

## ZÁRÓJELENTÉS

### KÖRNYEZETSZENNYEZŐ ANYAGOK HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA ELEMI- ÉS KOMPLEX IDEGI FOLYAMATOKRA

Különböző környezeti szennyezéseket követően esetleg idegrendszeri működésbeli változások is megfigyelhetők. Egyszeri nagyobb dózisu, vagy hosszabban tartó kisebb mennyiségű növényvédőszer testbe való bejutása a morfológiailag kimutatható elváltozások előtt is már működésbeli változásokat okozhat, aminek hosszan tartó következményei lehetnek. Pályázati munkánk során két különböző, jelenleg Magyarországon forgalomban lévő növényvédőszer idegrendszeri aktivitást befolyásoló hatását elemeztük. Az ilyen jellegű vizsgálatokat azért gondoljuk fontosnak, mert jelenleg a szerek forgalomba hozatala előtt a toxikológiai, teratológiai vizsgálatok mellett nem feltétel az idegrendszeri hatások részletes elemzése. Emlős vagy emberi szervezetbe vagy esetleg más, nem célfajként szolgáló szervezetbe bejutva azonban, és ott kisebb-nagyobb mértékben felhalmozódva jelentős hatást fejthetnek ki. Ez fokozottan lehet érvényes bizonyos rovarölőszerekre, melyek gyakran különböző, a magasabbrendű állatokban is hasonlóan működő idegi transzmitter-rendszerek befolyásolásán keresztül hatnak. A vizsgált vegyületek közül csak szórvány adatokat találtunk a pontos idegrendszeri hatást illetően.

Az elmúlt 4 éves periódusban két rovarölőszer emlős és gerinctelen idegrendszeren kifejtett hatását tanulmányoztuk. Az egyik a nikotinos acetilkolin receptorokon (nAChR) gátló hatással rendelkező nereistoxin analóg bensultap, a másik pedig az ionotróp GABA-receptor antagonistá hatású fipronil volt. Bár a növényvédőszer forgalombahozatala előtti tesztelés során jelentős emlős toxicitás nem volt kimutatható egyik szer vonatkozásában sem, korábbi vizsgálatok alapján feltételeztük, hogy a szerek, bejutva a központi idegrendszerbe, kötődhetnek az itt található nACh és GABA receptorokhoz, amelyek az emlősök és a rovarok esetében jelentős szerkezeti rokonságot mutatnak.

*Az eredeti pályázat költségvetése jelentősen csökkent mind az ÁFA emelés, mind pedig elvonások formájában, de a munkatervben feltüntetett fipronil és bensultap vizsgálatok teljes mértékben, a munkatervnek megfelelően teljesültek.*

#### Jelen vizsgálataink során:

- A. Baleseti hatást modelleztünk, amikor is egyszeri, nagydózisú szer került a szervezetbe. Túlélő agyszeleteken végeztünk elektrofiziológiai méréseket, az alvás ébrenléti ciklus követéséhez krónikus elektrofiziológiai regisztrálást alkalmaztunk és viselkedés változást is elemeztünk a kezelt állatokon.
- B. Az idegszövetre kifejtett közvetlen hatást in vitro túlélő agyszeleteken tanulmányoztuk közvetlenül a perfúziós oldatba juttatva a vizsgálandó anyagokat. ~~A baleseti hatás modellezésekor túlélő agyszeleteken végzett elektrofiziológiai méréseket, az alvás ébrenléti ciklus követéséhez krónikus elektrofiziológiai regisztrálást és viselkedésvizsgálatot is végeztünk a kezelt állatokon.~~

- C. Krónikus-, alacsony dózisban történő kezelések hatását tanulmányoztuk az agykérgi alap aktivitásra és a 4-aminopiridinnel kiváltott epileptiform tevékenységre, *in vivo* állatkísérletekben felnőtt patkányokon.
- D. A toxikus anyagok hatására létrejövő membrán-szintű változások ~~kutatása-vizsgálata~~ során ~~vizsgáltuk-elemeztük~~ azok membránhatását a posztszinaptikus sejteken, valamint légzési neuronhálózatok elemeinek működésére kifejtett hatásukat.

