

Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet  
Szegedi Tudományegyetem  
Gyógyszerésztudományi Kar

## **Az adrenerg rendszer szerepe a terhes patkány cervix rezisztencia szabályozásában**

Ph.D. tézis összefoglaló

Kolarovszki-Sipiczki Zoltán



Szeged

2007

## **Bevezetés**

Az uterus spontán kontraktilitással rendelkezik, de terhesség idején a placenta által szekretált progeszteron gátolja az összehúzódásokat a foetus védelme érdekében, a cervix ugyanakkor zárt marad. Terminusban a cervix megérik, felpuhul, az uterus kontraktilitása fokozódik, gyakoribbá és rendszeressé válik. A változások pontos mechanizmusa egyelőre nem tisztázott. Az ösztrogén és progeszteron arányának változása, a foetális szteroid szekréció, és az uterus fal tenziójának változása a foetus növekedésével párhuzamosan egyaránt szerepet játszanak a szülés megindulásában. Bizonyos esetekben az idő előtti cervix dilatáció koraszüléshez vezethet, amely rontja a magzat életkilátásait.

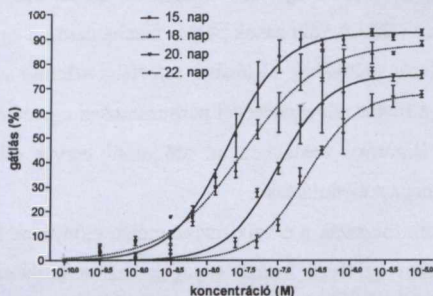
Azon hatóanyagok, melyek fokozzák a cervix rezisztenciát, előnyösek lehetnek a koraszülés megelőzésében, ugyanakkor az ilyen hatású anyagok száma korlátozott. A progeszteron felelős a magas cervix rezisztenciáért, az antigesztagének a cervix érését okozzák. A progeszteron szubsztitúciós terápiája nehezen kivitelezhető a nagy dózisok miatt, bár ez a módszer napjainkban az Egyesült Államokban előtérbe került. A proszttaglandin elleni szerek (nem-szteroid gyulladásgátlók, NSAID-ok) valamint a nitrogén monoxid szintén előnyösen hatnak a cervix rezisztenciára annak idő előtti érése esetén. Ugyanakkor a nem-szteroid gyulladásgátlók foetális mellékhatásai miatt nem alkalmazhatók a klinikumban. A nitrogén monoxid szintáz gátlók (NOSI-k) paradox hatással bírnak a terhes uterusra; bár a cervix rezisztenciáját fokozzák, de növelik az uterus kontraktilitását is, így szintén nem alkalmazhatók tokolitikus célokra. Ezek alapján kijelenthetjük, hogy azon vegyületek, melyek ismertek cervix rezisztencia növelő hatásukról, terápiás szempontokból súlyos hátrányokkal rendelkeznek és/vagy nem tesztelték azokat humán terhességben.

A  $\beta_2$ -adrenoceptor ( $\beta_2$ -AR) agonistákat évtizedek óta alkalmazzák a tokolitikus terápiában. Jelenleg is elsődlegesen választandó szernek számítanak fenyegető koraszülés esetén, bár előnyük más szerekkel szemben ( $\text{Ca}^{2+}$  csatornablokkolók, NSAID-ok, magnézium, etanol) megkérdőjelezhető.

## **A terbutalin terhesség-indukált relaxáns hatás csökkenése késő-terhes patkány méhizomzaton**

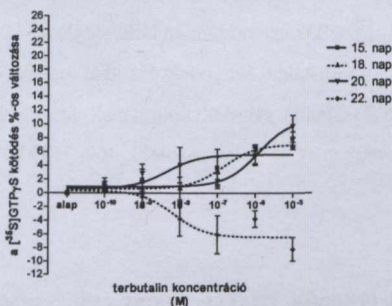
Kísérleteink során meghatároztuk, hogy miként befolyásolja a terhesség a  $\beta$ -mimetikumok hatását patkány myometriumon

A terhesség 15, 18, 20 és 22. napján a terbutalin koncentráció függő módon gátolta az elektromos erőter ingerléssel kiváltott kontrakciókat. A dózis-hatás görbék maximuma folyamatosan csökken a terhesség előrehaladtával (1. ábra), tehát a terhesség késői szakaszaiban a terbutalin egyre gyengébben képes gátolni a myometrium kontrakcióit.



