

Új opioid agonista centrális és perifériás fájdalomcsillapító hatáskomponensei gyulladásos és neuropátiás fájdalomban

Doktori tézisek

dr. Balogh Mihály

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Al-Khrasani Mahmoud, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Keller Éva, Ph.D., egyetemi tanár

Dr. Világi Ildikó, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Szökő Éva, az MTA doktora, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Pethő Gábor, az MTA doktora, egyetemi tanár

Dr. Zsembery Ákos, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2018

1. Bevezetés

Az opioid fájdalomcsillapítók az emberiség történetének legrégebb óta alkalmazott szereik közé tartoznak, ugyanakkor mind a mai napig a fájdalomcsillapítás alapvető gyógyszerei. Azonban központi idegrendszeri mellékhatásaik (pl.: légzésdepresszió, függőség, analgetikus tolerancia kialakulása) nagyban korlátozzák alkalmazhatóságukat. Nem megfelelő alkalmazásuk könnyen túladagoláshoz, és akár halálhoz is vezethet.

Az opioidok központi idegrendszerben (KIR) megvalósuló fájdalomcsillapító hatása mellett egyre több irodalmi adat támasztja alá a perifériás opioid receptorok szerepét. Több vizsgálat szerint gyulladásos fájdalomban az opioid receptorok száma mind a periférián, mind a KIR-ben emelkedik. E kedvező változás megteremtheti a periférián megvalósuló fájdalomcsillapítás lehetőségét gyulladásos fájdalomban. Jelenleg a klinikai gyakorlatban megfelelő hatékonyságú, kedvező mellékhatásprofilal rendelkező, periférián ható opioid agonista nem ismert.

Neuropátiás fájdalmak esetén a különböző terápiákra általánosságban a betegek kevesebb, mint 50%-a reagál megfelelően. Az opioid vegyületeket neuropátiák kezelésére jelenleg másodvonalbeli szerekeknek tekintik, hatékonyságukkal kapcsolatban ellentmondásosak az irodalmi adatok. Az idegi eredetű fájdalmak kezelése óriási kihívás, nagy szükség volna új, hatékony gyógyszerekre. Szemben a gyulladásos fájdalommal, neuropátiákban az opioid receptorszám csökken. Ilyen körülmények között olyan nagy hatékonyságú (efficacy)

opioid analógok lehetnek célravezetők, melyek a csökkent receptorszám mellett is képesek megfelelő hatás elérésére.

2. Célkitűzések

1. Az új opioid agonista, a 14-*O*-metilmorfin-6-*O*-szulfát (14-*O*-MeM6SU) hatékonyságának vizsgálata, ismert referencia vegyületekkel (morfin, vagy morfin-6-*O*-szulfát; M6SU) összehasonlításban:

- akut- és szubkrónikus gyulladáscsökkentő fájdalommodelleken: egér vonaglászós teszt, patkány formalin teszt, patkány CFA modell
- neuropátiás fájdalom-modellen: előrehaladott diabeteses polineuropátia patkányon

2. A vegyületek hatáscsökkenésének vizsgálata a diabeteses neuropátiás modellen

3. A perifériás hatáskomponens vizsgálata a vegyületek teljes fájdalomcsillapító hatásában

4. A vegyületek központi idegrendszeri hatásainak további vizsgálata *in vitro* GTP-aktivitási vizsgálatokkal, neuropátiás állatokból nyert mintákon

5. A tesztelt vegyületek mellékhatásprofiljának vizsgálata

- gasztrointesztinális tranzitra gyakorolt hatások vizsgálata egéren
- respiratórikus funkciók vizsgálata patkányon
- szedatív hatások vizsgálata patkányon
- toleranciaprofil vizsgálata egéren

3. Módszerek

3.1. Kísérleti állatok

Az állatokat (hím Wistar patkányok, vagy NMRI egerek) a SE Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetének állatházában tartottuk, 12/12 órás fény/sötét ciklusban, $20 \pm 2^\circ\text{C}$ hőmérsékletű szobában. Standard táplálék és ivóvíz elérhető volt *ad libitum*. Az állatokat standard ketrecekben tartottuk, a diabeteses, ill. a diabeteses-kontroll állatokat rácsos aljú ketrecekben (5-6 állat/ketrec).