## AZ ALKALMAZOTT MÓDSZEREK RÖVID ÁTTEKINTÉSE

A túlélő agyszelet vizsgálatokhoz a kísérlet napján az állatokat elaltattuk, az agyat gyorsan kiemeltük, és 400  $\mu\text{m}$  vastag koronális szeleteket készítettünk a szomatoszenzoros kéreg területéről. Interface típusú perfúziós vizsgálókamrában, extracelluláris mező-potenciál mérésekkel elemeztük az ingerelhetőségben, a szinaptikus hatékonyság befolyásolhatóságában ill. az epileptikus aktivitásra való hajlamban bekövetkezett változásokat. A mérőelektródokat a III. kérgi réteg alsó részébe, az ingerlő elektródot a corpus callosum és a szürkeállomány határára pozicionáltuk. Mértük a különböző követési távolságú páros ingerlések hatását, az LTP indukálhatóságát és a 4-aminopiridinnel (4-AP) kiváltható görcsaktivitás kialakulásának esetleges változását.

Az alvás-ébrenléti ciklust az agy és az izmok elektromos aktivitásának követésével rekonstruáltuk (krónikus EEG- és EMG-méréssel). Az EEG-méréshez mindkét oldali frontális és parietális agykéregterület fölé csavarelektrodokat ültettünk, majd fogászati cementtel fixáltuk azokat. Az EMG-t egy pár teflonnal bevont rozsdamentes acél elektróda regisztrálta a nyakizomból. 3 napos kontroll EEG-szakasz regisztrálása után történt a *Bensultappal* való kezelés, ami után 7 napig folyamatosan rögzítettük az adatokat. A nyers adatból gyors Fourier-transzformáció segítségével teljesítményspektrum analízis készült. A delta teljesítmény alapján megbízhatóan lehet következtetni az állat ébrenléti fázisára.

A viselkedésvizsgálat egy 45X45X45 cm-es porondban (open-field kamra) történt, melynek alja 5X5 cm-es négyzetekre volt felosztva. Az állatokat mindig ugyanolyan napszakban és pozícióban helyeztük a kamrába, majd videokamerával három perces felvételt készítettünk a mozgásukról. A felvételek kiértékelésekor a visszaneézett film alapján többféle viselkedésmintázatot különítettünk el, és ezek arányát, sorrendiségét vizsgáltuk.

A posztszinaptikus membránhatások vizsgálataihoz acetil-kolin (Ach) aktivált áramok alakulását követtük nyomon Ach érzékeny neuronokon, *Helix pomatia* és *Lymnaea stagnalis* idegsejteken, két mikroelektrodás feszültség fixálás módszerével. A fipronil hatását a *Lymnaea* légzési hálózatának két elemén, az RPeD1, valamint a HIJ sejteken vizsgáltuk. A sejtekből szimultán regisztráltunk intracelluláris elvezetéssel. A két sejtcsoporton az akciós potenciálok időbeli mintázatának változását vizsgáltuk.

Görccstevékenység vizsgálata: ~~A kezelés során négy héten keresztül, összesen kilenc alkalommal, a patkányokat (n = 12) intraperitonálisan oltottuk 0.2 mg/ml koncentrációjú Bancollal. A krónikus kezeléshez az akut kezelés során alkalmazott dózis negyedét (10-25mg/kg) alkalmaztuk egy egy injektálás alkalmával. A kontroll állatok (n = 6) megfelelő térfogatú fiziológiás sóoldatot kaptak. Az epileptiform tevékenység kvantitatív elemzéséhez a 4-Aminopyridin (4-AP) epilepszia modellt használtuk. In vivo 3 féle kísérleti paradigmát alkalmaztunk:~~

1. Krónikus-, alacsony dózisban történő előkezelés (4 hét) valamely vizsgált anyaggal és ezt követő akut kísérlet 4AP epilepszia modellen
2. Akut előkezelés nagy dózissal 30 perccel az 4AP epilepszia görccstevékenység indukálása előtt, majd elektrofiziológiai mérések

3. Akut közben kezelés a már aktív epilepszia fókuszhelyén és a kezelés előtti és kezelés utáni görcstevékenység összehasonlítása.

