

B3981

**A PATKÁNY UTERUS KONTRAKTILITÁSÁNAK IDEGI
SZABÁLYOZÁSA: AZ ADRENERG ÉS A CAPSAICIN-
SZENZITÍV ÉRZŐ ROSTOK SZEREPE**

Ph.D. értekezés tézisei

Klukovits Anna



Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

Szeged

2004

**A PATKÁNY UTERUS KONTRAKTILITÁSÁNAK IDEGI
SZABÁLYOZÁSA: AZ ADRENERG ÉS A CAPSAICIN-
SZENZITÍV ÉRZŐ ROSTOK SZEREPE**

Ph.D. értekezés tézisei

Klukovits Anna

**Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet**

Szeged

2004

BEVEZETÉS

Az uterus simaizomzatának szabályozott működése kiemelkedően fontos a terhesség és a szülés idején. A terhesség időszakában a relaxált állapot biztosítja a magzat fejlődését, míg a terminusban kialakuló ritmikus összehúzódások és a cervix dilatációja együttesen segítik elő a magzat megszületését. Az összehangolt működés zavara korai fájástevékenységhez és koraszüléshez, illetve terminus túllépéshez és fájásgyengeséghez vezet. A koraszülés ma is elsődleges oka a neonatális morbiditásnak és mortalitásnak. A kórkép megfelelő kezeléséhez elengedhetetlen az uterus kontraktilitását befolyásoló tényezők megismerése, mely alapján a jelenleginél hatékonyabb kezelés lehetővé válhat.

A patkány uterus gazdag autonóm beidegzéssel rendelkezik. A postganglionáris rostok a plexus pelviciusban erednek és a hypogastricus és pelvicius idegekben futnak a genitális szervekhez. Ezek az idegek eltérő innervációs területtel rendelkeznek: az uterus szarvait főleg a n. hypogastricus, a cervixet és a vaginát pedig a n. pelvicius idegzi be. Mindkét idegben elsősorban sympatheticus és parasympathicus axonok találhatóak. A sympatheticus rostok elsődleges transzmittere a noradrenalin. A varicosus nem-myelinizált noradrenerg rostok elsősorban az erek adventitiájában végződnek, de számos rost fut szabadon a myometriumban és az endometriumban. A noradrenerg végződések fluoreszcens hisztokémiai módszerrel, illetve a tirozin-hidroxiláznak, a catekolamin bioszintézis sebességmeghatározó enzimének immunhisztokémiai lokalizálásával jellemezhetőek.

Terhesség végén a myometriális és perivascularis adrenerg rostok kifejezett degenerációja látható patkányban, tengeri malacban és emberben. Patkány uterusban a rostok noradrenalin tartalma jelentősen csökkent a fejlődő magzatokat körülvevő és az azoktól távolabbi régiókban is. Ez a terhesség által indukált neuroplastikus változás bár régóta ismert, pontos időbeli lefutása és a kontraktilitásra gyakorolt hatása tisztázásra vár.

Az uterusban és a cervixben végződő nem-myelinizált A δ - és C-típusú afferens rostok szintén a hypogastricus és pelvicius idegekben futnak. Ezek az érző rostok intenzív mechanikai és kémiai fájdalomkeltő ingereket közvetítenek, és részt vesznek a szülés során a cervixből eredő reflexek mediálásában is. Az érző rostok élettani szerepe azonban nem korlátozódik a noxa jellegű stimulusok közvetítésére a perifériáról a központ felé, hanem efferens vagyis helyi szabályozó feladatot is ellátnak neurotranszmittereik leadása útján. Az uterusban lévő érző rostok leggyakoribb transzmitterei a calcitonin gén-relációs peptid (CGRP), substance P (SP), neurokinin A (NKA) és a galanin (GAL). A legtöbb visceralis szervben, így az uterusban is, az érző végződések ingerlése – a neuropeptid felszabadulás következtében – simaizom kontrakciót vagy relaxációt idézhet elő.

Ezeket az érző rostokat a sympatheticus rostokhoz hasonlóan érinti a terhességi denerváció, de a folyamatról jelenleg kevés információ áll rendelkezésre.