A kísérletek a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága által felállított etikai irányelveknek megfelelően történtek (engedély szám: PEI/001/276-4/2013), melyek az Európai Unió útmutatásán alapulnak (EU Directive 2010/63/EU) és megfelelnek a Magyarországon jelenleg érvényes szabályozásnak (XXVIII.tv. 32.§).

3.2. Alkalmazott vegyületek

Az új vegyületet (14-*O*-MeM6SU), valamint a M6SU-ot a SE Gyógyszerészi Kémiai Intézetében Dr. Hosztafi Sándor szintetizálta. Minden vegyület analitikai tisztaságú volt, ellenőrzött kereskedelmi forrásból származott. Az anyagokat 0,9%-os NaCl-oldatban (fiziológias sóoldat) oldottuk, a streptozocin (STZ) kivételével, melyet közvetlenül a kísérlet előtt hideg ($4^\circ\text{C} >$) desztillált vízben oldottunk. A naloxon-metiljodidot (NAL-M) szintén közvetlenül a kísérlet előtt oldottuk fiz. sóoldatban, a degradáció elkerülése érdekében. A kísérleteket a beadott anyagokra és dózisokra vakon végeztük.

3.3. Gyulladásos fájdalom-modellek

3.3.1. Akut gyulladásos fájdalom-modellek

Az **egér vonaglások tesztben** hím NMRI egereket használtunk (20-30 g), melyeket 0,6%-os ecetsavoldattal kezeltünk, kiváltva a vonaglások reakciókat (abdominális izmok kontrakciója, hátsó lábak nyújtása). 5 perccel az ecetsav beadása után a vonaglások számát 10 percen keresztül mértük. Az állatokat szubkután (s.c.), vagy intracerebroventrikulárisan (i.c.v.) kezeltük 15 perccel az ecetsav beadása előtt 14-*O*-MeM6SU-al, vagy M6SU-al.

A **patkány formalin teszt** során hím Wistar patkányok (200-300 g) jobb hátsó talpát 2,5%-os formalin oldattal kezeltünk (50 µl/állat). Ezután az állatokat rögtön megfigyelő boxokba helyeztük és számoltuk a nociceptív reakciókat (sérült láb rázása, nyalogatása, harapdálása, emelgetése), 60 percen keresztül, 5 perces periódusokra bontva. A 60 perces megfigyelési periódust két fázisra osztottuk: I. fázis (0.-10. perc; a formalin direkt irritációjának következménye), II. fázis (11.-60. perc; különböző gyulladásos mediátorok felszabadulásának következménye). Az állatokat s.c. kezeltük 15 perccel a formalin beadása előtt 14-*O*-MeM6SU-al, vagy morfinnal. Egy másik kísérletsorozatban a vegyületek hatását lokális kezelés után is vizsgáltuk (injektálás a formalin kezelt talpba; 100µl/állat). Végeztünk továbbá vizsgálatokat az ellenoldali talp kezelése után is. Ezen esetekben a vizsgált anyagot 5 perccel a formalin beadása előtt adtuk.

3.3.2. Szubkrónikus gyulladáso s modell: CFA modell

A Freund féle modellben hím Wistar állatok jobb talpát kezeltük 0,15 ml CFA-val (Complete Freund's Adjuvant; elölt mycobaktériumokat tartalmazó szuszpenzió). Az állatok mechanikus fájdalomküszöbét Randall-Selitto teszttel határoztuk meg a CFA beadása előtt, valamint utána a 4. és 7. napon. A gyulladt, valamint az intakt talp küszöbértékeit egyaránt mértük. A műszer az állatok talpára két oldalról folyamatosan növekvő nyomást helyez, a küszöbértékeket (az állat a lábát elrántja) grammban rögzíti. A 4. és 7. napon az alap küszöbértékek meghatározása után az állatokat s.c. kezeltük a vizsgálandó anyaggal (14-O-MeM6SU, vagy M6SU), majd ismét méréseket végeztünk 30, 60 és 120 perccel a s.c. injektálás után. „Cut off” értéknek az állatok alap küszöbértékének a kétszeresét választottuk, melyet 100%-nak vettünk, majd a kapott értékeket százalékban fejeztük ki.

