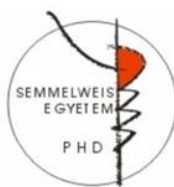


**Az elhízás és a testmozgás általi súlycsökkenés bőr
kötőszövetre gyakorolt hatásainak vizsgálata *in vivo*
nemlineáris mikroszkópiával egér modellen**

Doktori tézisek

Dr. Lőrincz Kende Kálmán

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Prof. Dr. Wikonkál Norbert, DSc, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Varga Erika, PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Krenács Tibor, DSc, tudományos főmunkatárs

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Dr. Somogyi Anikó, DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Baltás Eszter, PhD, egyetemi docens
Dr. Nagy Géza, PhD, egyetemi tanársegéd

Budapest
2017

Bevezetés

Az elhízás, a metabolikus szindróma és a diabetes incidenciájának növekedésével egyre gyakrabban találkozunk bőrgyógyászati következményeikkel. A fertőzésekre való megnövekedett hajlam, sebgyógyulási zavarok és terápiarezisztens végtagi fekélyek tekinthetők ezek közül a legsúlyosabbaknak. Kialakulásukban a bőr kötőszövetének átépülése és károsodása kiemelt szerepet játszhat. Utóbbi háttérben a subcutan zsírszövet felszaporodása által gerjesztett proinflammatorikus folyamatok, továbbá diabetes esetén a glikáció állhatnak. A hám és kötőszöveti eltérések fájdalommentes nem invazív vizsgálatára több újgenerációs képalkotási módszer is alkalmas. Ezek egyike a nemlineáris mikroszkópia. A nemlineáris mikroszkópiai technikák közül a másodharmonikus keltés (second harmonic generation, SHG) alkalmas nagy térbeli szabályossággal rendelkező molekulák, mint a dermis kollagén tartalmának megjelenítésére. A koherens anti-Stokes Raman szórás (coherent anti-Stokes Raman scattering, CARS) ugyanakkor a bőr lipid tartalmának szelektív képalkotására alkalmazható.

Egy konzorciumi projekt keretében kutatócsoportunk, *in vivo* képalkotásra is alkalmas, nemlineáris mikroszkóprendszer segítségével vizsgálta az elhízás és a testmozgás általi súlycsökkenés bőr kötőszövetére gyakorolt hatásait különböző egérmodelleken.

Célkitűzések

A kísérletsorozat első hosszú távú vizsgálatában (I.) ad libitum táplált és kalóriamegszorításon tartott leptin deficiens ob/ob egerek, valamint C57/BL6 kontrolegerek kollagénszerkezetét és zsírsejtjeit követtük, illetve vizsgáltuk *in vivo* SHG és *ex vivo* CARS mérésekkel. Célunk az elhízó egerek bőrében lezajló szerkezeti változások azonosítása és leírása volt a képalkotó rendszer tökéletesítése és finomhangolása mellett, mely lehetővé tette az észlelt eltérések *in vivo* követését.

A második hosszú távú kísérlet (II.) során magas zsír-, magas zsír és fruktóz-, magas fruktóz- és standard kalória tartalmú ad libitum diétákon tartott vad típusú C57/BL6 egerek kollagénszerkezetét és zsírsejtjeit vizsgáltuk és követtük *in vivo* SHG és *ex vivo* CARS technikával. Célunk az elhízás és szöveti glikáció indukálásával kialakuló kollagénszerkezet és zsírsejtméret változások azonosítása, követése és leírása volt. A kísérlet további célja az általunk használt, potenciálisan *in vivo* bőrgyógyászati diagnosztikára is alkalmas, képalkotó technika előnyeinek igazolása volt.

A harmadik hosszú távú vizsgálat (III.) során már definitív obesitasban szenvedő, magas zsírtartalmú takarmánnyal táplált, továbbá átlagos testsúllyal rendelkező, standard kalória tartalmú diétán tartott vad típusú C57/BL6 egereket vizsgáltunk. Az azonos korú és

nemű, de különböző tápokkal etetett egércsoportoknál 8 hetes önkéntes testmozgást vezettünk be. Célunk a bőr kollagénszerkezetének vizsgálata és követése volt a 8 hetes testmozgással töltött időszak előtt és után. Azt feltételeztük, hogy a sport és súlycsökkenés a dermis kötőszöveti állaptának javulásához vezet, melyet *in vivo* SHG technikával és rutin szövettani vizsgálattal kívántunk bizonyítani.

