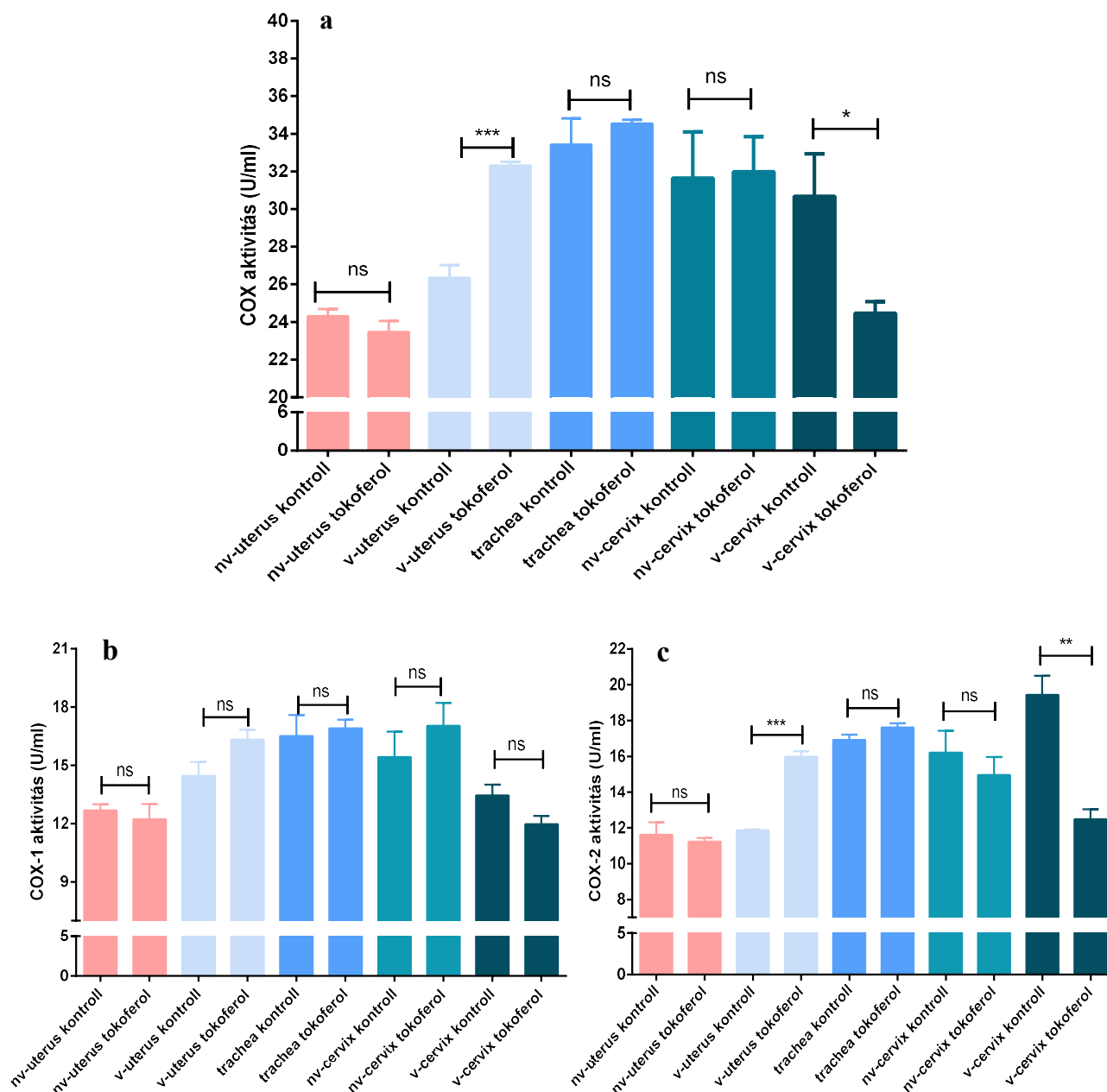
7. ábra: Az α -tokoferol, COX inhibitorok (diklofenák, SC-560 és rofecoxib) és kombinációjuk hatásának vizsgálatát nem vemhes cervixen.