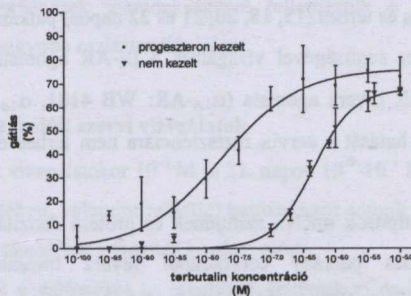
1. ábra A terbutalin gátló hatásának változása elektromos erőter ingerléssel kiváltott uterus kontrakciókon, késő-terhes patkányban, *in vitro*. A 22. napa terhesség utolsó napja.

A [<sup>35</sup>S]GTPγS kötődési vizsgálatban, a 22. napon, a terbutalin nem növelte a G protein aktiválódás szintjét, sőt, jelentős mértékben csökkentette az aktivált G proteinek mennyiségét (2. ábra). Az aktivált G proteinek csökkent mennyisége is elegendő a terbutalin relaxáns hatásának közvetítéséhez, valamint a csökkent G protein aktiváció upregulációt válthat ki a β-AR szintézisében, a celluláris receptor homeosztázis helyreállításának érdekében.



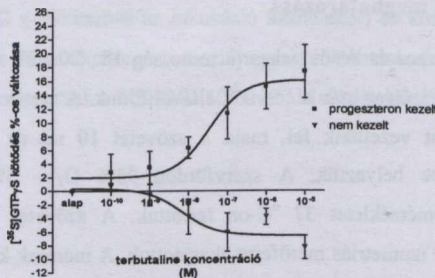
2. ábra A terbutalin különböző koncentrációi által kiváltott [<sup>35</sup>S]GTPγS kötődés változás 15, 18, 20 és 22 napos terhes patkány uterusból származó membrán-mintákban

Korábbi vizsgálatok bizonyították, hogy a progeszteron jelenléte vagy hiánya befolyásolja a  $\beta_2$ -AR agonisták myometriumba gyakorolt hatását a terhesség során. A terhesség végére jellemző hormonszintek ismeretében az állatokat 7 napig progeszteronnal kezeltük. A progeszteron szubsztitúció visszaállította a terbutalin csökkent relaxációs hatását a terhesség 22. napján (3. ábra). Ezek az adatok egyértelműen bizonyítják, hogy a progeszteron jelenléte meghatározó faktor a terbutalin uterus-relaxáns hatásának kialakulásában.



3. ábra A progeszteron kezelés következménye a terbutalin kontrakció-gátló hatására, terhes 22 napos terhes patkány myotriumon *in vitro*

A progeszteron kezelést követő  $\beta_2$ -AR stimulálás fokozta az aktivált [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S molekulákat a 22 napos terhes állatok myotriumában. A terbutalin hatása a [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S kötődésre tehát éppen fordított, mint a nem kezelt minták esetében (4. ábra). Ezek szerint a terbutalin hatásának gyengülése a késői terhességben a progeszteron plazmaszint csökkenésének következménye, ami a  $\beta_2$ -AR-okhoz kapcsolódó G proteinek aktiválódásának szignifikáns csökkenését okozza.



4. ábra A progeszteron kezelés hatása a [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S kötődésre, 22 napos terhes patkány uterus membránban, a terbutalin különböző koncentrációi mellett

## **Célkitűzések**

1. Célul tűztük ki egy új módszer kifejlesztését, amely alkalmas a cervix rezisztencia vizsgálatára nem terhes és terhes (15, 18, 20, 21 és 22 napos) patkány mintákon *in vitro*.
2. Ezen *in vitro* módszer segítségével vizsgáltuk a  $\beta_2$ -AR agonista terbutalin és három altípus szelektív  $\alpha_1$ -AR inverz agonista ( $\alpha_{1A}$ -AR: WB 4101,  $\alpha_{1B}$ -AR: AH 11110A, és  $\alpha_{1D}$ -AR: BMY 7379) hatását a cervix rezisztenciára nem terhes és késő terhes patkány mintákon.
3. A  $\beta_2$ - és az  $\alpha_1$ -AR altípusok mRNS szintjének és protein denzitásának meghatározását nem terhes és terhes patkány cervixekből reverz transzkripció polimerációs láncreakcióval (RT-PCR) és Western blot technikával végeztük.
4. A vizsgált anyagok  $\beta_2$ - és  $\alpha_1$ -AR altípusokra kifejtett hatásának megértése érdekében [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S kötődés vizsgálatokat végeztünk. Azért, hogy ezen AR-ok pontos működését tisztázzuk, bizonyos vizsgálatokat antagonisták ill. egy esetben pertussis toxin (PTX) jelenlétében is elvégeztük.