Az egyes szenzoros neuropeptidok hatása az uterus kontraktilitására jól ismert, ugyanakkor az érző rostok egy jelentős populációjának, a capsaicin-érzékeny rostoknak a szabályozó szerepéről igen keveset tudunk. A Capsicum-fajok jellemző összetevője, a capsaicin szelektív neurotoxin, a hatására bekövetkező érző rost aktiváció és következményes neuropeptid felszabadulás jelenségét sokan vizsgálták. Immunhisztokémiai vizsgálatok igazolták a capsaicin-érzékeny rostok jelenlétét a patkány uterusban, ezek a rostok egyrészt a fájdalom közvetítésében játszanak szerepet, másrészt a helyi gyulladásos folyamatok mediálásáért felelősek. A capsaicin-érzékeny rostoknak az uterus kontraktilitására kifejtett moduláló hatását korábban nem vizsgálták.

CÉLKITŰZÉSEK

1. Vizsgálataink célja a terhességi adrenerg denerváció időbeli lefutásának és az uterus kontraktilitásra kifejtett funkcionális következményeinek feltárása volt. Kísérleteinket nem terhes, illetve 5-, 10-, 15-, 18-, és 22-napos (terminusban lévő) terhes patkányok izolált uterusán végeztük. Az adrenerg rostok jelenlétét fluoreszcens hisztokémiai módszerrel igazoltuk, a funkciójukat különböző frekvenciájú elektromos erőttér ingerléssel kiváltott kontrakciók jelenlétével és a kontrakciók amplitúdójával jellemeztük.
2. További célunk volt a capsaicin-szenzitív érző rostok funkcionális szerepének tisztázása, nem terhes és 22 napos terhes patkányok uterusában. Izolált szerv rendszerben elektromos erőttér ingerléssel neurogén kontrakciókat váltottunk ki, és a capsaicin által előidézett kemodenervációnak az uterus kontrakciók amplitúdójára gyakorolt lehetséges hatásait vizsgáltuk. A capsaicinnal kezelt szöveteken immunhisztokémiai módszerrel a CGRP lokalizációját jellemeztük.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Kísérleti állatok, pároztatás

Ivarérett, 180-240 g testtömegű Sprague-Dawley patkányokat használtunk a kísérletekben. A nem terhes állatok virgo, diösztrusz fázisban lévők voltak. Az állatok pároztatása a hajnali órákban történt, a kopulációt a hüvelyből vett minta mikroszkópos vizsgálatával ellenőriztük. A fogamzás napját a terhesség első napjának tekintettük.

Az adrenerg innerváció vizsgálata

Állatok

Az uterus adrenerg innervációját nem terhes és 5-, 10-, 15-, 18-, és 22-napos terhes patkányok izolált uterusán vizsgáltuk.

Elektromos erőter ingerlés paraméterei

Az állatokat dekapitáltuk, az uterust eltávolítottuk, a zsírszövetől megtisztítottuk, a terhes állatok uterusából a foetoplacentaris egységet eltávolítottuk. A szövetet 37°C-os, 95% O₂-5% CO₂ gázkeverékkel átáramoltatott de Jongh-oldatba (pH 7,4) helyeztük, és 1 cm-es gyűrűket metszettünk az uterus mindkét szarvának középső részéből. Terhes állatok esetében a gyűrűk az implantációs helyet is magukba foglalták. A gyűrűket izolált szervfürdőben platina elektródok közt függőlegesen rögzítettük, 1,5 g-mal előfeszítettük és 90 percig inkubáltuk. Ezt követően a gyűrűkben szelektív ideg ingerléssel kontrakciókat váltottunk ki digitális, programozható ingerlő (ST-02, Experimetria Ltd., UK) segítségével. A jelszélesség 0,6 ms, a szupramaximális feszültség 40 V volt.

A gyűrűket 1 percen keresztül ingereltük az alábbi frekvenciákon, emelkedő rendben: 1; 2,5; 5; 10; 20; 30; 50; 70 Hz. Az 1 perces ingerlést 4 perces szünet követte, majd újabb ingerlés a magasabb frekvencián. Az uterus gyűrűk összehúzódnásának erejét izometriás mérőfejjel (SG-02, Experimetria Ltd., UK) detektáltuk, az adatokat az ISOSYS Data Acquisition System (Experimetria Ltd., UK) segítségével rögzítettük és értékeltük.

A kísérletek egy részében az ingerlést nem terhes állatokból származó uterus mintákon 1 μ M fentolamin jelenlétében is elvégeztük.