22 napos vemhes cervix rezisztenciája csökkent a nem vemhes kontrollhoz viszonyítva. A tokoferol, a diklofenák és a rofecoxib önmagukban is szignifikánsan csökkentették a rezisztenciát, ugyanakkor SC-560 adásakor nem mértünk jelentős változást. Ha a COX gátlókat α -tokoferol kezelés után vizsgáltuk, a cervix rezisztencia minden esetben szignifikánsan csökkent. **(8. ábra)**



8. ábra: Az α -tokoferol, COX inhibitorok (diklofenák, SC-560 és rofecoxib) és kombinációjuk hatásának vizsgálata 22 napos vemhes cervixen.
(ns >0,05; # p < 0,05; ***/### p < 0,001)

Megvizsgáltuk, hogy az α -tokoferol milyen hatással van a COX enzimek aktivitására. Érdekes módon legmagasabb COX aktivitást a tracheában, míg legalacsonyabbat a nem vemhes uterus szövetekben találtuk. α -tokoferol kezelés hatására, a COX aktivitás változása kizárólag a vemhes uterus és cervix szövetekben volt mérhető. 22 napos vemhes uterusban a COX-2 aktivitás fokozódott, míg cervix szövetekben csökkent. (9. ábra)



9. ábra: α -tokoferol (10^{-7} M) kezelés COX enzim aktivitásra kifejtett hatása nem vemhes uterusban, tracheán és cervixen, valamint 22 napos vemhes uterusban és cervixen.

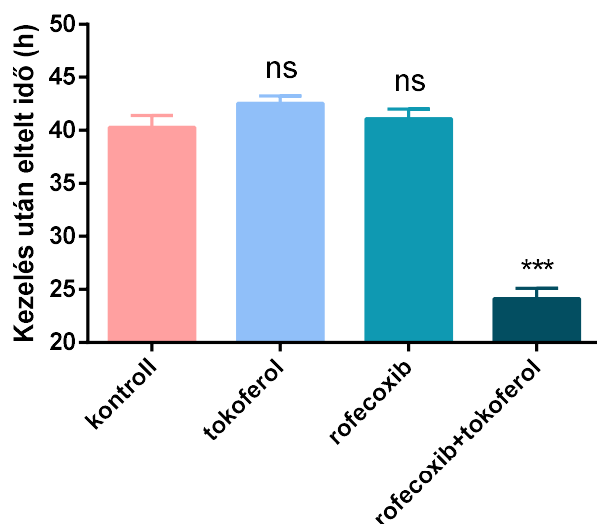
(a): teljes COX aktivitás; (b): COX-1 aktivitás; (c): COX-2 aktivitás.

(nv: nem vemhes; v: 22 napos vemhes)

(ns > 0,05; * p < 0,05; ** p < 0,01; ***p < 0,001)

In vivo eredmények

A hatóanyaggal nem kezelt kontroll esetében az ellés átlagosan 40 óra elteltével indult meg. Sem az α -tokoferol, sem a rofecoxib kezelés önmagában nem módosított az ellés bekövetkezésének időpontján. Ellenben kombinációban való alkalmazásuk hatására az ellés kezdete 16 órával hamarabb valósult meg. (10. ábra)



10. ábra: A szülés idejének változása α -tokoferol, rofecoxib és α -tokoferol-rofecoxib *per os* kezelés hatására. (ns > 0,05; ***p < 0,001)

Diszkusszió

Korábbi kísérletek bizonyították, hogy az E-vitamin az antioxidáns hatása mellett számos enzim és receptor működését is befolyásolhatja, ugyanakkor a pontos hatásmechanizmus a számos esetben ismeretlen. A nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek használata igen elterjedt világszerte, a COX enzim gátlása révén csökkentik a PG-ok felszabadulását, így a simaizom kontrakció és a cervix érési folyamatára is hatással vannak a terhesség folyamán. Az irodalomban elenyésző adat áll rendelkezésünkre arról, hogy az E-vitamin hogyan befolyásolja a COX enzimek működését, valamint arról sincs információ, hogyan módosíthatják a COX gátló gyógyszerek hatásait patkány simaizomban és cervixben.

A terhesség során a női reprodukciós rendszer drasztikus átalakuláson megy keresztül, amit összetett biológiai mechanizmusok szabályoznak. A prosztaglandinok kulcsszerepet játszanak mind a miometrium kontraktilitásában, mind a cervix érésében egyaránt.