3.4. Neuropátiás fájdalom-modell: előrehaladott diabeteses polineuropátia patkányokban

Az 1-es típusú diabeteset hím Wistar patkányokban váltottunk ki 60 mg/kg intraperitonealis STZ kezeléssel. Abszolút kontrollként vivőanyaggal kezelt csoportot használtunk. Az állatok vércukorszintjét, súlyváltozását, víz- és táplálék fogyasztását mértük az STZ kezelés előtt, és utána számos időpontban.

Az állatok különböző testsúlya befolyásolja a mechanikai küszöbértékeket (a nagyobb testsúly magasabb küszöbértéket eredményez), ennek kiküszöbölése érdekében „súly egyező állatokat” is alkalmaztunk (súlyuk

a diabeteses állatokéval volt megegyező). A súly egyező állatokat teljes mértékben azonos körülmények között tartottuk, az egyetlen különbség, hogy egy, vagy két hétig tartózkodtak az állatházban a kísérlet előtt. A diabetes által kiváltott allodynia meghatározására dinamikus plantáris anaesthesiométert (DPA) használtunk. A műszer az állatok talpára egy 0,5 mm átmérőjű tompa tüvel alulról fokozatosan növekvő nyomást helyez, melynek maximum értéke („cut off”) 50 g, a küszöbértékeket grammban rögzíti. Az értékeket meghatároztuk az STZ kezelés előtt és utána 3 hetente. Az első kísérletsorozatban az állatok küszöbértékeit hetente meghatároztuk az STZ injektálás után a 12. hétig, az allodynia csúcsának meghatározása érdekében. Egy állatot akkor tekintettünk neuropátiásnak, ha a súly egyező állatokhoz képest min. 20%-al csökkent a küszöbértéke.

A 9. héten (allodynia maximuma) felvettük a 14-*O*-MeM6SU, valamint a morfin dózis-hatás görbáját. A hatékonyságbeli különbségek meghatározására a vegyületek ED₃₀ értékét vetettük össze ($ED_{30\text{diabeteses}}/ED_{30\text{nem diabeteses}}$).

3.5. A tesztelt vegyületek perifériás hatás-komponensének vizsgálata

A perifériás opioid receptorok hozzájárulását a vegyületek teljes hatásához NAL-M együttadásával vizsgáltuk. A NAL-M egy kvaterner opioid antagonist, mely az alkalmazott dózisban a vér-agy gáton nem jut át, így a KIR-be nem lép be. A CFA modellen lokálisan adagolt (gyulladt talpba adott) NAL-M mellett is végeztünk kísérleteket.

3.6. *In vitro* G-protein aktivitási vizsgálatok

A [³⁵S]GTP γ S kötődési vizsgálatokban a G $\alpha_{i/o}$ protein GDP \rightarrow GTP cseréje (azaz a receptor aktivitása) meghatározható egy nem hidrolizálható GTP analóg, a [³⁵S]GTP γ S segítségével, szcintigráfias módszerrel.

A kísérleteket diabeteses és nem diabeteses állatok agy- és gerincvelő mintáin végeztük melyeket 9, valamint 12 héttel a STZ beadása után vettünk.

3.7. A vegyületek mellékhatás-profiljának vizsgálata

A 14-*O*-MeM6SU, a M6SU és a morfin **gastrointesztinális tranzitra** gyakorolt hatásait szén szuszpenziós módszerrel vizsgáltuk hím NMRI egerekben (20-25 g). 30 perccel az anyagok s.c. beadása után az állatokat dekapitáltuk, vékonybelüket eltávolítottuk. A szénsuszpenziós vékonybélben megtett távolságát mértük, majd százalékban fejeztük ki (100%: teljes vékonybél hossz).

A vegyületek **légzési funkciót** befolyásoló tulajdonságait teljestest pletizmográfiaival mértük éber, szabadon lélegző, hím Wistar patkányokban (200-300 g).