Módszerek

Egér modell és alkalmazott diéták

I. kísérlet:

Három egércsoportot vizsgáltunk a 30 hetes kísérleti időszak alatt: 1. ob/ob-ND (no diet): ad libitum táplált ob/ob egerek (n=2). 2. ob/ob- CRD (calorie restricted diet): Kalória restrikció az ob/ob egerek táplálása során (n=2). 3. control: kontrolként ad libitum táplált vad típusú C57/BL6 egerek (n=2). Az egerek testtömegét hetente regisztráltuk.

II. kísérlet:

20 darab, vad típusú C57BL/6 egeret vizsgáltunk a 32 hetes kísérleti időszak alatt. Az egereket négy csoportba osztottuk: 1. HFat (high fat): ad libitum magas (30%) zsírtartalmú takarmánnyal táplált egerek (n=5). 2. HFru (high fructose): ad libitum normál táp mellett 20% fruktóz tartalmú vízzel táplált egerek (n=5). 3. HFHF (high fat – high fructose): ad libitum magas (30%)

zsírtartalmú takarmány mellett 20% fruktóz tartalmú vízzel táplált egerek (n=5). 4. control: ad libitum normál táppal és vízzel táplált egereket alkalmaztunk (n=5).

III. kísérlet:

Vad típusú C57BL/6 egeret vizsgáltunk a 40 hetes kísérleti időszak alatt két csoportra osztva: 1. HF (high fat): az obesitas eléréséhez nyolchetes koruktól kezdve magas, 30% zsírtartalmú tápot kaptak (n=5). 2. CO (control): a kontrolcsoport standard tápot kapott (n=4).

Önkéntes testmozgás bevezetése

III. kísérlet:

Miután a HF csoport egerei elérték a súlygyarapodás platóját a tápok megváltoztatása nélkül 8 héten keresztül, heti 5 napon 40 perc önkéntes testmozgást vezettünk be mindkét csoportnál. Ezt távolság és sebességmérővel felszerelt taposómalomban teljesítették. A megtett távolságot naponta, a súlyukat hetente regisztráltuk.

Nemlineáris mikroszkópia, SHG/CARS képalkotás

Kísérleteink során egy hazai fejlesztésű (MTA Wigner Fizikai Kutatóközpont, Dr. Szipőcs Róbert) kombináltan a kollagén *in vivo* SHG és adipociták *ex vivo* CARS képalkotására alkalmas nemlineáris mikroszkópiás berendezést alkalmaztunk. A kollagént *in vivo* SHG, az adipocitákat *ex vivo* CARS technikával vizsgáltuk.

Az SHG intenzitás a bőrben található szabályosan rendeződő, keresztkötésektől és degradációtól mentes kollagén mennyiségével egyenesen arányos. A CARS jel a telített zsírsavak $-CH_2$ csoportjainak szimmetrikus vegyértékrezgés rezonanciájának vizualizációjából származott, így alkalmas volt a zsírsejtek leképzésére. A 3D képeket Carl Zeiss Axio Examiner LSM 7 MP pásztázó lézermikroszkóp segítségével rögzítettük. A 20x-os vízimmerziós objektív $0.6 \times 0.6 \text{ mm}^2$ -es területek leképzését tette lehetővé az x és y tengelyeken $\sim 0.5 \text{ }\mu\text{m}$ -es, z tengelyen $1.5 \text{ }\mu\text{m}$ -es térbeli felbontással. Az SHG képalkotás során egy 796 nm -en üzemelő, hangolható, femto- szekundumos Ti:S lézerefényforrást (FemtoRose) használtunk. A kombinált rendszer különlegessége, hogy a FemtoRose lézer egyben a CARS képalkotásához szükséges pumpáló lézernyaláb feladatát is ellátta. A Stokes impulzusokat egy inherensen szinkronizált, kétlépcsős itterbium száloptikás erősítő egység generálta 1028 nm -en. A rendszer összteljesítménye 30 mW -körül alakult.