## EREDMÉNYEK

### IDEGRENSZERI VIZSGÁLATOK

#### CNSGERINCES KÖZPONTI IDEGRENSZERI HATÁS

*In vivo* kezeléskor ~~(A)~~a bensultap hatására átmenetileg csökkent az idegsejtek aktiválhatósága az agyszeleteken végzett tesztek szerint. A kezelést követő napon, 50 ms-os követési idő alkalmazásakor a páros inger-impulzusok által kiváltott válaszok esetében jelentősen csökken a második ingerre kiváltott válasz amplitúdója. Az LTP indukálhatósága is csökkent, kisebb mező-potenciál növekedést tapasztaltunk a tetanizáló ingersorozatot követően. 4-AP alkalmazásakor a kialakuló görcsaktivitás gyengébb. A hatás átmenetinek bizonyult, a kezelést követő 2.második napon már kisebb eltérést tapasztaltunk, a hetedik napon pedig gyakorlatilag a kontroll értékeknek megfelelő eredményeket kaptuk. A fipronil ezzel ellentétben átmenetileg növelte az ingerelhetőséget, a kezelést követő napokon az LTP indukálhatósága magasabb volt, a páros ingerlések esetében 50 ms késleltetésnél facilitáció volt kimutatható. A szer növelte a 4-AP-vel indukálható görcskészséget is. A hatás azonban itt is átmenetinek bizonyult, a kezelést követő 2. napon már alig tapasztaltunk a kontrolltól való eltérést.

A rovarölőszerek egyike sem változtatta meg jelentősen az alvással töltött idő mennyiségét, viszont az egyes alvásfázisok arányát igen. A Bensultap átmenetileg lecsökkentette a mélyalvás arányát, míg a fipronil megnövelte. A hatás mindkét esetben a kezelés utáni első napon volt a legerősebb és teljesen lecsengett a 7. napig.

A kezelés az állatok viselkedési mintázatára is hatással volt. Mindkét szer átmenetileg megnövelte a mozgás/nyugalom arányt, az állatok többet ágaskodtak, szimatoltak.

Az *in vitro* ~~kezeléssel (B)~~ végzett vizsgálatok során, amikor a szereket közvetlenül a perfúziós oldatba adagoltuk, hasonló eredményeket kaptunk. A Bensultap átmenetileg növelte, majd csökkentette az agyszeletek ingerlékenységét, az LTP kialakíthatóságát gátolta. A fipronil ellenben jelentősen megnövelte az ingerlékenységet és az LTP-kialakítás hatékonyságát is fokozta. A páros ingerléseknél nem okozott változást egyik szer alkalmazása sem.

#### GERINCTELEN KÖZPONTI IDEGRENSZERI HATÁS CNS

Az acetilkolint gyors perfúzióval, 10 $\mu$ M koncentrációban *Helix pomatia* azonosított neuronokra (RPa2, RPa1, RPa5, V1) adva, -75 mV holding potenciálon, gyorsan aktiválódó, majd deszenzitizálódó, befelé irányuló áramot kaptunk. A fürdő-folyadékba adott Bensultap hatására az Ach kiváltott áram ~~amplitudója-amplitúdója~~ lecsökkent. A gátlás mértéke a kontroll körülményekhez képest, a bensultap koncentrációjának növelésével nőtt, 8,5 ng/ml koncentrációjú Bensultap oldat 25,5 %--al, míg 25 ng/ml bensultap 53,8 %--al csökkentette az áram ~~amplitudóját-amplitúdóját~~, 15 perccel az oldat perfúzióba adása után. A Bensultap hatására a kiváltott áram ~~amplitudója-amplitúdója~~ lecsökkent, a bensultapot tartalmazó oldat adásának idejétől függően. A gátlás mértéke a kontroll körülményekhez képest az eltelt idő függvényében nőtt, a legkisebb hatást 3 perc bensultap előkezeléskor regisztráltuk. A gátlás mértéke a kontroll körülményekhez képest a holding potenciál változásával nem változott szignifikánsan. A bensultap hatása az esetek ~~többségében—többségében~~ a magasabb