A **szedatív hatások** vizsgálatára a szerek anesztézia potenciórozó hatását mértük. Hím Wistar patkányokat altattunk a s.c. adagolt tesztanyagok csúcshatásának időpontjában. Az állatokat intravénásan adott tiobutabarbitállal (153 μ mol/kg), vagy fiz. sóoldattal kezeltük, majd 30 °C-os melegített párnán oldalukra fektettük. Az alvási időt (ébredés: amikor az állat négy lábára visszafordul – „righting reflex”) percben mértük. Egy másik kísérletsorozatban az állatokat 3%-os

izofluránnal altattuk inhalációs módszerrel, majd az alvási időt másodpercekben határoztuk meg.

Az **analgetikus toleranciát** indukáló hatásokat hím NMRI egerekben (20-30 g) vizsgáltuk 3 napos, napi kétszeri 14-*O*-MeM6SU, ill. morfin s.c. kezelés után. Az antinociceptív hatásokat tail-flick teszten mértük. Az állatok küszöbértékeit, amikor a farokra irányított hőszugár elrántási reakciót vált ki, másodpercben mértük. A maximális idő (cut off) 6 másodperc volt a szöveti sérülések elkerülése érdekében. A tesztanyagok dózishatás görbéit a fiz. sóoldattal 3 napig kezelt kontroll állatokban vettük fel. A görbét meghatároztuk 14-*O*-MeM6SU, valamint morfin kezelt állatokban, mindkét anyag esetén. A hatékonyság, ill. a hatékonyságbeli különbségek meghatározására a kiszámolt ED₅₀ értékeket vetettük össze.

3.8. Statisztikai analízis

Az analíziseket minden esetben professzionális statisztikai szoftverrel végeztük (GraphPad Prism 5.00, vagy 6.00). Több, mint két csoport összevetése esetén egy-, vagy kétutas ANOVA-t alkalmaztunk a kísérleti protokollnak megfelelő post hoc teszttel. Annak eldöntésére, hogy a tesztelt vegyületek befolyásolták-e a vizsgált paramétereket, minden esetben vehikulummal kezelt kontroll csoportokat használtunk. Az eredményeket szignifikánsank értékeltük, amennyiben $p < 0,05$.

4. Eredmények

4.1. Gyulladásos fájdalom-modellek

Mind az akut modelleken (egér vonaglászós teszt és patkány formalin teszt), valamint a szubkrónikus modellen is (CFA modell) a 14-*O*-MeM6SU a referens vegyületeknél potensebbnek bizonyult.

Az egér **vonaglászós teszten** a 14-*O*-MeM6SU a M6SU-nál s.c. adagolás után 23-szor, míg i.c.v. adagolás után 5-ször potensebbnek mutatkozott. A kiszámolt, nagy s.c./i.c.v. hatékonysági arányok a vegyületek limitált KIR-i penetrációjára utalnak. Az együtt adott NAL-M a vegyületek fájdalomcsillapító hatását gátolta.

A patkány **formalin teszten** a 14-*O*-MeM6SU, valamint a morfin dóziszfüggő módon gátolta a fájdalmi reakciókat. S.c. ekvianalgetikus dózisek alapján az új vegyület a morfinnál mintegy 15-, ill. 31-szer potensebbnek bizonyult sorrendben az első- és második fázisban. Lokális adagolás után kb. 77-szer, ill. 38-szor potensebb az új vegyület az első- és második fázisban. A NAL-M a s.c. adott 506 nmol/kg 14-*O*-MeM6SU hatását mindkét fázisban teljes mértékben gátolta. Ugyanakkor a magasabb dózisek, ill. a morfin hatását csak részlegesen befolyásolta. A 14-*O*-MeM6SU lokálisan hatékony dózisa az ellenoldali talpba való adást követően hatástalan maradt. A morfin legalacsonyabb, lokálisan fájdalomcsillapító dózisa az ellenoldali talpba való injektálás után is szignifikáns hatást mutatott. Ezek az adatok alátámasztják, hogy a 14-*O*-MeM6SU megfelelő

dózistartományban, szemben a morfinnal, periférián megvalósuló antinociceptív hatást mutat.