Az SHG képalkotásnál az első kísérletben $5 \text{ }\mu\text{m}$ -enként 60 -, a második és harmadik kísérlet során $70 \text{ }\mu\text{m}$ -es mélységig végeztük optikai szeletelést. Az *ex vivo* CARS méréseket az első kísérletben az SHG méréssel azonos beállítással végeztük, a második kísérletben a horizontális felvételek közti intervallumot $3 \text{ }\mu\text{m}$ -re állítottuk. Az első kísérlet során 1024×2014 pixeles képfelbontást alkalmaztunk, így egy képsorozat felvétele 10 percig, 5 felvétel pedig minimum 50 percig tartott. A második és harmadik kísérlet során 512×512 pixelre

csökkentettük a felbontást, így a képkalkotás ideje a felére csökkent, de az értékelhetőség nem romlott. Mivel az *in vivo* SHG felvételeket altatásban végeztük, ezzel az anesztézia szövödményeinek lehetőségét csökkentettük. Az altatás 1,2%-os intraperitoneális Avertin oldattal történt. Az SHG mérések előtt az egerek háti szőrzetét elektromos borotvával eltávolítottuk, majd az altatott állatokat egy speciális rögzítő sínben a mikroszkóp objektív alá helyeztük. A hátbőrön egy üveg tárgylemez segítségével síkfelületet képeztünk, a tárgylemez alá, illetve a tetejére vizet cseppentettünk, mely a megfelelő törőközeget biztosította.

Az I. és II. kísérletek során 4 alkalommal történt *in vivo* SHG mérés, a 8., 16., 24., és 30., illetve a II. kísérletben a 32-ik héten. A III. kísérletben ettől eltérően csak két alkalommal, a sport bevezetése előtt, majd 8 héttel később a kísérlet lezárásakor történt mérés. Az I-II. kísérletek során az SHG felvételek mindig ugyanazon a háti bőrterületen történtek, majd innen az utolsó mérés után 4mm-es punch biopsziát vettünk. A kísérletek végén a mintákon *ex vivo* CARS mérést végeztünk, majd a mintákat szövettani feldolgozásra bocsátottuk.

A III. kísérletben a testmozgással töltött 8 hét előtt és után is történt *in vivo* SHG és szövettani vizsgálat. Az egerek hátának jobb és bal oldalán a gerinctől 5mm távolságra 6 mm x 6 mm-es vizsgálati területeket jelöltünk ki. A sport bevezetése előtt a bal oldali területen végeztünk SHG mérést, majd közvetlenül utána 6mm-es punch biopsziát vettünk szövettani vizsgálat céljából. A kísérlet végén az ellenoldalon kijelölt területen jártunk el ugyanígy.

A kollagénszerkezet kvantitatív vizsgálatát az SHG intenzitás alapján számolt integrált optikai denzitások összehasonlításával végeztük.

Szövetteni vizsgálatok

A punch biopsziával, vagy más néven körkéssel eltávolított teljes vastagságú bőrhengert formalinban fixáltuk, majd paraffin ágyba kerültek. Ezekből 4- μ m vastagságú metszetek készültek, melyeken hematoxylin-eosin és kollagén specifikus Weigert van Gieson festéseket alkalmaztunk.

A dermis és subcutis vastagságát, az adipocyták méretét, illetve a III kísérletben a kollagén denzitásának vizsgálatait számítógépes szoftver segítségével végeztük digitálisan rögzített képeken.

Statisztikai elemzések

Az első kísérlet során nem tudtunk megbízható statisztikai próbákat alkalmazni az alacsony egyedszám miatt. A további kísérletek során a csoportokon belüli normál eloszlást Shapiro-Wilks teszt segítségével, a csoportok közti összehasonlításokat egyutas-, illetve két faktor, az idő és a diéta, egyidejű figyelembevételkor kétutas varianciaanalízissel végeztük. A kapott eredményeket Tukey post hoc- tesztel validáltuk. Az értékelés során a $P < 0.05$ –értéket tekintettük szignifikánsnak.