A terhesség végére megemelkedett PG szint hatására a cervix szerkezete megváltozik, felpuhul, kollagén szintje lecsökken, ezt nevezik a cervix érési folyamatának. Könnyen

belátható, hogy a szülés előtti cervix rezisztenciája kisebb, mint a nem terhes cervixé, ezt a nem vemhes és vemhes kontroll szöveteken mért értékeink teljes mértékben alátámasztják. Ezek alapján azt vártuk, hogy a vizsgált COX inhibitorok a PG szint csökkenése miatt gátolják a cervix érését és így növelik a cervix rezisztenciát a kontroll mintákhoz képest. Ezzel szemben kísérleteinkben azt tapasztaltuk, hogy a szelektív COX-1 gátló SC-560 kivételével, a többi COX gátló szignifikánsan csökkentette a rezisztencia értékét vemhes patkányban. Az elmúlt évtizedekben a cervix működésének vizsgálatai során főként a cervix kollagén tartalmára fókuszáltak a kutatók, simaizom tartalmát nem tartották fontosnak. Az utóbbi pár évben ismerték fel, hogy a cervikális simaizom fontos jelentőséggel bír a cervix átalakulásában, a szülés alatti dilatációban és az uterus kontrakciókban is. Míg az érés során a kollagén lebomlik a cervikális simaizom változatlan marad. A patkányok várható ellése a vemhesség 22. napján következik be, az izolált szervi kísérleteket közvetlenül a várható ellés előtt végeztük. Így feltételezzük, hogy a COX inhibitorok okozta cervix rezisztencia csökkenés hátterében a cervikális simaizmokban létrejövő dilatáció áll.

Az α -tokoferol kezelés egyértelműen fokozta az összehúzódást vemhes uterusban. Ez azzal magyarázható, hogy tokoferol kezelés hatására a COX-1/COX-2 arány eltolódott a COX-2 enzim aktivitás felé. Ebből arra következtethetünk, hogy COX-2 enzim által katalizált PG-ok dominánsabb szerepet játszanak az uterus simaizom kontrakciók létrejöttében. Ezt támasztja alá az is, hogy amikor a COX-2 enzimeket legátoltuk, a nem szelektív diklofenák simaizom relaxáló hatása szinte teljesen megszűnt, ugyanakkor, ha a COX-1 enzim gátlás után vizsgáltuk a szelektív COX-2 gátló rofecoxib hatását, a relaxáló effektus még tovább fokozódott.

A cervix esetében az α -tokoferol kezelés önmagában is számottevően csökkentette a rezisztenciát. Érdekes módon, ellentétben az uterusban tapasztaltakkal, a vemhes cervixben a tokoferol csökkentette a COX-2 enzim aktivitását. Mivel a cervix vizsgálata közvetlenül az ellés előtt történt, feltételezhető, hogy már átesett az érési folyamaton, kollagén tartalma lecsökkent, simaizom tartalma azonban megmaradt. Így, a tokoferol önmagában is a PG szint csökkenését eredményezheti a COX-2 enzim aktivitásának gátlása révén, hasonlóan a COX-2 gátló inhibitor vegyületekhez. Ezért lehetséges, hogy az α -tokoferol és COX inhibitorok kombinációban való alkalmazása minden esetben a rezisztencia nagyfokú csökkenését eredményezte.

Az *in vivo* kezelés során kizárólag a szelektív COX-2 gátló rofecoxib a α -tokoferollal kombinálva okozott szignifikáns eltérést. Az ellés időpontja 16 órával hamarabb bekövetkezett, mint a kontroll csoportban. Ebből arra következtethetünk, hogy a rofecoxib és

tokoferol cervix rezisztenciacsökkentő hatása jobban érvényesül, mint simaizom relaxáló hatása patkányban.

Trachea esetében a COX-1 és COX-2 enzimek szintje közel azonos volt, ez korrelál az irodalmi adatokkal. Mivel a diklofenák trachea-tónuscsökkentő hatása kedvezőbb, mint a rofecoxibé, ez azt mutatja, hogy a COX-1 által katalizált PG-ok nagyobb szerepet játszanak a légzőrendszer simaizom működésében. A tokoferol kezelés csak kis koncentrációban volt képes fokozni a trachea tónus csökkentő hatást. Ennek háttérében valószínűsíthetően az áll, hogy a trachea sokkal gyengébb antioxidáns kapacitással rendelkezik, mint a vemhes uterus vagy cervix.

Konklúzió

Eredményeink fényében megállapíthatjuk, hogy az α -tokoferol szövetspecifikusan befolyásolja COX enzimek aktivitását és így befolyásolja a COX gátló vegyületek hatását. Vemhes patkány uterusban növeli a COX-2 enzim aktivitását, amivel fokozza a szelektív COX-2 gátlók relaxáló hatását. Ezzel szemben vemhes cervixben gátolja a COX-2 enzimek aktivitását és erősíti a COX-2 gátló vegyületek rezisztencia csökkentő effektusát. Az *in vivo* eredmények azt mutatják, hogy a szinergista hatás a rofecoxib és az α -tokoferol között jobban érvényesül a cervixben mint a miometriumban.