koncentrációk esetében irreverzibilisnek bizonyult 5-10 percnél hosszabb idejű applikációk estében. *Helix* sejtekből (RPa2, RPa1, RPa5, V1) szimultán regisztráltunk intracelluláris elvezetéssel. Ezen a sejtcsoporton vizsgáltuk az akciós potenciálok időbeli mintázatának változását a bensultap koncentrációjának függvényében, a kontroll körülmények között kapott mintázatokkal azt összevetve. A fenti neuronokon acetilkolin hatására elsősorban  $\text{Na}^+$ -függő csatornák nyílnak meg. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a bensultap koncentráció függő módon befolyásolta az interspike-intervallumokat. A kontroll időkhöz képest koncentráció függően megváltoztatva azt: Az 1 ng/ml koncentrációjú bensultap  $0,82 \pm 2,9\%$ -ra csökkentette míg a maximális 8,5 ng/ml koncentrációjú bensultap oldat pedig  $1,43 \pm 5,1\%$ -ra növelte az interspike intervallumokat. A bensultap hatása az esetek egy részében irreverzibilisnek bizonyult a magasabb koncentrációk (5-8,5 ng/ml) esetében. A bensultap a vizsgált koncentráció tartományokban semmilyen hatást nem váltott ki az *Lymnaea* RPaD2 sejten. A fipronil gerinctelenek idegrendszerében történő hatásának vizsgálata során *Lymnaea* légzési hálózatának két eleméből, az RPeD1, valamint a HIJ sejtekből szimultán regisztráltunk intracelluláris elvezetéssel. A két sejtcsoporton vizsgáltuk az akciós potenciálok időbeli mintázatának változását a fipronil koncentrációjának függvényében, a kontroll körülmények között kapott mintázatokkal összevetve azt. Az RPeD1 neuronokon elsősorban  $\text{Cl}^-$ -függő csatornák nyílnak meg GABA hatására. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a fipronil koncentráció függő módon befolyásolta az interspike-intervallumokat. A kontroll időkhöz képest minden esetben megnövelve azt: 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  fipronil  $1,124 \pm 3,9\%$ ; 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$   $116,8 \pm 4,4\%$ -al; 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  pedig  $123,0 \pm 5,1\%$ -al. Ugyanakkor a HIJ sejtek esetében csak sokkal magasabb fipronil koncentrációk esetében volt tapasztalható az interspike intervallumok növekedése, sőt alacsonyabb koncentrációk (1-2-5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) látható depolarizációs hatás nélkül is az interspike-intervallumok csökkenését okozták. A fipronil hatása az esetek többségében csak a nagyon magas koncentrációknál bizonyult irreverzibilisnek. A fipronil a vizsgált koncentráció-tartományokban semmilyen hatást nem váltott ki az RPaD2 sejten önmagában.

## **TOXIKUS ANYAGOK HATÁSA A GÖRCSTEVÉKENYSÉGRE -KIFEJTETT HATÁSOK**

### **KIALAKULÁSÁRA**

#### **Bensultap**

Bensultap fiziológias állapotból kiindulva csökkenti az epileptogenitást (akut előkezelt csoport), míg azon esetben, ha már kialakult a rohamtevékenység (akut közbenkezelt csoport) vagy a Bensultap tartós idejű jelenléte (krónikus előkezelt csoport) prokonvulzív hatást fejt ki.

A kísérleteink során észlelt jelenségeknek a háttérben feltehetőleg a Bensultap aktív komponensének, azaz a Bensultapnak az acetilkolin receptorok működésére gyakorolt hatása húzódik, ~~valamint~~ feltételezhető, hogy a ~~Baneol~~Bensultap, mint neris toxin (NTX) analóg, nagy affinitással kötődik a nikotinos acetilkolin receptorokhoz. A muszkarin receptorok iránti potenciális affinitásról az irodalom nem tesz említést.