Etikai háttér

A projekt során a hatályos jogszabályok szerint jártunk el. Az etikai engedélyt a Pest Megyei Kormányhivatal bocsátotta ki, száma: PEI 001/800-6/201.

Eredmények

Testsúly változása

I. kísérlet:

A kísérlet kezdetekor az egerek 8 hetesek voltak, addig mindegyik egér ad libitum táplálkozott. A diéták bevezetésekor súlykülönbséget észleltünk a kontrol és az ob/ob csoportok között (control: 24.63g, ob/ob-CRD: 37.76g, ob/ob-ND: 40.23g). A kísérlet végére a kontrolcsoportban kismértékű súlygyarapodást észleltünk (30.10g). Az ob/ob-CRD csoportban a kalóriamegszorítás hatására nem következett be súlynövekedés, a kísérleti periódus végén súlyuk nem tért el számottevően a kontroll csoporttól (28.43g). Az ad libitum táplált ob/ob-ND csoportban gyors ütemű súlygyarapodást figyeltünk meg, a kísérlet végére súlyuk majdnem megháromszorozódott a másik két csoporthoz képest (84.56g).

II. kísérlet:

A 8-ik vizsgálati héten nem volt szignifikáns különbség a csoportok átlagai között (control: 23.15±2.04g, HFru: 21.9±1.32g, HFat:24.7±1.6g, HFHF:22.95±1.19g).

A HFat ($35.85 \pm 5.3g$) és a HFHF csoportok ($31.4 \pm 4.4g$) a 16-ik héten szignifikáns súlykülönbséget mutattak a kontrolcsoporthoz ($26.4 \pm 2.61g$) és a saját 8-ik heti eredményeikhez képest. A HFru csoport ($24.22 \pm 1.3g$) nem tért el szignifikánsan a kontrolcsoportétól. A HFru csoport értékei végig követték a kontrolcsoportét. A 24-ik héttől a HFat ($42.97 \pm 3.17g$) csoportban magasabb súlyt mértünk a HFHF csoporthoz képest ($39.23 \pm 3.6g$), de ez statisztikailag nem volt szignifikáns. A HFru ($27.2 \pm 0.8g$) és a kontrolcsoport ($26.42 \pm 2.08g$) átlagai szignifikánsan alacsonyabbak voltak. A 32-ik hétre a HFat ($43 \pm 3.7g$) és HFHF ($38.6 \pm 5.23g$) csoportok átlagai már nem mutattak további növekedést, mind a kontrol ($27.35 \pm 1.87g$), mind pedig a HFru ($28.33 \pm 2.2g$) csoportokétól szignifikánsan eltértek.

III. kísérlet:

A testmozgás bevezetése előtt a HF csoport ($44,92 \pm 5.57g$) súlya szignifikánsan magasabb volt a kontrolnál ($28.17 \pm 1.36g$). Az 5-ik héttől a HF csoport szignifikáns fogyást mutatott az 1. heti átlaghoz képest ($37.58 \pm 5.3g$). A 8. héten már nem volt szignifikáns súlykülönbség a HF ($31.1 \pm 1.66g$) és CO csoport ($27.57 \pm 1.65g$) között.

Az önkéntes testmozgás során a 3-ik héttől kezdve szignifikánsan nagyobb távolságot regisztráltunk a kontrol csoport esetén a HF csoporthoz képest. Itt fordított tendenciát láttunk, miszerint a kontrol egerek tettek meg hétről hétre nagyobb távolságot (1. hét: $0.0756 \pm 0.08km$, 8. hét: $0.0766 \pm 0.078km$). A HF csoport értékei a kísérleti

időszak alatt érdemben nem változtak (1. hét: $0.166 \pm 0.41 \text{ km}$, 8. hét: $0.092 \pm 0.026 \text{ km}$).

SHG és CARS mérések

I. kísérlet:

A 8-ik hetén az ob/ob-ND és ob/ob-CRD csoportokban alacsonyabb SHG intenzitást detektáltunk a kontrollhoz képest. A 16. és 24-ik héten az ob/ob csoportok SHG intenzitása nem csökkent tovább számottevően. A 30-ik héten már jelentős SHG intenzitás csökkenést találtunk az ob/ob-ND csoportban a kontrollhoz képest. Az ob/ob-CRD csoportban a kontrollhoz képest nem csökkent tovább az SHG intenzitás.

