

Élvezeti szerekhez történő hozzászokás *in vivo* és *in vitro* vizsgálata

A neurotrofinok (pl. nerve growth factor (NGF) brain-derived neurotrophic factor [BDNF], neurotrofin-3 [NT-3], neurotrofin-4 [NT-4]) olyan fehérjék, amelyek fontos szerepet játszanak a neuronok túlélésében és fejlődésében az ontogenezis során. A protein család legismertebb tagja az NGF, amely mind a központi- mind pedig a perifériás idegrendszerben biztosítja a neuronok túlélését. A neuronok differenciálódásának befejeztével ezek a proteinek továbbra is jelen vannak a központi idegrendszerben és az idegrendszeri plaszticitás kialakulásában vesznek részt. Az idegi regenerációt előidéző hatásuk miatt fontos szerepük van az adaptációban, az élvezeti szerekhez történő hozzászokásban és a neurodegeneratív betegségek kialakulásában.

A neurotrofinokról korábban kimutattuk, hogy szerepük van az alkohol tolerancia kialakulásában, tehát további vizsgálatuktól az várható, hogy segítenek megérteni az alkoholhoz (1-2) és a kábítószerhez történő hosszú távú adaptációs változásokat a központi idegrendszerben. A neurotrofinok szerepe élettani körülmények között a plaszticitás kialakulásával hozható kapcsolatba; kórosan pedig a kognitív funkciók romlásával és a degeneratív változások létrejöttével.

Ezen megfontolások alapján vizsgáltuk a BDNF hatását a morfin tolerancia és függőség befolyásolására. A kapott eredmények az alábbiakban foglalhatók össze: A BDNF-nek önmagában enyhe fájdalomcsillapító hatása van és ez a fájdalomcsillapító hatás potenciózódik, ha morfinnal együtt adjuk. Közismert, hogy ismételt morfin adás hatására tolerancia alakul ki. Ismételt morfin adáskor tolerancia alakul ki a morfin fájdalomcsillapító hatásával szemben, a BDNF kezelés hatására a tolerancia foka növekszik (azaz a fájdalomcsillapító hatás foka alacsonyabb lesz). Azt eldöntendő, hogy a fenti hatás nem farmakokinetikai jellegű; a morfin adása előtt BDNF előkezelést végeztünk 3-7 napig; majd a morfin adás után a BDNF-kezelt állatokban ugyancsak a tolerancia kialakulásának fokozódását tapasztaltuk. Nemcsak a tolerancia kialakulását, hanem a morfin tolerancia fennmaradását is megvizsgáltuk. Kimutattuk, hogy a kontroll állatokban a tolerancia hamar megszűnik, míg BDNF kezelés azt fenntartja. A tolerancia jelenségének vizsgálata után a függőség kialakulását tanulmányoztuk. A morfin függőséget sc. morfin tablettá implantálásával hoztuk létre, majd 4 nap múlva naloxonnal elvonási tüneteket idéztünk elő. A megvonási tüneteket a BDNF azonban – ellentétben a toleranciára kifejtett hatásával - csak minimálisan befolyásolta (3).

Közismert, hogy a központi idegrendszerben jelen lévő neuropeptidok interakcióba lépnek egymással és megváltoztatják az akut és krónikus opiát adás után kifejlődő magatartási változásokat, mint az opiát analgéziát, a hozzászokást és a megvonási jelenségeket. Ezért a vizsgálataink további aspektusát a központi idegrendszeri neuropeptidok hatásmechanizmusának tanulmányozása jelentette az élvezeti szerekhez történő hozzászokás különböző fázisaiban. Mivel az opiát addikció és a vele kapcsolatos jelenségek neurobiológiai háttere nem tisztázott, a neuropeptid-opiát interakciók vizsgálata közelebb vihet az élvezeti szerekhez való hozzászokásban szerepet játszó folyamatok jobb megismeréséhez és az esetleges terápiájához.