## **Módszerek**

### **A cervix rezisztencia meghatározása**

Kísérleteinkben nem terhes és késői terhes (a terhesség 18., 20., 21. és 22. napja) állatokat használtunk. Az állatok leölése után a cervixet eltávolítottuk. A cervixet különválasztottuk, a lumenbe két fémhurkot vezettünk fel, majd a szövetet 10 ml de Jongh puffer oldatot tartalmazó szervfűrdőbe helyeztük. A szervfűrdőn 95% O<sub>2</sub> - 5% CO<sub>2</sub> gázkeveréket áramoltatunk át, a hőmérsékletet 37 °C-on tartottuk. A szövetet a szövettartó aljához rögzítettük, felülről egy izometriás mérőfejre akasztottuk. A mérések kezdete előtt a cervixet 1 órán keresztül inkubáltuk, a puffert minden 15. percben kicseréltük. A kezdeti feszítés 1,00 g volt.

A cervix rezisztencia mérésekor a szövet fokozatos nyújtásra adott relaxációs választ vizsgáltuk. A cervixet lépcsőzetesen nyújtottuk, melyeket 5 perc relaxációs idő követett. Minden 5 perc után a következő nyújtási értéket állítottuk be, az alábbi sorrendben: (g-ban kifejezve): 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11 és 12.

A nyújtási teszt értékelésekor a kezdeti nyújtás értékének függvényében ábrázoltuk az 5 perc elteltével tapasztalható feszülés mértékét. A pontokra lineáris regresszióval egyenest illesztettünk és az egyenesek meredekségével jellemeztük a cervix rezisztenciáját. A meredekebb egyenes nagyobb rezisztenciát jelent.

### **Terbutalinnal végzett izolált szervi vizsgálatok**

A terbutalin hatásának vizsgálatokor  $10^{-6}$  M (a 21. napon  $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M koncentrációkban is  $10^{-7}$  M propranolol jelenlétében, valamint nélküle) hatóanyagot adtunk az izolált szerv fürdőbe, és a szöveteket 5 perccig inkubáltuk a feszítés kezdete előtt.

A terbutalin bazális (2 g előfeszítés az inkubáció kezdetekor) és közepesen előfeszített (5 g előfeszítés az inkubáció kezdetekor) cervix tenzióra gyakorolt hatásának vizsgálatokor kumulatív dózis-hatás vizsgálatot végeztünk a WB 4101  $3 \times 10^{-9}$  -  $3 \times 10^{-5}$  M dózistartományában, 21. napos terhes cervixen.

### **Az $\alpha$ -AR inverz agonisták *in vitro* hatásainak vizsgálata**

A hatóanyagok hatásának vizsgálatokor az altípus szelektív  $\alpha_1$ -inverz agonistákat, így a WB 4101-et, az AH 11110A-t ill. a BMY 7378-at  $10^{-6}$  M-os koncentrációban adtuk a szervfürdőbe, majd a szövetet 5 perccig inkubáltuk a nyújtási teszt kezdete előtt. A kísérleteket elvégeztük a 22 napon a WB 4101  $10^{-8}$  -  $10^{-4}$  M koncentrációival,  $10^{-6}$  M fentolamin jelenlétében, illetve nélküle is.

A WB 4101 bazális (2 g előfeszítés az inkubáció kezdetekor) és közepesen előfeszített (5 g előfeszítés az inkubáció kezdetekor) cervix tenzióra gyakorolt hatásának vizsgálatokor kumulatív dózis-hatás vizsgálatot végeztünk a WB 4101  $10^{-8}$  -  $10^{-4}$  M dózistartományában, 22. napos terhes cervixen.

## RT-PCR vizsgálatok

A vizsgált cervixeket nem terhes és 18., 20., 21. és 22. napos terhes ( $n = 6$ , minden vizsgálati napon) patkányokból metszettük ki. A szöveteket folyékony nitrogénben lefagyasztottuk és felhasználásig  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk.

A sejtek teljes RNS tartalmát guanidinium-tiocianát-sav – fenol – kloroform extrakcióval vontuk ki. Az izopropanolos precipitációt követően az RNS mintákat hideg, 75%-os etanollal mostuk és szárítottuk. A PCR-reakciót az előzőekben kapott cDNS  $5\text{ }\mu\text{l}$ -nyi mennyiségével, valamint  $25\text{ }\mu\text{l}$  ReadyMix REDTaq PCR elegy, és  $50\text{ pM}$  sense és antisense primerek segítségével hajtottuk végre. Az RT-PCR termékeket etidium-bromiddal festett, 2%-os agaróz gélen választottuk el és UV fényben detektáltuk.