A 30-ik héten *ex vivo* CARS méréseket végeztük az ob/ob-ND és kontrol csoportokon. Jól tudtuk szemléltetni a jelentős zsírsejtméret növekedést a kontrollhoz képest.

II. kísérlet:

A 8-ik hetén a kontrollhoz képest mindegyik csoportban szignifikáns SHG intenzitás csökkenést találtunk. A további mérési időpontokban, kivéve a HFru 16. heti értékeit, folyamatosan szignifikánsan csökkent SHG jelet észleltünk mindegyik csoportban a kontrollhoz képest. A 32-ik héten a legalacsonyabb értéket a HFat csoportban észleltük, mely a HFru és HFHF csoportokhoz képest is szignifikáns volt. A HFru csoportban találtuk legkisebb mértékű csökkenést a kontrollhoz képest. A képeken a kontrolcsoportban szabályos

kollagénszerkezetet, míg a többi csoportban kollagénszerkezet romlásra utaló jeleket láttunk.

A 32-ik héten végzett *ex vivo* CARS mérés során a HF és HFHF csoportokban jelentősen megnövekedett zsírsejteket találtunk a másik két csoporthoz képest.

III. kísérlet:

Ebben a kísérletben, eltérően az előző kettőtől csak két alkalommal történt *in vivo* SHG mérés. Először a testmozgás bevezetése előtt (BE-before exercise), a 0-ik kísérleti héten, majd második alkalommal a kísérlet terminálásakor (AE-after exercise). Mivel itt is 8 hét telt el a két mérési időpont között, a korábbi kísérletekkel megegyezően, így az eredmények összevethetők a korábbiakkal.

A kísérlet kezdetekor szignifikáns súlykülönbség volt a két egércsoport között. A magas zsírtartalmú diétán tartott HF csoportban szignifikánsan alacsonyabb SHG intenzitást mértünk a kontrol CO csoporthoz képest. Az első mérés után azonnal biopsziát végeztünk az egér hátának egyik oldalán kijelölt vizsgálati régióból. A nyolc hetes önkéntes testmozgás hatására a HF egerek súlya szignifikánsan csökkent és ezzel együtt az SHG intenzitásuk szignifikánsan növekedett. A terminálás előtt végzett második mérés során már nem találtunk különbséget a két csoport SHG eredményei között. Szintén nem volt különbség a kontrolcsoporton belül a két időpont végzett mérések eredményeiben. A második mérés után az ellenoldali vizsgálati régióból is megtörtént a szövettani mintavétel. (15. ábra)

Szövetteni értékelés

I. kísérlet:

A 30-ik héten vett mintákban a kontrolcsoport esetén szabályos kollagénrostokat figyeltünk meg. Az ob/ob- CRD csoportban (dermis: 176.22 μm , adipocita: 1712.35 μm^2) nem találtunk lényegi eltérést a kontrol dermis vastagságához (210.42 μm) és zsírsejtméreteihez képest (1429.12 μm^2). Ezzel szemben az ob/ob-ND csoportban a nagyfokú súlynövekedés következtében lényegesen nagyobb méretű zsírsejteket (3678.06 μm^2) és jelentősen vékonyabb dermis vastagságot mértünk (115.2 μm). A kollagénszerkezet nagyfokú töredezettsége kollagéndegradációra utalt.

II. kísérlet:

A 32-ik héten a kontrolcsoportban szabályos kollagénszerkezetet, míg a többi csoportban egyértelmű kollagéndegradációra utaló töredezettséget találtunk. A dermis szemmel láthatóan elvékonyodott a HFat csoportban (control: 155.38 \pm 20.34 μm , HFru: 136.14 \pm 22.18 μm , HFat:120.15 \pm 27.54 μm , HFHF:149.83 \pm 6.24 μm). A HFat és HFHF csoportokban szignifikáns zsírsejtméretnövekedést találtunk a kontrolhoz képest (control: 143.74 \pm 15.13 μm , HFru: 155.17 \pm 37.8 μm , HFat:229.84 \pm 35.78 μm , HFHF:213.58 \pm 42.19 μm). A kollagénszerkezet romlása a HFru csoportban is látható volt, zsírsejtméret növekedést azonban nem találtunk.