Korábbi eredményeink szerint a vazóaktív intestinalis polipeptid (VIP) csökkenti a morfin akut analgéziás hatását, valamint a krónikus morfin-tolerancia mértékét (fájdalomküszöb-vizsgálatok). A pituiter adenil-cikláz-aktiváló polipeptid (PACAP) és a VIP szerkezetbeli és hatásbeli hasonlóságai alapján közös neuropeptid családba tartoznak. Mivel közös és

különböző receptorokkal is rendelkeznek, amelyek biológiai vagy farmakológiai hatásukat közvetíthetik, kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy a VIP-pel rokon PACAP képes-e befolyásolni olyan akut és krónikus morfin hatásokat, amelyek VIP-pel módosíthatók. Eredményeink szerint a PACAP a VIP-hez hasonlóan csökkenti a morfin akut analgézias hatását, de azzal ellentétesen hat a krónikus morfin toleranciára. A foszfodiészteráz-gátló teofillinnel végzett kísérleteink szerint az intracelluláris cAMP eliminációjának gátlása fokozta ugyan a PACAP megfigyelt hatását az akut morfin analgéziára, de nem befolyásolta a PACAP hatásait a krónikus kísérletekben. Eredményeink olyan feltevést alapolnak meg, amely szerint a PACAP-nak a VIP-éhez hasonló hatása az akut morfin analgéziára közös (VIP/PACAP) receptoron keresztül mediálódhat és benne az intracelluláris cAMP szintnek a vizsgált neuropeptidok által előidézett növekedése vehet részt. Ez megerősíti az intracelluláris cAMP szint megváltozásának jelentőségét a morfin fájdalomcsillapító hatásában. Valószínű, hogy a krónikus toleranciára és megvonásra gyakorolt eltérő VIP, ill. PACAP hatások különböző receptorokon mediálódnak a VIP és a PACAP esetében. Feltételezhető, hogy a PACAP a krónikus toleranciát a PACAP-I. receptoron keresztül fokozza, és ebben a cAMP szint intracelluláris megváltozásának nincs kizárólagos szerepe. A PACAP-I. receptorhoz kapcsolódó jelátviteli mechanizmusok ismeretében foszfolipáz-C aktivitás fokozódásához kapcsolódó folyamatok játszhatnak ebben szerepet. (4-8)

Az exogén morfin hatás, valamint a morfin-neuropeptid hatások megértése mellett új és ígéretes területet jelent az endogén mu opioid jellegű ligandok és módosított analógjaik vizsgálata. Az endogén mu opioid receptor agonista endomorfinek az eddig ismert endogén ligandok közül legnagyobb specificitással és affinitással kapcsolódnak receptorukhoz. Az endomorfinekéről ismert, hogy hatásukat a mu opioid receptoron keresztül fejtik ki. Ezért az endomorfín-1 (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂) és különböző helyzetekben módosított származékainak analgetikus hatását vizsgáltuk meg. Az endomorfín-1-ről ismert, hogy nagy mennyiségben fordul elő a központi idegrendszerben, ezért az anyagokat közvetlenül a liquor térbe juttattuk be. Az analógok azonos molekulatömege miatt minden állat 10 µg (icv) peptidet; a kontroll állatok pedig mesterséges liquor kezelést kaptak. A fájdalomcsillapító hatást tail-flick módszerrel határoztuk meg és a méréseket a beadás után 15 perccel kezdtük meg és 45 perccel fejeztük be; 10 percenként megismételt teszttel. A kezelést követően 15 perccel mérsékelt, de szignifikáns (15-20 %-ot meg nem haladó) fájdalomcsillapító hatását tapasztaltunk a kontroll csoporthoz viszonyítottan. A biológiai hatás gyorsan csökkent, de a Phe helyzetben történt szerkezeti módosítás még 25 perc múlva is jelentős fájdalomcsillapító hatást eredményezett. A peptidok fájdalomcsillapító hatásának naloxonnal történő felfüggesztését célzó vizsgálatban a naloxont a peptidok agykamrába történő fecskendezése előtt 10 perccel adtuk be. Megállapítottuk, hogy a naloxon adása esetén a fájdalomcsillapító hatás minden csoportban mérséklődött, a leghosszabban megmutatkozó effektus a Phe helyzetben történt szerkezeti módosítás után tapasztaltunk. A megfigyelés gyakorlati jelentősége abban áll, hogy a referencia vegyülethez (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂) képest hosszabb idejű fájdalomcsillapító hatással rendelkező vegyületet találtunk, a hatás opioid receptoron keresztül mediálódik és opiát antagonistákkal naloxonnal felfüggeszthető. További jelentősége a vizsgálatoknak, hogy a kémiailag módosított analógok potenciális gyógyszer előanyagként jöhetnek szóba.