A szubkrónikus patkány **CFA modellen** a 14-*O*-MeM6SU, valamint a M6SU hatékonysága is nagyban megemelkedett a gyulladt lábón, a nem gyulladt lábhoz viszonyítva. Ezen dózisok hatását (melyek csak a gyulladt láb küszöbértékeit emelték szignifikánsan) mind a s.c., mind pedig a lokálisan adott NAL-M gátolta. Ezek az eredmények szintén alátámasztják a periférián megvalósuló antinociceptív hatást.

4.2. Neuropátiás fájdalom-modell: előrehaladott diabeteses polineuropátia patkányokban

A diabeteses állatok (vércukorszint: 14 mmol/l felett) szignifikánsan több vizet és táplálékot fogyasztottak, súlyuk szignifikánsan alacsonyabb volt a nem diabeteses kontrollhoz viszonyítva.

A STZ kezelés után 3 hét elteltével a mechanikus fájdalomküszöb szignifikánsan lecsökkent, mely az allodynia kialakulását jelzi. Az allodynia a 9. héten tetőzött, a küszöbértékek a 9. hét után már szignifikánsan nem változtak. Ezért további kísérleteinket a 9. és 12. héten végeztük.

A 14-*O*-MeM6SU és morfin dózis-hatás görbéje alapján a morfin hatásában 7-szeres csökkenést figyeltünk meg a diabeteses állatokban, a nem diabeteses állatokhoz képest. A 14-*O*-MeM6SU hatása nem csökkent. Diabeteses állatokban az új vegyület mintegy 48-szor potensebb a morfinnál. Az allodyniát megszüntető dózisok hatását az együtt adott NAL-M nem befolyásolta, mely a KIR-i

receptorok szerepére utal. A 12. héten, azonos dózisokban a vegyületek a 9. héttel megegyező hatást produkáltak.

4.3. *In vitro* G-protein aktivitási vizsgálatok

A diabetes állatok gerincvelő mintáin a 14-*O*-MeM6SU a nem diabeteses mintákkal megegyező G-protein aktivitást produkált. A morfin hatása diabetes állatok gerincvelő mintáin szignifikánsan lecsökkent (E_{max}). A diabeteses állatokból nyert agyi mintákon a vegyületek hatása nem változott. A mérési eredmények a 9. és 12. héten vett mintákon megegyeztek.

4.4. A vegyületek mellékhatás-profilja

A s.c. adott 14-*O*-MeM6SU, M6SU, valamint morfin dózisfüggő módon gátolták a **gastrointesztinális tranzitot** egerekben.

A teljestest pletizmográfia alapján sem a 14-*O*-MeM6SU, sem a M6SU, ill. sem a morfin nem befolyásolta a **légzési paramétereket** patkányokban, a vizsgált alacsony antinociceptív dózistartományban.

NAL-M-dal gátolható antinociceptív dózisokban sem a 14-*O*-MeM6SU, sem a M6SU nem növelte a tiobutabarbitál indukálta **alvási időt**. Magasabb dózisok esetén az alvási idő szignifikánsan megemelkedett mindkét vegyület esetén. A morfinnal ellentétben a 14-*O*-MeM6SU bizonyos antinociceptív dózistartományban nem növelte az izoflurán indukálta alvási időt.

A morfin és a 14-*O*-MeM6SU analgetikus **toleranciát indukáló hatását** egerekben vizsgáltuk, 3 napos, napi kétszeri s.c. kezelés után, tail-flick teszten. Fiz. sóoldattal előkezelt állatokon az új vegyület a morfinnál 17-szer

potensebbnek bizonyult. A háromnapos morfinkezelés 3.41, ill. 2.02-szeres hatáscsökkenést okozott, sorrendben a morfin és a 14-*O*-MeM6SU esetén. A 14-*O*-MeM6SU-al történt 3 napos kezelés a morfin hatásában 5.86, míg saját hatásában 3.34-szeres csökkenést okozott. Az új vegyület mind morfinnal, mind 14-*O*-MeM6SU –al történt előkezelés után ígéretes antinociceptív hatást mutatott.