Publikációs lista

Az értekezés alapját képező közlemények:

I. Kothencz A., Hajagos-Tóth J., Csányi A., Gáspár R.: Alpha-tocopherol succinate increases cyclooxygenase-2 activity: Tissue-specific action in pregnant rat uterus in vitro.
Life Sciences 192 pp. 199-204. 6 p. (2018) [IF: 3.448; D1 in Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics (miscellaneous) (2018)]

II. Kothencz A., Hajagos-Tóth J., Szűcs K. F.; Schaffer A., Gáspár R.: α -Tocopherol Potentiates the cervical resistance decreasing effects of COX inhibitors in pregnant rats: the putative role of Cyclooxygenase-2 inhibition.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 368: 2 pp. 292-298. 7 p. (2019) [IF: 3.615; Q1 in Pharmacology (2018)]

Előadások az értekezés témájában:

I. Kothencz A., Hajagos-Tóth J., Gáspár R.

The antioxidant α -tocopherol modifies the smooth muscle effects of NSAIDs

RECOOP 12th Bridges in Life Sciences Annual Conference, Budapest, Magyarország, 2017 (Poszter)

II. Kothencz A., Hajagos-Tóth J., Gáspár R.

Interaction of alpha-tocopherol and cyclooxygenase-inhibitors on smooth muscles of rats: the significance of cyclooxygenase-activity in uterus and trachea

FEPS Congress Bécs, Ausztria, 2017 (Poszter)

III. Kothencz A., Hajagos-Tóth J., Gáspár R.

Az antioxidáns alfa-tokoferol módosítja a nem szteroid gyulladásgátlók simaizomra gyakorolt hatását

XX. Tavaszi Szél Konferencia Nemzetközi Multidiszciplináris Konferencia, Miskolc, Magyarország, 2017 (Előadás)

IV. Kothencz A., Hajagos-Tóth J., Gáspár R.

Az alfa-tokoferol és COX-gátlók cervix rezisztenciára gyakorolt hatásának vizsgálata

XXI. Tavaszi Szél Konferencia Nemzetközi Multidiszciplináris Konferencia, Győr, Magyarország, 2018 (Előadás)

V. Kothencz A., Hajagos-Tóth J., Gáspár R.

Changes in the cervical resistance by COX-inhibitors and alpha-tocopherol in rat

RECOOP 13th Bridges in Life Sciences Annual Conference, Zágráb, Horvátország, 2018 (Poszter)

VI. Kothencz A., Hajagos-Tóth J., Szűcs K. F., Schaffer A., Gáspár R.

Alpha-tocopherol modifies the smooth muscle relaxant and cervical resistance effect of COX inhibitors in rats.

Euro summit on Toxicology and Pharmacology Róma, Olaszország, 2019 (Előadás)

Egyéb közlemények

I. Szűcs KF, Grósz Gy., Süle., M., Sztojkov-Ivanov A., Ducza E., Márki Á., Kothencz A.,

Balogh L., Gáspár R.: Detection of stress and the effects of central nervous system depressants by gastrointestinal smooth muscle electromyography in wakeful rats.

Life Sciences 205 pp. 1-8., 8 p. (2018) [IF: 3.448; Q1 in Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics (miscellaneous) (2018)]

II. Csányi A., Hajagos-Tóth J., Kothencz A., Gáspár R., Ducza E.: Effects of different

antibiotics on the uterine contraction and the expression of aquaporin 5 in term pregnant rat.

Reproductive Toxicology 81 pp. 64-70., 7 p. (2018) [IF: 3.200; Q2 in Toxicology (2018)]

III. Zoofishan Z., Kúsz, N., Csorba, A., Tóth, G., Hajagos-Tóth, J., **Kothencz A.**, Gáspár, R., Hunyadi A.: Antispasmodic Activity of Prenylated Phenolic Compounds from the Root Bark of Morus nigra.

Molecules 24: 13 Paper: 2497 (2019) [IF: 3.060; Q1 in Chemistry (miscellaneous) (2018)]

IV. Ducza E, Csányi A, Szőke É, Pohóczky K, Hajagos-Tóth J, **Kothencz A**, Tiszai Z, Gáspár R: Significance of transient receptor potential vanilloid 4 and AQP 5 co-expression in the rat uterus at term.

Heliyon 5: 10 p. Paper: 02697 (2019) [IF:-; Q1 in Multidisciplinary]