A koncentráció nagyságára vonatkozó irodalmi értékek egyezést mutatnak a mi kísérleti eredményeinkkel. Az akut előkezelés során alkalmazott magas Bensultap koncentráció valóban gátolta a görcstevékenység kifejlődését, illetve a neuronhálózat

ingerelhetőségét, mivel feltehetőleg hatott a nikotinos receptorokon. A hatóanyag tartós, alacsony koncentrációban együttthatva az acetilkolinnal, potencírozó hatást mutatott a nikotinos ACh receptorokon, ezzel magyarázható a neuronok hiperexcitábilis állapota és epileptikus tevékenységre való hajlama. Mivel nem kizárt a muszkarinos receptorokon történő kötődése sem, agonistaként szintén indukálhat epilepsziás rohamokat, amit az  $m_1$ ACh típusú receptorok esetében igazoltak. Feltételezhető, hogy e kémiai szer az idegsejt hálózat funkcionális tulajdonságait, illetve a patkány neocortexben zajló neurotranszmisszió folyamatát megváltoztatja.

Mivel a Bensultap emlős idegrendszerre gyakorolt hatásának tanulmányozása bevezető jellegű, valamint a nereistoxinnal analóg inszekticidek hatásmechanizmusa kevésbé feltárt és az erre vonatkozó irodalmi leírások is szűkösek, messzemenő következtetéseket nem lehet levonni. Nem szabad figyelmen kívül hagyni azt sem, hogy egészséges vagy pedig eleve fokozott görcshajlammal rendelkező szervezetet teszünk-e ki akut vagy krónikus kezelésnek. Ezen túl a Bensultap formázó anyagokat is tartalmaz, ezért elképzelhető, hogy nem feltétlenül csak az aktív komponens tehető felelőssé a szer neurotoxikus hatásaiért.

### **Fipronil**

Kísérleti adataink azt mutatják, hogy a fipronil serkenti az epileptiform tevékenység indukcióját, valamint fokozza a már kialakult görcstevékenység fenntartását és terjedését az emlős agykéregben. A már görcstevékenységet mutató idegrendszer fokozottan érzékeny a fipronil kezelésre. Fipronil előkezelés úgy tűnik, erősíti a rohamok indukciójában résztvevő folyamatokat, azonban az iktogenezist nem támogatja. Ezzel szemben a fipronil erősen ~~pro~~konvulzívnek bizonyul, a már epileptikus tevékenységet mutató idegrendszerre. Az egyes rohamok hosszának nagy mértékű növekedésével az agykérgi szinkronizáció is erőteljesen fokozódott, ami a különböző görcspotenciálok amplitúdójának szignifikáns növekedésében nyilvánult meg.

A fipronil ~~pro~~konvulzív(?) hatása az irodalmi adatok ismeretében feltehetőleg a GABA<sub>A</sub> receptorokon érvényesülő gátló hatásán keresztül érvényesül.

### **Rotenon**

Vizsgálataink során mind az akut, mind a krónikus kísérleteknél azt tapasztaltuk, hogy a Rotenon-előkezelés az egészséges idegrendszer görcskészségét csökkentette. Ez a mérsékelt antikongulzív hatás a Rotenon azon hatásával magyarázható, hogy egy még nem feltárt mechanizmussal nyitja az *ATP-szenzitív K<sup>+</sup>-csatornákat* (K<sub>ATP</sub>). A kialakult hiperpolarizáció feltehetőleg stabilizálja az idegsejtek membránját, csökkenti az ingerlékenységet és az excitációs folyamatokat. Ez a hatás visszazoríthatja a rohamok indukciós, valamint a görcstevékenység fenntartási mechanizmusait is, erre vezethető vissza a lecsökkent rohamszám és a mérsékelt össziktális tevékenység is.

Az a tény, hogy nem volt megfigyelhető nyilvánvaló különbség az akut és krónikus előkezelte állatok epilepsziás tevékenységében arra utal, hogy nem történt jelentős sejtpusztulás az epilepsziával érintett agyi területeken a krónikus Rotenon-előkezelés következményeként.

Az egészséges, nem epilepsziás állapotokon végzett Rotenon-előkezelésekhez képest meglepően ellentétes eredményeket kaptunk az akut közbenkezelte csoportnál, ahol a Rotenon a rohamtevékenységet folytató idegrendszeren, egy masszív prokonvulzív hatást fejtett ki.