## Western blot mérések

Mintánként  $20\text{ }\mu\text{g}$  fehérjét 10% Na-dodecilsulfát tartalmú poliakrilamid gélen elektroforizáltunk. Ezután a fehérjéket nitrocellulóz membránra helyeztük át, félszáraz blot technika alkalmazásával. Mosás után a blot-okat 1 órán át inkubáltuk szobahőmérsékleten,  $\beta_2$ -,  $\alpha_{1A}$ -,  $\alpha_{1B}$ -,  $\alpha_{1D}$ -AR és  $\beta$ -actin poliklonáris antitest jelenlétében. Az antitest kötődést Western blot immunedetektációs készlettel végeztük. A kvantitatív analízis a gél denziometrikus szkennelésével történt.

## $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ kötési vizsgálatok

A patkány cervixéből készült membránfrakciókat ( $10\text{ }\mu\text{g}$ /minta fehérjedenzítés) 60 percen át inkubáltuk  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on Tris-EGTA pufferben ( $\text{pH } 7,4$ ). A puffer tartalmazott  $20\text{ MBq}/0,05\text{ cm}^3$   $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ -t ( $0,05\text{ nM}$ ), és terbutalint növekvő koncentrációban ( $10^{-10}$ - $10^{-6}\text{ M}$ ), vagy a megfelelő altípus szelektív  $\alpha_1$ -adrenerg receptor antagonistát (WB 4101, AH 11110A vagy BMY 7378) vagy az altípus-nemszelektív  $\alpha_1$ -AR agonista fenilefrint növekvő koncentrációban ( $10^{-10}$ - $10^{-6}\text{ M}$ )  $30\text{ }\mu\text{M}$  GDP mellett. 21 napos terhes patkány mintákon a terbutalin vizsgálatot propranolol jelenlétében ( $10^{-7}\text{ M}$ ) is megismételtük. A WB 4101  $G_i$  protein-aktiváló hatásának tisztázása érdekében a méréseket  $500\text{ ng}$  PTX jelenlétében is elvégeztük. A nem-specifikus

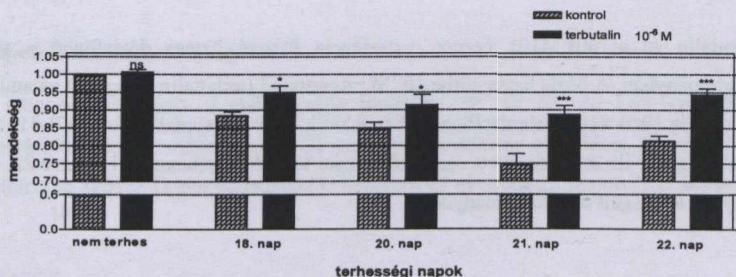


kötést 10  $\mu$ M GTP $\gamma$ S-sel meghatároztuk majd kivontuk. A kötött és a szabad [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S-molekulát vákuum-szűrővel elkülönítettük, mely műveletekhez Whatman GF/B filtert és Millipore csöveket használtunk. A szűrőket 3 $\times$ 5 ml jéghideg pufferrel átmostuk, és a megszáritott szűrők radioaktivitását toluen-bázisú szcintillációs koktéliben mértük meg. A mérést Wallac 1409 szcintillációs számlálóval végeztük. A terbutalin, valamint az altípus szelektív  $\alpha_1$ -antagonisták által okozott százalékos stimulációt a hatóanyag koncentrációjának függvényében ábrázoltuk.

## Eredmények

### Izolált szervi vizsgálatok

Izolált szervi kísérleteinkben a kezeletlen nem terhes patkány cervix gyakorlatilag nem relaxált, magas rezisztenciájúnak találtuk. Az érték a terhesség 18. napjától a szülésig folyamatosan csökken, legalacsonyabb a 21. és 22. napokon. (5. ábra, mintás oszlopok). A terbutalin a 18. naptól fokozatosan növelte a szövet nyújtással szembeni rezisztenciáját, a hatás a 21. és 22. napon volt a legjelentősebb (5. ábra, fekete oszlopok).