Fluoreszcens hisztokémia

Az állatokat dekapitáltuk és kivéztettük, az uterust eltávolítottuk és kriosztátban megfagyasztottuk. Hosszanti irányú, 15 μ m-es metszeteket készítettünk, azokat tárgylemezre helyezve 3 s-ig 0,1 M glioxálsav oldatba (pH 7,4) helyeztük. A megszáradt mintákat folyékony

paraffinnal fedve 2,5 percig 95°C-on tartottuk, vagy foszfor-pentoxid felett egy éjszakán át szárítottuk és paraformaldehid gőzzel 80°C-on 60 percig reagáltattuk. A metszeteket fluoreszcens mikroszkóppal vizsgáltuk.

A capsaicin-szenzitív rostok vizsgálata

Állatok

Az uterusban lévő capsaicin-szenzitív rostokat intakt nem terhes és 22-napos terhes patkányok, valamint capsaicinnel előkezelt nem terhes állatok izolált uterusán vizsgáltuk. Az előkezelés 10, 20, 100 mg/kg capsaicin subcutan adásával (1., 2. és 4. napon) éter anesztéziában történt. A kísérleteket 4 nappal az utolsó dózis beadását követően végeztük.

Elektromos erőtér ingerlés paraméterei

Az uterus gyűrűket a fentiekkel azonos módon preparáltuk és kezeltük. A 30 s-os ingerlést 2 perces szünet követte, majd újabb ingerlés a magasabb frekvencián. Az első ingerléssorozat által kiváltott kontrakciókat kontroll értékeknek tekintettük. Ezt követően a preparátumokat 0,1-10 μM capsaicin jelenlétében 20 percig inkubáltuk, majd mosás után a kontrollhoz hasonlóan ingereltük. A kontrakciók változását az in vitro capsaicin kezelést követően a kontroll kontrakció százalékában fejeztük ki. Az uterus gyűrűk összehúzódásának erejét izometriás mérőfejjel detektáltuk, az adatokat az ISOSYS Data Acquisition System segítségével rögzítettük és értékeltük.

A kísérletek egy részében (nem terhes állatokból származó uterus mintákon) nem alkalmaztunk capsaicint és a 2. ingerléssorozatot 1-10 μM hCGRP(8-37) jelenlétében is elvégeztük.

Immunhisztokémia

Az uterus gyűrűket 37°C-os, 95% O₂-5% CO₂ gázkeverékkel átáramoltatott de Jongh-oidatot (pH 7,4) tartalmazó szervfürdőbe helyeztük, és 30 perc elteltével 1-10 μM capsaicin jelenlétében további 20 percig inkubáltuk. A szöveteket fiziológiás sóoldattal mostuk, és Zamboni-oidatban 2 órán át 4°C-on fixáltuk. Foszfát-pufferrel történő mosást követően a mintákat immunhisztokémiára előkészítettük. 15 μm -es kriosztát metszeteket készítettünk, melyeket nyúl poliklonális CGRP antitesttel (1:500) egy éjszakán át inkubáltunk. Foszfát-pufferrel mostuk, majd a második antitesttel (kecskében termelt nyúlelleses Cy3-mal konjugált IgG) 1 órán át szobahőmérsékleten inkubáltuk. Mosást követően a metszeteket Cytifluorral fedtük és fluoreszcens mikroszkóppal vizsgáltuk.

Statisztika

Az egyes vizsgálatokat legalább hat állaton végeztük, az ábrákon az eredményeket átlag \pm S.E.M.-ben adtuk meg. A kontrakciók amplitúdóját egyutas ANOVA módszerrel, Newman-Keuls poszttesztel hasonlítottuk össze, egymástól függetlenül minden frekvencia értéken. Az adatok statisztikai elemzéséhez a GraphPad Prism 2.01 software-t használtuk.