Összefoglalva, a 14-*O*-MeM6SU a referens vegyületeknél kedvezőbb mellékhatás-profillal rendelkezik, a szedatív és tolerancia indukáló hatások tekintetében. A légzési funkciókra, valamint a gasztrointesztinális tranzitra gyakorolt hatásokban szignifikáns eltérést nem találtunk a vegyületek között.

5. Következtetések

1. **A 14-*O*-MeM6SU a referens vegyületeknél hatékonyabb** akut- és szubkrónikus gyulladással, valamint neuropátiás körülmények között is.

2. Az **előrehaladott diabeteses neuropátiában** a morfin hatásában 7-szeres csökkenést okozott, míg **a 14-*O*-MeM6SU hatékonysága nem változott.**

3. **Periférián megvalósuló fájdalomcsillapítás elérhető** gyulladással körülmények között 14-*O*-MeM6SU-al (vagy ahhoz hasonló, KIR-be limitáltan penetráló, nagy hatékonyságú opioid származékokkal), akár szisztémás adagolás után is. A szisztémás alkalmazással elkerülhetők lehetnek a lokális injektálás során kialakuló helyi fertőzések, fizikai károsodások. A megfelelő dózistitrálás azonban alapvető fontosságú.

Neuropátiás körülmények között a KIR szerepe elengedhetetlennek tűnik.

4. A gerincvelő mintákon végzett **G-protein aktivitási vizsgálatok** a morfin hatásának szignifikáns csökkenését igazolták, míg a 14-*O*-MeM6SU hatékonysága nem változott. Ez az új vegyület további előnyét mutathatja, hiszen a gerincvelő kulcsfontosságú a fájdalom percepciójában.

Az előrehaladott diabeteses neuropátiában (klinikai gyakorlatban is) megfigyelt opioid hatékonyságcsökkenés kiküszöbölhető lehet olyan nagy hatékonyságú (efficacy) származékok alkalmazásával, mint a 14-*O*-MeM6SU. A 14-*O*-MeM6SU, szemben a parciális agonista morfinnal, a csökkent receptorszám mellett is képes megfelelő hatás elérésére.

5. A 14-*O*-MeM6SU **mellékhatás-profilja** kedvezőnek bizonyult a szedatív- és analgetikus tolerancia indukáló hatások szempontjából.

Különböző fájdalomtípusok esetén esszenciális a megfelelő opioid, valamint kezelési protokoll választása, hiszen a különböző származékok hatékonysága nem csak azok fizikai-kémiai tulajdonságaitól, hanem a fájdalom típusától is nagyban függ.

Eredményeink igazolják, hogy a 14-*O*-MeM6SU, valamint hasonló származékok, nagy klinikai jelentőséggel bírhatnak.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. Tézisekhez kapcsolódó publikációk

1. Kiraly, K., Caputi, F., Hanuska, A., Kató, E., **Balogh, M.**, Köles, L., Palmisano, M., Riba, P., Hosztafi, S., Romualdi, P., Candeletti, S., Ferdinandy, P., Fürst, S., Al-Khrasani, M., (2015). A new potent analgesic agent with reduced liability to produce morphine tolerance. *Brain Res. Bull.* 117, 32–38. doi:10.1016/j.brainresbull.2015.07.005 (IF: 2.572)
2. Lacko, E., Riba, P., Giricz, Z., Varadi, A., Cornic, L., **Balogh, M.**, Kiraly, K., Csekő, K., Mousa, S.A., Hosztafi, S., Schäfer, M., Zadori, Z.S., Helyes, Z., Ferdinandy, P., Fürst, S., Al-Khrasani, M., (2016). New Morphine Analogs Produce Peripheral Antinociception within a Certain Dose Range of Their Systemic Administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 359, 171–181. doi:10.1124/jpet.116.233551 (IF: 3.867)
3. **Balogh, M.**, Zoltán, Zádori S., Lázár, B., Karádi, D., László, S., Shaaban, Mousa, A., Hosztafi, S., Zádor, F., Riba, P., Schäfer, M., Fürst, S., Al-Khrasani, M., (2018). The Peripheral Versus Central Antinociception of a Novel Opioid Agonist: Acute Inflammatory Pain in Rats. *Neurochem. Res.* 0. doi:10.1007/s11064-018-2542-7 (IF: 2.581)