5. ábra. A terbutalin hatása a cervix rezisztenciára nem terhes

és késői terhes patkány mintákon, *in vitro* (n=8)

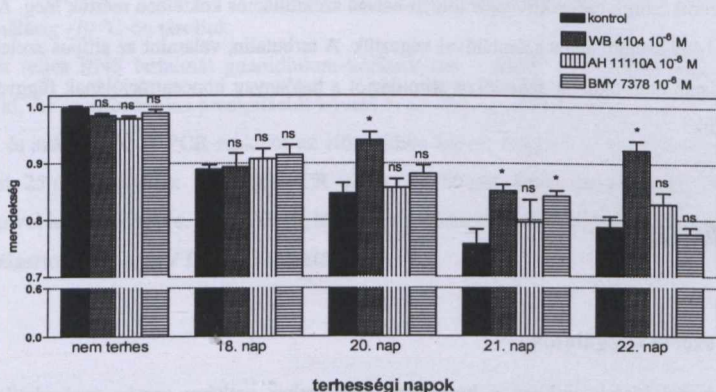
A rezisztenciát a kísérleti görbe alapján számolt egyenesek meredekségével jellemeztük. Az Y-tengelyt két részre osztottuk, a változások kiemelése érdekében.

ns: nem szignifikáns, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$

A WB 4101 a nem kezelt szövetekhez hasonlítva nem fejtett ki semmilyen hatást a nem terhes és 18. napos terhes szöveteken, de növelte a cervix rezisztenciáját a 20. naptól a 22. napig. A



hatás a 21. és 22. napokon volt a legkifejezettebb (6. ábra, mintás oszlopok). Az AH 11110A nem fejt ki hatást a cervix rezisztenciájára *in vitro* (6. ábra, függőlegesen csíkos vonalak), a BMY 7378 csak a 21. napon növelte azt (6. ábra, vízszintesen csíkos vonalak).



6. ábra. Az  $\alpha_1$ -AR altípus-szelektív inverz agonisták hatása a cervix rezisztenciájára nem terhes és késői terhes patkány mintákon, *in vitro* (n=6)

A rezisztenciát a kísérleti görbe alapján számolt egyenesek meredekségével jellemeztük. Az Y-tengelyt két részre osztottuk, a változások kiemelésé érdekében. Minden egyes napon a szignifikancia szinteket a nem kezelt (kontrol) mintákhoz hasonlítva határoztuk meg.  
ns: nem szignifikáns; \*:  $p < 0,05$

A terbutalin és a WB 4101 cervix rezisztencia fokozó hatása dóziszfüggő a vizsgált dózistartományban. A dózis hatás görbe  $10^{-7}$ M propranolol (terbutalin vizsgálat) valamint  $10^{-6}$  M fentolamin (WB 4101) jelenlétében jobbra tolódik. Sem a terbutalin, sem WB 4101 nincs hatással a bazális ill. az előfeszített cervix simaizom tónusra a terhesség 21. illetve 22. napján patkányban a vizsgált dózistartományban.

## RT-PCR és Western blot vizsgálatok

Az RT-PCR vizsgálatok a  $\beta_2$ -AR mRNS szintjének emelkedését mutatták a 18 napos patkány cervixben, további változás nem volt mérhető. A Western blot analízis alapján a  $\beta_2$ -AR optikai denzitása kétszeresére emelkedett a terhesség 18. napjára a nem terhes mintához képest, ezután a terhesség napjáig azonban változatlan maradt.

Az RT-PCR mérések alapján az  $\alpha_{1B}$ -AR nem volt jelen a nem terhes mintákban, továbbá az  $\alpha_{1A}$ - és  $\alpha_{1D}$ -AR mRNS szint alacsony volt. A 18 napos terhes mintákban mindhárom  $\alpha_1$ -AR

altípus szintje növekedett, további változásokat nem tapasztaltunk a terhesség végéig. A Western blot vizsgálat eredményei szerint a receptor fehérjék mennyiségének változása összhangban van az RT-PCR eredményekkel.

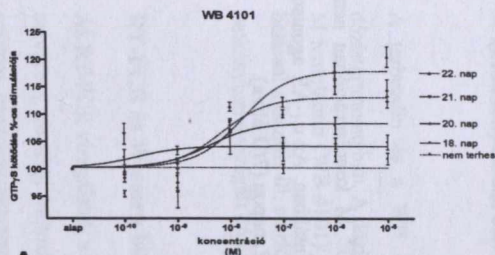
### **[<sup>35</sup>S]GTPγS kötődési vizsgálatok**

A terbutalin nem befolyásolta a [<sup>35</sup>S]GTPγS kötődést a nem terhes patkány cervix preparátumokon. A terhesség 18. napjától a terhesség végéig sem fokozta, sőt csökkentette az aktivált G proteinek mennyiségét. A gátlás % mértéke a 18. és 20. napokon hasonló mértékű, a 21. és 22. napokon azonban még jelentősebb. A 21 napos terhes patkány cervix mintákon végzett kísérletek alapján a görbe 10<sup>-7</sup> M propranolol jelenlétében jobbra tolódott, miközben a maximum érték nem változott. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy a terbutalin G protein aktiválódást csökkentő hatása β-AR-okon keresztül mediálódik.