Egy másik vizsgálatban *in vitro* módszerekkel az endomorfín-1 (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂) és endomorfín-2 (Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂) mu opioid al-receptor sepecificitását vizsgáltuk. Mindkét vegyület fokozza az agyban a striatális dopamin felszabadulást. Az endomorfín-2 kezelés esetén ez a hatás csak dipeptidyl-peptidáz előkezelés után érvényesül, ami a endomorfín-2 szöveti bontó enzimekkel kapcsolatos fokozott érzékenységre utal. Mu-

szelektív antagonistákkal (naloxonazine, β -funaltrexamine) végzett *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az endomorfinek a dopamin kibocsátást fokozó hatásukat eltérő mu receptor altípuson érvényesítik: az endomorfín-1 főként mu-2; az endomorfín-2 pedig mu-1 receptoron keresztül hat (9).

Az élvezeti szerek hatásmechanizmusának tanulmányozásában külön fejezetet képez a nikotin hatásának vizsgálata. Minthogy ez egy új terület a nikotin-neuropeptid interakció vonatkozásában, először bizonyos alapvizsgálatokat végeztünk el. Az állatok mozgási aktivitására a nikotin bifázisos hatást gyakorolt: alacsonyabb dózis (0,1-1 mg/kg perifériásan adva) fokozta, míg magasabb dózis (6-8 mg/kg) csökkentette a lokomóciós aktivitást. A nikotin emelkedő dózisban (2-8 mg/kg) anxiogén hatást fejtett ki, amelyet megemelt plus maze tesztben vizsgáltunk. A nikotin perifériás adását követően (0,01- 10 mg/kg sc és ip) dózisfüggő módon csökkent a testhőmérsékletet: 10 mg/kg nikotin 3 °C -al, 1 mg/kg nikotin 1,5 °C-al, 0,1 mg/kg nikotin 0,5 °C-al, 0,01 mg/kg nikotin pedig 0,2 °C-al csökkentette a testhőmérsékletet. A hatás maximuma 30 perccel a kezelés után mutatkozik meg és két óra múlva tér vissza normális szintre. Krónikus nikotin kezelés ivóvízben adva (5, 7, 10, és 34 napig 0,01- 10 mg/kg dózisban po) csak a legnagyobb dózisban csökkentette az állatok testtömegét. A nikotin tolerancia vizsgálatához a nikotin fájdalomcsillapító hatását választottuk. A nikotin fájdalomcsillapító hatása dózis-függőnek bizonyult: a maximális analgetikus hatást (30-50%) 4-8 mg/kg dózissal értünk el. A fájdalomcsillapító hatás 1 órán belül lezajlódik. A nikotin analgetikus hatásával szemben, ismételt kezelés hatására rapid tolerancia alakul ki. Az elvégzett vizsgálataink alapján a fájdalomcsillapító hatás felfüggeszthető naloxonnal, ami arra utal, hogy a fájdalomcsillapító hatás opiát receptorokon keresztül mediálódik. Korábban igazoltuk, hogy a hypophysisből származó adenil-cikláz-aktiváló polypeptid (PACAP) képes a fájdalomcsillapító választ befolyásolni. A peptid önmagában nem rendelkezik fájdalomcsillapító hatással (62,5-1000 ng), de a központi idegrendszerbe adagolva (icv) szignifikánsan csökkenti a nikotin fájdalomcsillapító hatását és gátolja a nikotin analgéziás hatásával szemben létrejövő rapid tolerancia kialakulását is. A c-AMP-t aktiváló theophyllin a PACAP-hoz hasonló hatást eredményezett. Így felveti annak lehetőségét, hogy a hatás PACAP-1 receptorokon keresztül jön létre. (10-17).

A gastrointestinalis peptid család egy másik, új tagja a ghrelin magtartási hatásában hasonlóságot mutat a nikotinhoz: fokozza az állatok mozgási aktivitását és anxiogén hatását, valamint fokozza a lokomóciót nikotin adása után (18). Folyamatban van a ghrelin nikotin toleranciára és megvonásra kifejtett hatásának vizsgálata is.