III. kísérlet:

A 0. héten a HF csoportban elvékonyodott dermist láttunk (HF BE: $131.94 \pm 35.8 \mu\text{m}$, CO BE: $165.73 \pm 7.65 \mu\text{m}$), mely azonban statisztikailag nem volt szignifikáns.

A kollagénszerkezet romlását a kollagénszerkezet denzitásának mérésével igazoltuk. A 0. héten szignifikánsan alacsonyabb volt az elhízott egerekben (HF BE: 42.57 ± 13.71 , CO BE: 62.01 ± 8.55). Továbbá szignifikánsan nagyobb zsírsejteket (HF BE: $80.45 \pm 11.68 \mu\text{m}$, CO BE: $50.12 \pm 6.57 \mu\text{m}$) és subcutan zsírréteget (HF BE: $371.3 \pm 121.5 \mu\text{m}$, CO BE: $117.46 \pm 44.04 \mu\text{m}$) találtunk a HF csoportban. A testmozgás utáni 8. héten a dermis vastagsága (HF AE: $210.96 \pm 25.82 \mu\text{m}$, CO AE: $216.03 \pm 34.39 \mu\text{m}$) és a kollagén denzitása (HF AE: 63.47 ± 8.45 , CO AE: 72.24 ± 11.66) nem különbözött szignifikánsan a kontrolcsoportétól. A kötőszöveti kollagénszerkezet javulása mellett a zsírsejt (HF AE: $46.67 \pm 4.12 \mu\text{m}$, CO AE: $45.32 \pm 6.6 \mu\text{m}$) és subcutis (HF AE: $215.32 \pm 90.09 \mu\text{m}$, CO AE: $153.7 \pm 34.31 \mu\text{m}$) méretének csökkenését láttuk, melyek szintén nem tértek már el szignifikánsan a kontrolltól.

Következtetések

I. kísérlet:

- Sikeresen alkalmaztuk a saját fejlesztésű, nemlineáris mikroszkópiára alkalmas eszközt *in vivo* SHG méréseknél. A módszer megfelelően szenzitív a kollagénszerkezet vizsgálatára, a korai károsodások értékelésére is alkalmas.
- Az SHG technika stabilitása révén a közeljövőben klinikai diagnosztikára is alkalmassá válhat.
- A CARS rendszer egyelőre nem alkalmas *in vivo* mérésekre technikai korlátok miatt.
- Azonosítani tudtuk az obesitasra jellemző bőrkötőszöveti változásokat. A kísérleti felállásunk eredményei alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy elsődlegesen az életmód, nem pedig a genetikai háttér felelt az elhízásért és annak következményeiert.

II. kísérlet:

- A korai kollagénszerkezet károsodásokat sikeresen vizsgáltuk *in vivo* SHG technikával, de CARS mérést továbbra is csak *ex vivo* tudtunk végezni.
- A HFat és HFHF csoportokban a diétákkal indukált elhízás megerősítette az életmód szerepét az obesitasban.
- A HFHF és főleg HFru csoportok esetében tapasztalt mérsékeltebb súlygyarapodás hátterében a fruktóz tartalmú ivóvíz étvágycsökkentő hatását feltételeztük.

- A HFru csoportban súly és zsírsejtméret változás nélkül látott SHG intenzitás csökkenés és szövettannal igazolt kollagénszerkezet romlás háttérében a glikáció hatását feltételeztük.
- A nemlineáris mikroszkópos módszerünket alkalmasnak találtuk az obesitashoz és glikációhoz társuló kollagéntérések korai észlelésére. Szenzitivitása és specificitása *in vivo* diagnosztikára alkalmassá teszi.