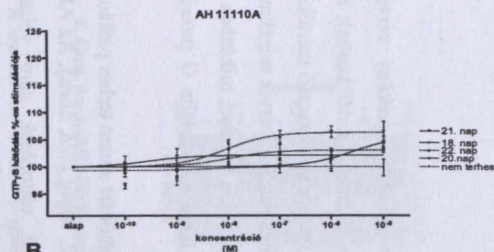
A WB 4101 az alap értékhez viszonyítva növelte a [<sup>35</sup>S]GTPγS kötődést a nem terhes patkány cervix membránpreparátumokban, és a terhesség ideje alatt a 22. napig (7/A ábra). Az AH 11110A szintén fokozta a G-protein aktiválódást, de ezen változások nem voltak szignifikánsnak (7/B ábra). A BMY 7378 a terhesség maximális hatását a 21. napon mutatta (7/C ábra). A PTX blokkolta a WB4101 [<sup>35</sup>S]GTPγS-kötődés-növelő hatását (7/D ábra).

### **Fenilefrinnel végzett vizsgálatok**

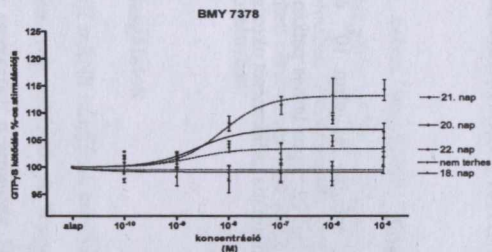
Az altípus-nemszelektív α<sub>1</sub>-AR agonisa fenilefrin 10<sup>-6</sup> és 10<sup>-4</sup> M koncentrációban nem befolyásolta a cervix rezisztenciáját 22 napos terhes patkány mintákban. Az α<sub>1</sub>-AR agonista fenilefrin az aktivált G protein minimális csökkenését okozta a 22. napon (7/D ábra).



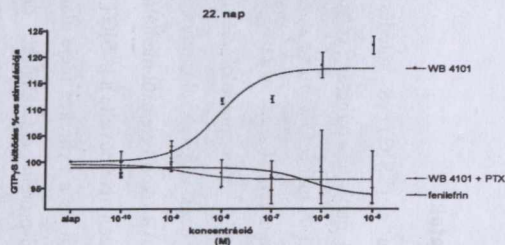
A



B



C



D

7. ábra: A  $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  kötődés változása  $\alpha_1$ -AR altípus-szelektív agonista kezelést követően (A, B, C), fenilefrin jelenlétében (D), és WB 4101 kezelés következtében, PTX jelenlétében (D) nem terhes és késői terhes patkány cervix membránon

Az ábrán a farmakon koncentrációjának függvényében ábrázoltuk a  $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  kötődés százalékban kifejezett változását. A hatóanyag jelenléte nélkül meglévő aktivált G protein mennyiséget tekintettük 100%-nak. (A) Az emelkedő görbék a WB 4101 jelenlétében létrejövő G protein aktiválódást mutatják. (B) Az AH 11110A csak mérsékelten befolyásolja a  $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  kötődést, A létrejövő G-protein aktiválódás kevésnek bizonyult a cervix rezisztencia befolyásolására. (C) BMY 7378 a G protein aktiválódást a 21. napon fokozta. (D) Az  $\alpha_1$ -AR agonista fenilefrin nagy koncentrációban enyhén csökkentette az aktivált G protein szintet a 22 napos terhes patkány cervix mintákon. A WB 4101  $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  kötődés fokozó hatása PTX jelenlétében gátolható.