A sejtmembránt alkotó, arachidonsavból felszabaduló eikozanoidok szerepet játszanak a sejt saját működésének regulálásában, a sejtek közötti kapcsolatok fenntartásában, a mikrocirkuláció és a vér-agy-gát működésében és szabályozásában. Az arachidonsav kaszkád termékei közvetlenül (sejtfunkciók és mikrocirkulációs eltérések létrehozásával) és közvetve (neuromodulátorok, neuropeptidok neurotranszmitterek képződésének és felszabadításának módosításán keresztül előidézett sejt funkció és mikrocirkulációs változás) szerepet játszhatnak a neurodegeneratív, a gyulladásszerű, a keringési valamint a kábítószer megvonást követő idegrendszeri megbetegedések és kognitív folyamatok változásában, tehát indokoltnak látszott e vizsgálatok bevonása is.

A telítetlen zsírsav-dús, vagy a telített zsírsav-dús diéta által előidézett eikozanoid szintézis változás hatására a sejtmembrán összetétele, szerkezete (membrán rigiditás módosulása) és funkciója (membrán pumpa funkciók) megváltozik. Továbbá mikrocirkulációs változás (érreaktivitás, érpermeabilitás) és a vér-agy-gát áteresztő képességének módosulása jöhet

létre, amely alapvető szerepet játszhatnak neurodegeneratív, gyulladásszerű és a kábítószer megvonást követő idegrendszeri megbetegedések és kognitív zavarok kialakulásában. A telítetlen zsírsav-dús diéták által előidézett sejtmembrán szerkezet és funkció változás, önmagában is jótékony hatású. Az eikozanoidok szintézisének és felszabadulásának vizsgálata különösen az epilepsziával kísért folyamatokban fontos, mert lehetőséget teremt új támadáspontú gyógyszerek kifejlesztésére és alkalmazására az egyes kórképek kezelésében. Az eikozanoid szintézis profiljának gyógyszeres megváltoztatásával (a folyamatot javító termékképződés fokozásával és a jelenséget előidéző, súlyosbító termékek kialakulásának gátlásával) a betegek panaszait jelentős mértékben csökkenthetnénk. A telítetlen zsírsav-dús, telített zsírsav-dús diéták által előidézett eikozanoid szintézis változások az alábbiakban foglalhatók össze. A telítetlen zsírsav-dús diéta fokozza a vazodilatátor prosztanoid származékok mennyiségét a thrombocytákban és agyi mikroerekben. Görcskeltő kezelés (4-aminopyridin) hatására kialakuló hypoxia és degeneráció esetén a telítetlen zsírsav-dús diétán tartott állatokban a vazodilatátor prosztanoid származékok mennyisége nem változik a thrombocytákban, de telített zsírsav-dús diéta esetén gátlódik a szintézis. Az agyi mikroerek vonatkozásában a telítetlen zsírsav-dús diétán tartott állatokban a vazodilatátor típusú eikozanoidoknak szerepe lehet az epilepszia során kialakuló hypoxia mérséklésében és ezzel a neuroprotekciónak megvalósulásában (19-22). A 4-aminopyridin fokozta számos neurotranszmitter (glutamát, aszpartát, GABA, szerotonin, noradrenalin és dopamin) szintjének növekedését *in vivo* mikrodialízis kapcsán. A vizsgált transzmitterek közül a glutamát szint növekedése jó korrelációt mutat a *c-fos* expresszióval és ez valószínűsíti, hogy a glutamát fontos szerepe lehet a 4-aminopyridin-mediálta görcsválasz celluláris történésének inicializálásában. A GABA változása a görcsök megjelenésével mutatott korrelációt (23-24).

A görcstevékenység kapcsán megjegyzendő, hogy az entorinális kéreg a hippocampus fontos relay állomása és mint ilyen részt vesz számos központi idegrendszeri folyamat szabályozásában: a tanulási, az emlékezési folyamatokban, a szenzoros információk feldolgozásában és szerepe van a temporális lebenyből kiinduló epilepsziák kialakulásában is. Egy másik vizsgálatban az entorinális kéreg ablációja történt meg. A entorinális kéreg ablációja csökkenti a görcsök intenzitását, de nem ismert teljesen, hogy milyen árat kell fizetni ezért a mérséklő hatásért. A kérdés megválaszolására unilaterális entorinális cortex lézió után kialakuló magatartási következményeket tanulmányoztuk. A léziót követően hyperaktivitást - fokozott explorációs aktivitást, a szorongás csökkenését és a térbeli tanulás kapcsán megszerzett információ visszaidézésének romlását tapasztaltuk - jelezve, hogy a kéregirtás hatása komplex viselkedési zavarok kialakulásához vezethet (25).