III. kísérlet:

- A korábbi kísérleteinkkel megegyezően szignifikánsan nagyobb zsírsejteket és subcutan zsírszövetet, továbbá csökkent kollagén denzitást és SHG jelet találtunk *in vivo* és *ex vivo* egyaránt. Ismét sikerült *in vivo* SHG technikával kimutatni és követni a kollagénszerkezet változását.
- A kísérleti felállásunkban arra következtettünk, hogy a sportnak kiemelkedő szerepe van a testsúlykontrollban.
- Az irodalmi adatokkal összhangban, arra a következtetésre jutottunk, hogy a testmozgás hatására a kötőszövet szerkezetében érdemi javulás következik be, melyet sikeresen demonstráltunk *in vivo* SHG technikával.
- Arra a következtetésre jutottunk, hogy megfelelő életmódváltás esetén a bőr nagy regeneratív potenciállal rendelkezik. Ezért sosem késő a megfelelő testmozgás elkezdése, mely az obesitas és diabetes bőrgyógyászati és általános szövődményeinek kockázatát csökkenti.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezéshez felhasznált közlemények:

Lorincz K, Haluszka D, Kiss N, Gyongyosi N, Banvolgyi A, Szipocs R, Wikonkal NM

Voluntary exercise improves murine dermal connective tissue status in high-fat diet-induced obesity.

ARCHIVES OF DERMATOLOGICAL RESEARCH
309: Paper 209. 7 p. (2017); *IF*: 2,327

Haluszka D, Lőrincz K, Kiss N, Szipőcs R, Kuroli E, Gyöngyösi N, Wikonkál NM

Diet-induced obesity skin changes monitored by in vivo SHG and ex vivo CARS microscopy

BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS 7:(11) pp. 4480-4489. (2016); *IF*: 3,337

Dóra Haluszka, Kende Lőrincz, Gábor Molnár, Gábor Tamás, Attila Kolonics, Róbert Szipőcs, Sarolta Kárpáti, Wikonkál NM

In vivo second-harmonic generation and ex vivo coherent anti-Stokes Raman scattering microscopy to study the effect of obesity to fibroblast cell function using an Yb-fiber laser based CARS extension unit

MICROSCOPY RESEARCH AND TECHNIQUE 78:(9) pp. 823-830. (2015); *IF*: 1,130

Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

Lőrincz K, Kiss N, Gyöngyösi N, Wikonkál NM
Hidradenitis suppurativa, az újra felfedezett betegség
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE
92:(5) pp. 209-213. (2016)

Nóra Gyöngyösi, Kende Lőrincz, András Keszeg, Dóra Haluszka, András Bánvölgyi, Erika Tátrai, Sarolta Kárpáti, Wikonkál NM
Photosensitivity of murine skin greatly depends on the genetic background: Clinically Relevant Dose as a new measure to replace Minimal Erythema Dose in mouse studies EXPERIMENTAL DERMATOLOGY 25:(7) pp. 519-525. (2016); *IF: 2,679*

Gyöngyösi Nóra, Lőrincz Kende, Mihály Emese, Herszényi László, Tulassay Zsolt, Wikonkál Norbert
A gyulladásoos bélbetegségek immunszuppresszív és anti-TNF-alfa-kezelésének bőrgyógyászati mellékhatásai
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 68:(1) pp. 34-45. (2015)

Haluszka D, Lőrincz K, Csákányi A, Vass L, Krolopp Á, Kolonics A, Szipöcs R, Kárpáti S, Wikonkál N;
Nemlineáris mikroszkópia alapjai és alkalmazási lehetőségei a dermatológiában; BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 91:(1) pp. 34-39. (2015)

Lőrincz K, Bánvölgyi A, Haluszka D, Keszeg A, Márton D, Kuroli E, Szipőcs R, K Scharfetter-Kochanek, M Wlaschek, Kárpáti S, Wikonkál N; Hosszú távú PUVA kezelés bőroregítő hatásának vizsgálata egereken; BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 91:(1) pp. 18-22. (2015)

Gyongyosi N, Lorincz K, Karpati S, Wikonkal N
Infliximabterápia mellett jelentkező lupus erythematosus
[Development of lupus erythematosus during infliximab therapy] ORVOSI HETILAP 154:(15) pp. 590-598. (2013)