## **Következtetések**

1. Az izolált szerv vizsgálatainkban kimutattuk, hogy a cervix rezisztenciája folyamatosan csökken a terminusig, ami összhangban van az irodalmi adatokkal.
2. A  $\beta_2$ -AR agonista terbutalin és az  $\alpha_{1A}$ -AR inverz agonista WB 4101 fokozta a cervix rezisztenciáját késő terhes patkány cervixekben, de hatástalannak bizonyultak nem terhes mintákon. Az  $\alpha_{1B}$ -AR szelektív inverz agonista AH 11110A nem befolyásolta a cervix rezisztenciát, míg az  $\alpha_{1D}$ -szelektív BMY 7378 hatása csak a 21. napon jelentkezett.
3. Mindegyik vizsgált AR szintézise emelkedett a késői terhességben a nem terhes mintákhoz képest, de a különböző vizsgált késői terhes patkány cervix minták között nem mutatkozott további különbség.
4. A [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S kötődési vizsgálatokkal kimutattuk, hogy a terbutalin a G protein aktiválódás csökkenését okozza a vizsgált terhességi napokon, de nem fejtett ki hatást a nem terhes patkányokból származó mintákon. Ugyanakkor az inverz agonisták hatására G protein aktiválódás fokozódását tapasztaltuk, elsősorban az  $\alpha_{1A}$ -AR esetében és mérsékelten az  $\alpha_{1B}$ - és  $\alpha_{1D}$ -AR-ok esetében is. A WB 4101 által okozott [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S kötődés fokozó hatás gátolható volt pertussis toxin jelenlétében.

A klinikai tapasztalatok alapján valószínűsíthető, hogy a  $\beta_2$ -AR agonisták önmagukban nem elegendők a fenyegető koraszülés kielégítő kezelésére, de kombinációjuk valamilyen más hatékony uterus kontrakciót gátló szerrel klinikai előnyöket eredményezhet. Számos adat bizonyítja ezt a lehetőséget (pl. a terbutalin és a magnézium-szulfát hatékony kombinációja tokolízis kezelésére) anélkül, hogy a cervix érsre gyakorolt hatást figyelembe venné. A terbutalin cervix rezisztencia fokozó hatása új perspektívákat nyithat a  $\beta_2$ -AR agonisták szülészeti klinikai alkalmazása előtt. Az  $\alpha_{1A}$ -AR inverz agonista WB 4101-et még nem vizsgálták a klinikai gyakorlatban. A hatóanyag cervix tónus fokozó valamint uterus relaxáns hatása együttesen felveti annak lehetőségét, hogy alkalmas lehet a koraszülés bizonyos eseteiben preventív céllal, vagy akár kezelésként is. További vizsgálatok szükségesek a klinikai gyakorlatban jelenleg alkalmazott számos  $\beta_2$ -mimetikum, valamint más  $\alpha_{1A}$ -AR inverz agonisták cervix rezisztenciára gyakorolt hatásának tisztázására.

## **A Ph.D. tézishez kapcsolódó publikációk listája**

1. Róbert Gáspár, Zoltán Kolarovszki-Sipiczki, Eszter Ducza, Eszter Páldy, Sándor Benyhe, Anna Borsodi, George Falkay: Terbutaline increases the cervical resistance of the pregnant rat *in vitro*. Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology 2005 Jan; 371: 61-71. (IF: 2,098)
2. Róbert Gáspár, Eszter Ducza, Attila Mihályi, Árpád Márki, Zoltán Kolarovszki-Sipiczki, Eszter Páldy, Sándor Benyhe, Anna Borsodi, Imre Földesi, George Falkay: Pregnancy-induced decrease in the relaxant effect of terbutaline in the late-pregnant rat myometrium: role of G-protein activation and progesterone. Reproduction 2005 July; 130: 113-122. (IF: 3,136)
3. Zoltán Kolarovszki-Sipiczki, Róbert Gáspár, Eszter Ducza, Eszter Páldy, Sándor Benyhe, Anna Borsodi, George Falkay: Effect of subtype-selective  $\alpha_1$ -adrenoceptor inverse agonists on non-pregnant and late pregnant cervical resistance *in vitro* in the rat. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 2007; 34: 42-47. (IF: 1,437)