EREDMÉNYEK

Adrenerg innerváció

A terhesség előrehaladtával a vizsgált terhességi napokon fokozatosan tűnik el az alacsony frekvenciájú ingerlésre adott kontrakciós válasz, ami az adrenerg idegek degenerációjával függhet össze. A legnagyobb amplitúdójú válaszokat a nem terhes uterusban regisztráltuk. A nem terhes uterusban az α -adrenerg receptor antagonistá fentolamin jelenlétében kiváltott kontrakciók amplitúdója 1-10 Hz ingerlést követően szignifikánsan alacsonyabb, mint a nem kezeltekben. Bár a 10. napon a myometrium kontrahál az 1 és 2,5 Hz-es stimulációra, az nem vált ki kontrakciót a terhesség 5. napján, és a 10. nap után. A 15 napon már nincs válasz az 5, a 18. napon a 10, végül a 22. napon a 20 Hz-es stimulációra sem. A hisztokémiai vizsgálatok a nem terhes uterusban és a terhesség 10. napjáig gazdag myometriális és perivascularis adrenerg beidegzést igazoltak. Az adrenerg rostok degenerációja a 15. napon már jól látható, és a fluoreszcens myometriális és perivascularis rostok gyakorlatilag eltűnnek a terhesség 22. napjára. A terhesség 5. napján tapasztalható csökkent kontrakciós készség úgy tűnik, nem függ össze az adrenerg innerváció változásával, valószínűleg az implantációhoz kapcsolódó jelenség.

Capsaicin-szenzitív rostok

Nem terhes állatokban az uterus kontrakciók amplitúdója dózisfüggően nőtt a 0,1-1 μ M capsaicines inkubációt követően, ugyanakkor nem változott a 10 μ M capsaicin hatására. Az állatok előzetes szisztémás kezelése capsaicinnel megakadályozta az in vitro capsaicin hatására bekövetkező kontrakció fokozódást, ami alátámasztja a capsaicin neurális hatását. A hCGRP(8-37) jelenlétében 1-30 Hz ingerlés által kiváltott kontrakciók amplitúdója szignifikánsan magasabb volt, mint az oldószeres kontroll mellett. A legnagyobb kontrakció fokozódást a 10 μ M hCGRP(8-37) tapasztaltuk, amikor az uterust 1 Hz-cel ingereltük. Ennek mértéke hasonló volt az 1 μ M capsaicinnel való inkubációt követően tapasztalt kontrakció fokozódáshoz. Az immunhisztokémiai vizsgálatok az uterusban futó erek és a simaizomzat gazdag CGRP-erg innervációját mutatták a kontroll esetében. Az alacsony dózisu (0,1-1 μ M) in vitro capsaicin kezelé

a perivascularis és myometrialis CGRP-immunreaktivitás jelentős, bár nem teljes csökkenését eredményezte. Ezzel ellentétben a 10 μM in vitro capsaicin kezelés a CGRP gyakorlatilag teljes deplációját okozta az uterusban. A terhes uteruson elvégzett vizsgálatok hasonló eredményt mutattak, bár a CGRP-immunreaktivitást mutató rostok lényegesen ritkábbak voltak a nem terhes uterusához képest.

Terhes uteruson az alacsony frekvencián (1-10 Hz) történő ingerléssel nem tudunk kontrakciót kiváltani. Az 1 μM capsaicin kezelés hatása a nem terhes uterusban tapasztaltakhoz hasonló volt: a 20-70 Hz ingerlésre adott kontrakciók amplitúdója szignifikánsan nagyobb volt az oldószeres kontrollhoz képest. A 0,1 μM capsaicin kezelés szignifikánsan magasabb amplitúdójú kontrakciókat eredményezett az 50-70 Hz frekvencia esetén, a kontrollhoz képest. A 10 μM capsaicin a nem terhes uterusához hasonlóan itt sem változtatta meg szignifikánsan a kontrakciók amplitúdóját.

MEGBESZÉLÉS

Korábbi vizsgálatok jellemezték a nem terhes, terminusban lévő és a postpartum patkány uterus innervációját, és leírták az adrenerg rostok jelentős degenerációját. Ugyanakkor az adrenerg denervációs folyamat időbeli lefutását és funkcionális következményeit nem ismertük. Munkánk során nem terhes és különböző terhességi idejű patkányok izolált uterusában kiváltható neurogén kontrakciós válaszokat hasonlítottunk össze, a funkcionális vizsgálatokat morfológiai jellemzéssel egészítettük ki. Eredményeink szerint a neurogén kontraktíliás csökkenése párhuzamosságot mutat az adrenerg rostok progresszív eltűnésével. Az elektromos erőter ingerlés és a fluoreszcens hisztokémia alapján az uterusban található adrenerg rostok morfológiailag intaktnak és funkcionálónak tekinthetők a terhesség 10. napjáig. A terhesség második felében válik kifejezetté az adrenerg denerváció, mely a terminusig egyre fokozódó. A fentiek arra utalnak, hogy az uterus adrenerg beidegzése a terhesség második felében és szüléskor nem játszik prominens szerepet a kontrakciók mediálásában. A morfológiai és funkcionális jellemzők összefüggő változása nem tapasztalható a terhesség 5. napján (implantáció ideje): intakt beidegzés ellenére csökken az alacsony frekvenciájú ingerre adott válaszkészség. Bár a hisztológiai kép nem tér el a nem terhes uterusétól, a rostok funkcionálisan különbözhetnek, például excitábilis vagy az excitáció-kontrakció kapcsolat tekintetében.