A már kialakult epilepsziás fókuszban más mechanizmusok lehetnek felelősek a Rotenon prokonvulzív hatásának kifejlődéséért. Feltételezzük, hogy a rohamtevékenység során megváltozott sejt- és hálózat szintű kapcsolatok és extracelluláris körülmények között, a

Rotenon indukálta késői depolarizáló hatásnak lehet szerepe. A Rotenon fő patogenetikai tulajdonsága a mitokondriális elektrontranszportlánc komplex I-nek funkcionális károsítása, valamint az, hogy Rotenon ATP hiányt indukál, bekötődve a komplex I ND1 alegységéhez, megszakítja az elektron transzportlánc elektron kaszkádját. Az irodalmi adatok ismeretében feltételezzük, hogy a Rotenon kezelés következtében kialakult nem-szelektív sejtpusztulás lehet a prokunjulzív hatás hátterében.

A rotenon 8,5-30 ng/ml koncentráció tartományban nem bizonyult hatásosnak az ACh kiváltotta áramok estében gerinctelen óriás-sejteken.

## ÖSSZEGZÉS

Jelen vizsgálataink célja az volt, hogy meghatározzuk e két hatóanyag emlős idegrendszerben kifejtett hatását, elemezzük ennek időbeli változását. Többszintű idegrendszeri vizsgálatsorozatban elemeztük az egyszeri, nagy dózisban, intragasztrikusan alkalmazott rovarölőszer idegi aktivitásra gyakorolt hatását, valamint a közvetlen idegsejtekre kifejtett hatást *in vitro* rendszerben. Míg a bensultap időlegesen csökkentette az alap ingerelhetőséget, a fipronil épp az ellenkező hatást váltotta ki. Az alvás mélysége és a viselkedésmintázat is megváltozott a kezelést követő napokban. Az egyszeri nagy dózisú alkalmazás a vizsgált anyagok tehát okoztak idegi működésbeli változásokat, de a hatás viszonylag gyengének és átmenetinek bizonyult. Eredményeink alapján azt mondhatjuk, hogy bár egyik szer sem okoz drasztikus változásokat az emlős központi idegi aktivitásban, ~~de~~ a Bensultap hatására átmenetileg csökken, a fipronil hatására pedig nő az idegsejtek aktiválhatósága. A bensultap a puhatestű ~~Ach-ACh~~ rendszer esetében nemcsak sejt~~függő~~-, hanem ~~koncentráció-koncentráció~~-függő hatások ~~-kiváltására~~ is képes, amely az alacsonyabb koncentráció esetében azzal magyarázható, hogy a bensultap nem ACh antagonistá, hanem Ach-agonistaként hat, így befolyásolva a szinaptikus kapcsolatokat. Az eredmények fipronil esetében azt jelzik, hogy a fipronil a puhatestű GABA rendszer esetében sejt~~függő~~ hatások kiváltására képes, amelyek módosítják a hálózat elemeinek szinaptikus kapcsolatait. Az ilyen jellegű eredményeknek az esetleges baleseti mérgezések terápiájának kialakításában tulajdonítunk jelentőséget. Kísérleteink alátámasztják azt az aggodalmat miszerint, elérkezett az idő, hogy a nem várt másodlagos környezeti hatások jelentkezésére tekintettel, a növénytermesztésben, az állattartó gazdaságokban, a háztartásokban használt vegyi anyagok, mind felhasználásuk módjában, mind természetük tekintetében forradalmi változáson menjenek keresztül. Ennek hiányában ~~vagy~~ néhány évtizeden belül drámai módon megtöbbszörözö~~het~~nek az ideg-, immun- és endokrin rendszert érintő betegségek.