A nikotinnal nyert biztató magatartási adatok tükrében megvizsgáltuk az anyag hatását az arachidonsav anyagcseréjére is. Akut nikotin adás után csökken az aortában az endothel eredetű vazodilatátor hatású (prostacyclin és 12-OH-heptadekatriénsav) arachidonsav származékok mennyisége *in vitro*, a vazokonstriktor és thrombocytákkal aggregáló arachidonsav termékek mennyisége azonban sem az aortában sem a thrombocytákban nem változik. A hatás dózisfüggő és a nagyobb mennyiségű nikotin a ciklooxygenáz termékek mellett a lipoxigenáz termékeket is csökkenti és így hozzájárulhat a nikotin endothél diszfunkciót kiváltó hatásához (26).

Az endothél diszfunkció nemcsak nikotin adása után volt kimutatható *in vitro*, hanem a streptozotocin-indukálta diabetes mellitus modelben patkányokban is, ahol a nitrogén monoxid-függő vazodilatáció jelentősen csökkent az erekben, de nem változott az egyéb

vazodilatátor anyagokra, a prostacyclinre és az endothelium eredetű hyperpolarizáló faktorra adott válasz (27).

A projekt költségvetése az elvonások ténye miatt jelentősen megváltozott. A vizsgálatok során változás következett be a személyi állományban is, ezért ennek megfelelően az egyes részterületeken nagyobb hangsúlyt kapott az *in vivo* megfigyelések aránya.

A bemutatott vizsgálatok az élvezeti szerek túlzott használatával kapcsolatos hatásának megelőzése és következményeinek kivédése területén számos új eredményt szolgáltatott. A bemutatott munkákból további kéziratok elkészülte és megjelenése várható.

Hivatkozások:

1. Szabó Gy.: Az alkohol abúzus kórélettana. *Neuropsychopharmacology Hungarica* V.1. 52-54. Suppl.2003.
2. Szabó, G.: Központi idegrendszeri mechanizmusok az alkohol és kábítószer hozzászokás vizsgálatában, *Cephalgia Hungarica* 15 54-55., 2005
3. Szöny B., Mácsai M., Szabó Gy.: Az agyi eredetű növekedési faktor (BDNF) és a morfin kölcsönhatásának vizsgálata egérben. *MÉT LXVII. Vándorgyűlése Pécs, 2003.*
4. Mácsai M., Szöny B., Dochnal R., Szabó Gy.: A PACAP és a morfin kölcsönhatásának vizsgálata egérben. *MÉT LXVII, Vándorgyűlése Pécs, 2003.*
5. Mácsai M., Dochnal R., Szöny B., Szabó Gy.: A morfin akut és krónikus hatásának befolyásolása PACAP-pal. *MTA-Peptidkémiai Munkabizottság Ülése Balatonszemes, 2003.*
6. Mácsai M., Dochnal R., Szabó G.: The effect of PACAP on morphine tolerance and dependence in mice. *International Narcotics Research Conference. Kyoto, Japán, 2004*
7. Dochnal R., Mácsai M., Szabó G.: Interaction of PACAP and morphine in intact mice. *European Opioid Conference, Visegrád, 2004.*
8. Mácsai M., Dochnal R., Tóth G., Pál Á., Szabó Gy.: Interaction between morphine and PACAP. *MITT, Pécs, 2005.*
9. Bagosi Zs., Jászberényi M., Bujdosó E., Szabó Gy., Telegdy Gy: The effects of endomorphins and diprotin A on striatal dopamine release induced by electrical stimulation-an in vitro superfusion study in rats, *Neurochemistry Int.* 49, (7) 665-668., 2006
10. Dochnal R., Mácsai M., Szöny B., Szabó Gy.: A PACAP hatása a nikotin-okozta analgéziára egérben. *MÉT LXVII. Vándorgyűlése Pécs, 2003.*
11. Dochnal R., Mácsai M., Szöny B., Szabó G.: The effect of PACAP on nicotine-induced analgesia in mice. *Sixth IBRO World Congress of Neuroscience Prague, 2003.*
12. Dochnal R., Mácsai M., Szöny B., Szabó Gy.: PACAP és a nikotin kölcsönhatásának vizsgálata intakt egérben. *MTA-Peptidkémiai Munkabizottság ülése Balatonszemes, 2003.*