Feltételezésünk szerint a terhes patkány uterusban az adrenerg neurális és receptorális szabályozás kritikus egyensúlyban van. A terhesség második felében az eltűnő adrenerg beidegzés megvédi a fejlődő magzatot egyes genitális traktusból eredő, részben adrenerg rostok által

közvetített reflexek kontrakció fokozó hatásától. Ugyanakkor a fokozott adrenerg receptor szintézis a terminusban biztosítja a szülési kontrakciók kialakulását. Az adrenerg denerváció jelentősége ma sem tisztázott, valószínűleg a mediálós faktorok közt fontos szerepet játszik a magzat (közvetlen fizikai hatás, nyomás) révén.

A neurogén kontrakciók amplitúdójának capsaicin okozta változása rámutat a capsaicin-szenzitív rostoknak a patkány uterus kontraktilitásának szabályozásában betöltött közreműködő szerepére. Mivel a kontrakciós válaszok fokozódását az *in vitro* 0,1-1 μM capsaicinnal történő inkubációt követően tapasztaltuk, feltételezzük, hogy a változás az érző rostok megváltozott neuropeptid tartalmával függ össze. Az *in vitro* 0,1-1 μM capsaicinnal kezelt preparátumokon az 1-50 Hz ideg ingerléssel kiváltott uterus kontrakciók amplitúdója a kontrollhoz képest szignifikánsan magasabb volt, amiből arra következtettünk, hogy az alkalmazott ingerlési paraméterek megfelelőek a capsaicin-szenzitív rostok számára. A capsaicin esetleges direkt hatását a simaizmon is szükségesnek tartottuk megvizsgálni.

A capsaicin subcutan adminisztrációjával nem terhes állatokban az érző rostokat irreverzibilisen károsítottuk, mellyel tulajdonképpen egy negatív farmakológiai állatmodellt hoztunk létre. A kezelt állatok uterusán elvégzett kísérletekben a neurogén kontrakciók amplitúdója nem változott az *in vitro* capsaicin kezelést követően, amivel bizonyítottuk, hogy a capsaicin *in vitro* kontrakció fokozó hatása csak intakt érző rostok esetében valósul meg. Feltételeztük, hogy intakt uterusban a capsaicin hatására olyan differenciált neuropeptid felszabadulás történik, mely a szövet mosását követően a helyi idegvégződésekből a relaxáló hatású peptidek relatív hiányát idézi elő a kontrahálókkal szemben, így módosulhatnak a kontrakciós válaszok. A legmagasabb koncentrációjú (10 μM) capsaicin kezelés során valószínűleg azért nem tapasztalható változás, mert az már az érző rostok teljes károsodását okozza. A hCGRP(8-37) jelenlétében végzett kontraktilitási és a CGRP-immunhisztokémiai vizsgálatok megerősítették a CGRP szerepét a kontraktilitás szabályozásában.

Az érző rostok funkciójának terhesség során bekövetkező változását kevesen vizsgálták. A terhesség végén tapasztalható denerváció a capsaicin-szenzitív rostok egy részét is érinti, ugyanakkor a magasabb frekvenciájú ingerléssel kiváltott kontrakciók itt is fokozódnak az *in vitro* capsaicin kezelés hatására. A capsaicin-szenzitív rostok további része tehát a terhes uterusban is funkcionál, vagyis a terhességi denerváció nem érinti az érző rostok összességét.