### **Egyéb kivonatok**

1. Kolarovszki-S. Z., Gáspár R., Ducza E., Falkay Gy.:  $\beta_2$ -adrenoreceptorok szerepének vizsgálata patkány cervix rezisztenciára *in vitro*. XII. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus, 2003 május 8-10, Budapest, Magyarország (poszter)
2. R. Gáspár, Z. Kolarovszki-S., E. Ducza, G. Falkay: Investigation of the role of  $\beta_2$ -adrenergic receptors in the rat cervical resistance *in vitro*. 3rd Congress of the Federation of European Pharmacological Societies, 28 June – 2 July, 2003, Nice, France (oral presentation)
3. Kolarovszki-S. Z., Gáspár R., Ducza E., Páldy E., Benyhe S., Borsodi A., Falkay Gy.: Terbutalin hatása a cervix rezisztenciára terhes és nem terhes patkányban *in vitro*. Semmelweis Egyetem Doktori Iskola – Ph.D. Tudományos Napok, 2004. április 8-9, Budapest, Magyarország (előadás)
4. Z. Kolarovszki-S., R. Gáspár, E. Ducza, E. Páldy, S. Benyhe, A. Borsodi, G. Falkay: Investigation of the role of  $\alpha_1$ -adrenergic receptor subtypes in the rat cervical resistance *in vitro*. 4th Meeting of the Federation of European Pharmacological Societies, 7 – 10 July, 2004, Porto, Portugal (poster)
5. Kolarovszki-S. Z.: Alttípus szelektív  $\alpha_1$ -adrenerg receptor antagonisták hatása a cervix rezisztenciára nem terhes és terhes patkányban *in vitro*. VII. Clauder Ottó Emlékverseny, 2004. október. 14-15, Visegrád, Magyarország (előadás)

6. Kolarovszki-S. Z., Gáspár R., Ducza E., Páldy E., Benyhe S., Borsodi A., Falkay Gy.: Alttípus szelektív  $\alpha 1$ -adrenerg receptor antagonisták hatása a cervix rezisztenciára nem terhes és terhes patkányban *in vitro*. Tudomány napja, 2004. november 3., Szeged, Magyarország (előadás)
7. R. Gáspár, Z. Kolarovszki-Sipiczki, E. Ducza, A. Heinrich, E. Páldy, S. Benyhe, A. Borsodi, G. Falkay: Acute and Chronic Effect of Terbutaline on the Pregnant Rat Cervical Resistance. 10th Symposium of APHAR, September 23-26, 2004, Vienna, Austria (poster)
8. Kolarovszki-S. Z., Gáspár R., Ducza E., Falkay Gy.: Az adrenerg rendszer szerepe a terhes patkány cervix kollagén szintézisében. Semmelweis Egyetem Doktori Iskola – Ph.D. Tudományos Napok, 2005. április 14-15, Budapest, Magyarország (előadás)
9. M. Gálík, R. Gáspár, Z. Kolarovszki-Sipiczki, S. Benyhe, E. Páldy, A. Borsodi and G. Falkay: Enhancement of the relaxing effects of  $\beta_2$ -mimetics on isolated pregnant uterus and induced preterm labor in rat. A Magyar Experimentális Farmakológia Szimpóziuma, 2005. június 6-7, Budapest, Magyarország (poszter)
10. Z. Kolarovszki-Sipiczki, R. Gáspár, E. Ducza, G. Falkay: cervical collagen is increased by adrenergic compounds. 1<sup>st</sup> International Symposium in Hot topics & Controversies in Perinatal Medicine, June 16-19, 2005, Rhodes Island, Greece (poster)
11. Gáspár R., Kolarovszki-Sipiczki Z., Gál A., Minorics R., Gálík M., Ducza E., Falkay G.: Alpha2-AR subtypes as new targets for tocolytic therapy. 1<sup>st</sup> International Symposium in Hot topics & Controversies in Perinatal Medicine, June 16-19, 2005, Rhodes Island, Greece (poster)
12. Gálík M., Gáspár R., Kolarovszki-Sipiczki Z., Benyhe S., Páldy E., Borsodi A., Falkay Gy.: A gesztagén kezelés fokozza a  $\beta_2$ -mimetikumok relaxáló hatását izolált terhes uteruson és indukált koraszülésben patkányban. Magyar Gyógyszerészeti Társaság Gyógyszerkutató Szimpóziuma, 2005. november 4-5, Pécs, Magyarország (poszter)
13. Gálík M., Gáspár R., Gál A., Ducza E., Minorics R., Klukovits A., Kolarovszki-Sipiczki Z., Falkay Gy.:  $\alpha_2$ -adrenerg receptorok szerepe a terhes patkány uterus kontraktilitásában. XIII. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus, 2006 május 25-27, Budapest, Magyarország (poszter)
14. Gáspár R., Gálík M., Gál A., Ducza E., Minorics R., Kolarovszki-Sipiczki Z., Falkay G.: Different roles of alpha2-adrenergic receptor subtypes in the pregnant uterine contractility in the rat. 15<sup>th</sup> World Congress of Pharmacology, July 2-7, 2006, Beijing, China (poster)