13. Dochnal R., Mácsai M., Szabó G.: Investigation of nicotine-induced analgesia in mice. *European Opioid Conference*, Visegrád, 2004.
14. Dochnal R., Mácsai M., Szabó G.: Investigation of nicotine and morphine interaction in mice. *International Narcotics Research Conference*, 2004. Kyoto, Japán
15. Dochnal R., Mácsai M., Pál Á., Tóth G., Szabó G.: A nikotin fájdalomcsillapító hatásának befolyásolása PACAP -pal és theophyllinnel. *Peptidkémiai Munkabizottság Tudományos Ülése*, 2004. Balatonszemes
16. Dochnal R., Mácsai M., Tóth G., Pál Á., Szabó Gy.: A nikotin fájdalomcsillapító hatásának befolyásolása pituiter adenil-cikláz-aktiváló polipeptiddel. *MÉT LXIX. Vándorgyűlése*, Budapest, 2005.
17. Dochnal R., Mácsai M., Tóth G., Szabó Gy.: The effect of pituitary adenilate cyclase-activating polypeptide on nicotine-induced analgesia in mice. *Acta Phys. Hung.* **92**, 253. 2005
18. Mácsai M., Dochnal R., Tóth G., Szabó Gy.: Investigation of ghrelin-28 and ghrelin-27. *Acta Phys. Hung.* **92**, 283. 2005. Abstract
19. Csányi G., Mezei Zs., Hajdú É., Gecse Á., Szabó Gy.: Leprán I.: Effects of 4-aminopyridine (4AP) and a polyunsaturated F diet on the eicosanoid synthesis of isolated rat cerebra. *Sixth IBRO World Congress of Neuroscience Prague*, 2003.
20. Mezei Zs., Csányi G., Hajdú É., Gecse Á., Szabó Gy., Vajda Sz., Leprán I.: 4-aminopyridin hatása az eikozanoid szintézisre linolsav-dús diétás patkányokban. *MÉT LXVII. Vándorgyűlése Pécs*, 2003.
21. Mezei Zs., Csányi G., Hajdú É., Szabó Gy., Farkas T., Vajda Sz., Leprán I.: Telítetlen zsírsav-dús diéta az epilepszás patkányok vérlemezkéinek eikozanoid szintézisére. *MÉT LXVIII. Vándorgyűlése*, 2004. Debrecen
22. Mezei Zs., Csányi G., Hajdú É., Szabó Gy., Farkas T., Vajda Sz., Leprán I.: Effect of unsaturated fatty acid diet on the platelet eicosanoid in the seizure rats. *Acta Physiologica Hung.*, **91**, 329-331. 2004.
23. Kovács A., Mihály A., Komáromi Á., Gyengési E., Sente M., Weiczner R., Krisztin-Péva B., Szabó G., Telegdy G.: Seizure, neurotransmitter release and the expression of c-fos are closely related in the striatum in 4-aminopyridine-treated rats. *Epilepsy Research* **55**, 117-129. 2003.
24. Mihály A., Kovács A., Komáromi Á., Gyengési E., Sente M., Weiczner R., Krisztin-Péva R., Szabó G., Telegdy G.: Seizure, neurotransmitter release, and gene expression are closely related in the striatum of 4-aminopyridine-treated rats. *MITT IBRO Kongresszusa* 2004.
25. Zsolt Kopniczky, Roberta Dochnal, Mónika Mácsai, Ágnes Pál, Gusztáv Kiss, András Mihály, Szabó Gyula: Alterations of behaviour and spatial learning after unilateral entorhinal ablation of rats, *Life Sciences* **78**. 2683-2688, 2006

26. Mezei Zs., Csányi G., Flesch T., Gecse Á., Szabó Gy: Effect of nicotine on the synthesis of eicosanoids in isolated platelets and aorta., *Acta Phys.Hung.* 93, 211., 2006

27. Csányi G., Mezei Zs., Flesch T., Telegdy G., Szabó G., Leprán I.: Possible mechanism of vascular dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats., *Acta Phys. Hung.* 93.161., 2006