## Publikációk

Az OTKA szám feltüntetésével megjelent közlemények:

1. V. Szegedi, G. Bárdos, L. Détári, A. Tóth, I. Banczerowski-Pelyhe, I. Világi (2005) Transient alterations in neuronal and behavioral activity following bensultap and fipronil treatments of rats, *Toxicology*, **214**(1-2): 67-76 **IF: 2,691**
2. Molnár G., Salánki J. Kiss T. (2004) Cadmium inhibits GABA activated ion currents by increasing intracellular calcium level in snail neurons, *Brain Research*, 1008(2) 205-11, **IF: 2,389**

3. Z. Gajda, E. Gyengési, E. Hermes, K. Said Ali, and M. Sente (2003): Involvement of gap junctions in the manifestation and control of the duration of seizures in rats in vivo, *Epilepsia*: 1596-1600, **IF: 3,549**

Előkészületben:

Győri J., P. Varró, E Zielinska, I. Banczerowski-Pelyhe, I. Világi (2006) Bensultap inhibits the efficacy of synaptic transmission both in molluscan and mammalian central nervous system. *Toxicol Sci.* (submitted for publ.), **IF: 3,39**

Varró P., J. Győri, I. Világi (2006) Effect of fipronil on synaptic transmission in molluscan and mammalian central nervous system. *Toxicol. Lett.* (submitted for publ.), **IF: 2,57**

Konferenciakivonatok (kiemelve azok, amelyek anyagából még nem jelent meg publikáció valamely folyóiratban) :

1. M. Tóth, Zs. Paróczy, M. Sente, Neurotoxic effects of the insecticide bensultap (bensultap) on 4-aminopyridine induced cortical epileptiform activity, *Toxicology Letters*, 15-18, S153, 2002.
2. G. Molnár, J. Győri, J. Salánki: Effect of chronic treatment by toxic agents on transmitter activated ion currents of snail neuron, *Eur J Neurosci* 2002, Suppl., 241
3. Szegedi V., Dóczy J. Bárdos Gy., Détári L., Világi I: Study on the effect of bensultap on nerve activity in three different in vivo and in vitro animal models *Toxicology Letters* (2002) 135, Suppl.1: 172.
4. Szegedi V., J. Dóczy, G. Bárdos, L. Détári, I. Világi (2003) Complex study of a widely used pesticide (Bensultap). *Clinical Neuroscience Suppl.* 56 (Suppl. 2): 85
5. **Judit Ressinka and Magdolna Sente, Effects of fipronil (insecticide) on the seizure susceptibility of the mammalian nervous system. *Annual Meeting of Hungarian Society of Neuroscience, 2003***
6. Tóth Marietta, Paróczy Zsuzsanna, Sente Magdolna, Neurotoxic effects of the insecticide Bensultap (Bensultap) on 4-Aminopyridine-induced cortical epileptiform activity. *Annual Meeting of Hungarian Society of Neuroscience, 2003.*
7. Győri, J., Sente, M. and Világi, I. Effect of Bensultap on cholinergic neurotransmission. *FENS, Program*, p.78. 2004.
8. **Judit Ressinka, János Győri, Magdolna Sente, Effects of rotenone on epileptogenicity of mammalian neocortex in vivo. *Clinical Neuroscience*, 57. p. 57. 2004.**



9. Varró P., Világi I., Győri J. (2005) Effects of insecticides on neuronal activity. *Clinical Neuroscience* 58 (Suppl. 1) p.: 103

**10. Banczerowski-Pelyhe, P. Varró, I. Világi: Biomonitoring of potential neurotoxic effects of agrochemicals and natural toxins in food chain. A new in vitro approach in risk assessment (2006) *Alps-Adria Scientific Workshop, Opatija***

**A munkákból két tudományos diákköri illetve szakdolgozat is született:**

Varró P. Rovarölőszeres idegrendszeri hatásának vizsgálata *in vitro* rendszerekben (2005)  
Szakdolgozat

Varró P. Rovarölőszeres idegrendszeri hatásának vizsgálata. (2004) *TDK dolgozat*, ELTE Kari  
II. helyezés

Szegedi V. A bensultap és a tiofanát-metil hatása három különböző idegrendszeri modellen  
(2003) szakdolgozat

Szegedi V. A bensultap gátló hatásának elemzése három különböző idegrendszeri modellen  
(2003) *TDK dolgozat*, OTDK különdíj