6.2. Tézisekhez nem kapcsolódó publikációk

1. Zádor, F., **Balogh, M.**, Váradi, A., Zádori, Z.S., Király, K., Szűcs, E., Varga, B., Lázár, B., Hosztafi, S., Riba, P., Benyhe, S., Fürst, S., Al-Khrasani, M., (2017). 14-O-Methylmorphine: A Novel Selective Mu-Opioid Receptor

- Agonist with High Efficacy and Affinity. *Eur. J. Pharmacol.* 814, 264–273. doi:10.1016/j.ejphar.2017.08.034 (IF: 2.896)
2. Végh, D., Somogyi, A., Bányai, D., Lakatos, M., **Balogh, M.**, Al-Khrasani, M., Fürst, S., Vizi, E.S., Hermann, P., (2017). Effects of articaine on [3H]noradrenaline release from cortical and spinal cord slices prepared from normal and streptozotocin-induced diabetic rats and compared to lidocaine. *Brain Res. Bull.* 135, 157–162. doi:10.1016/j.brainresbull.2017.10.011 (IF: 3.033)
 3. Fehér, Á., Tóth, V.E., Al-Khrasani, M., **Balogh, M.**, Lázár, B., Helyes, Z., Gyires, K., Zádori, Z.S., (2017). Analysing the effect of I1 imidazoline receptor ligands on DSS-induced acute colitis in mice. *Inflammopharmacology* 25, 107–118. doi:10.1007/s10787-016-0299-7 (IF: 2.59)
 4. Erdei, A.I., Borbély, A., Magyar, A., Taricska, N., Perczel, A., Zsíros, O., Garab, G., Szűcs, E., Ötvös, F., Zádor, F., **Balogh, M.**, Al-Khrasani, M., Benyhe, S., (2018). Biochemical and pharmacological characterization of three opioid-nociceptin hybrid peptide ligands reveals substantially differing modes of their actions. *Peptides* 99, 205–216. doi:10.1016/j.peptides.2017.10.005 (IF: 2.778)
 5. Zádor, F., Király, K., Váradi, A., **Balogh, M.**, Fehér, Á., Kocsis, D., Erdei, A.I., Lackó, E., Zádori, Z.S., Hosztafi, S., Noszál, B., Riba, P., Benyhe, S., Fürst, S., Al-Khrasani, M., (2017). New opioid receptor antagonist: Naltrexone-14-O-sulfate synthesis and pharmacology. *Eur. J. Pharmacol.* 809, 111–121. doi:10.1016/j.ejphar.2017.05.024 (IF: 2.896)
 6. **Balogh, M.**, Varga, B. K., Karádi, D. Á., Riba, P., Puskár, Z., Kozsurek, Al-Khrasani, M Király, K. (2019). Similarity and dissimilarity in antinociceptive

effects of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors, Diprotin A and vildagliptin in rat inflammatory pain models following spinal administration. *Brain Res. Bull.*, 147, 78-85. (IF: 3.44)

7. Lázár, B., Brenner, G. B., Makkos, A., **Balogh, M.**, László, S. B., Al-Khrasani, M., , László, T., Tiszlavicz L., Bihari, Z., Giricz, Z., Szabó, D., Helyes, Z., Ferdinandy, P., Gyires, K., Zádori, Z. S. (2019). Lack of Small Intestinal Dysbiosis Following Long-Term Selective Inhibition of Cyclooxygenase-2 by Rofecoxib in the Rat. *Cells*, 8(3), 251. (IF: 4.829)
8. **Balogh, M.**, Zádor, F., Zádori, Z. S., Mohammed, S., Király, K., Mohammadzadeh, A., Riba, P., Benyhe, S., Gyires, K., Schäfer, M., Fürst, S., Al-Khrasani, M. (2019). Efficacy-based perspective to overcome reduced opioid analgesia of advanced painful diabetic neuropathy in rats. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 347. (IF: 3.831)