A capsaicin alkalmazásával módunk nyílt az uterusban található érző rostok efferens funkcióját vizsgálni. A capsaicin szelektíven aktiválja az érző rostokat és következményes neuropeptid felszabadulást okoz. Hasonló reakciót vált ki a szöveti gyulladás is. A gyulladással együtt járó szöveti pH csökkenés, valamint a lokális proteázok szintén aktiválhatják az érző

rostokat, így közreműködnek a nocicepció és a gyulladás mediálásában. Összegezve a fentieket, az érző rostok stimulációja – akár intrauterin gyulladás által - és a felszabaduló neuropeptidek, különösen a CGRP depléció egy lehetséges mechanizmusa az uterusban tapasztalt kontrakció fokozódásnak, mely szerepet játszhat a korai fájástevékenység pathomechanizmusában is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm témavezetőmnek, **Dr. Falkay György** professzor úrnak, a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet igazgatójának a munka során nyújtott iránymutatását és támogatását.

Köszönettel tartozom **Dr. Kovács László** professzor úrnak, a Szegedi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika egyetemi tanárának, a Reprodukciós Egészségtan Ph.D. Program vezetőjének, hogy a képzésben részt vehettem.

Szeretném megköszönni **Dr. Jancsó Gábor** professzor úrnak, a Szegedi Tudományegyetem Élettani Intézet egyetemi tanárának a munkámhoz nyújtott önzetlen segítségét és bátorítását.

Külön köszönettel tartozom **Dr. Gáspár Róbert** egyetemi adjunktus úrnak és **Dr. Sántha Péter** egyetemi adjunktus úrnak készséges együttműködésükért és szakmai tanácsaikért. Köszönöm **Dr. Domoki Ferenc** egyetemi adjunktus úrnak, hogy érdeklődésemet a kutató munka felé irányította.

Köszönöm kollégáimnak és barátaimnak a Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetben, valamint az Élettani Intézetben, hogy támogattak a disszertáció elkészítésében.

Köszönöm Családom szeretetét és türelmét.

A kísérleti munka megvalósítását az OTKA T033126 és T032507 sz. kutatási témátámogatásai és a Richter Gedeon Centenárium Alapítvány támogatása tette lehetővé.

ANNEX

Az értekezés alapját képező közlemények és előadáskivonatok

- I. Klukovits A., Mike L., Gáspár R., Falkay Gy.: Az adrenerg denerváció hatása terhes patkány uterusz kontraktilitására *in vitro*. *Acta Pharmaceutica Hungarica* 2001; 71:181-186.
- II. A. Klukovits, R. Gáspár, P. Sántha, G. Jancsó, G. Falkay: Functional and histochemical characterization of a uterine adrenergic denervation process in pregnant rats. *Biology of Reproduction* 2002; 67:1013-1017.
- III. A. Klukovits, R. Gáspár, P. Sántha, G. Jancsó, G. Falkay: Role of capsaicin-sensitive nerve fibers in uterine contractility in the rat. *Biology of Reproduction* 2004; 70:132-138.
- IV. Klukovits A., Gáspár R., Jancsó G., Falkay Gy: A terhességi adrenerg denerváció funkcionális és morfológiai jellemzése patkány uterusában. A Magyar Élettani Társaság LXVI. Vándorgyűlése, Szeged, 2001. június 6-8.
- V. A. Klukovits, L. Mike, G. Jancsó, R. Gáspár, G. Falkay: Characterization of pregnancy-induced alterations in uterine contractility in rats: a pharmacological and histochemical analysis. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2001; 15 (Suppl 1).
- VI. Gáspár R., Ducza E., Márki Á., Klukovits A., Falkay Gy.: Non-synapticus adrenerg receptorok jellemzése és farmakológiai reaktivitása terhes patkány uterusban. *Magyar Tudomány Napja, Magyar Tudományos Akadémia, Budapest, 2001. november 8.*
- VII. Klukovits A., Gáspár R., Sántha P., Jancsó G., Falkay Gy: Capsaicin-szenzitív érző rostok funkcionális jelentősége patkány uterusban. *Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság V. Kongresszusa, Debrecen, 2002. december 12-14.*
- VIII. A. Klukovits, R. Gáspár, P. Sántha, G. Jancsó, G. Falkay: The modulation of uterine contractile activity by capsaicin-sensitive afferent nerves. 4th Congress of the Federation of European Physiological Societies, 28 June – 3 July, 2003; Nice, France.
- IX. A. Klukovits, E. Ducza, I. Földesi, G. Falkay: Tocolysis with β_2 -adrenoceptor agonists induce oxytocin receptor up-regulation in the late-pregnant rat uterus *in vivo* and *in vitro*. *Acta Pharmaceutica Turcica* 2002; 44 (Suppl).