

Ph.D. értekezés tézisei

**KAPSAICIN HATÁSA AZ IZOLÁLT SZÍV FUNKCIÓJÁRA FIZIOLÓGIÁS
ÉS PATOLÓGIÁS KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT. A NEURÁLIS ENDOTELIN
LEHETSÉGES SZEREPE**

Dr. Oroszi Gábor

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiai
Intézet

Témavezető: Dr. Szilvássy Zoltán

Programvezető: Prof. Dr. Szolcsányi János

Pécs, 2000.

I. Bevezetés

Az érzőneuronok, különösen a kapszaicin-szenzitív primer afferensek szervezetben betöltött szerepéről jelentős mértékben megváltoztak és bővültek ismereteink az elmúlt évtizedek során. A klasszikus cartesiani értelemben vett érzőfunkción túl, egyre inkább egyértelművé vált ezen rostoknak a lokális fiziológiás és patofiziológiás folyamatokban játszott szerepe különböző szervekben és szövetekben. A kapszaicin-érzékeny érző rostok kettős, szenzoros-effektor funkciója számos szervben már bizonyított, ugyanakkor a kapszaicin szívre gyakorolt hatásairól keveset tudunk.

A gerincvelői hátsó gyökök, illetve a szomatoszenzoros neuronok perifériás axonjának antidrómos stimulálása a bőrben arteriolás vazodilatációt, fokozott mikrocirkulációt, valamint vénás plazma extravazációt vált ki, amely folyamatok együttesen a neurogén gyulladás létrehozásáért felelősek. A neurotranszmitterek közül a P-anyag és a neurokinin-A a plazma extravazációt, míg a calcitonin gén-rokon peptid (CGRP) a vazodilatációt medálja. A neurogén gyulladásos komponens szerepe az akut gyulladások mellett, a krónikus gyulladásos betegségekben (asztma bronchiale, konjunktivitisz, pszoriázis, reumatoid artritisz) is egyre inkább hangsúlyt kap.

A respiratorikus rendszerben, kapszaicin vagy elektromos ingerlés atropin-rezisztens neurogén tracheobronchiális válaszokat váltott ki patkányban és tengerimalacban, mely folyamatokban a neurokinin-A és a P-anyag mediátor szerepe valószínűsíthető.

A gasztrointesztinális traktusban a kapszaicin és egyéb gasztrikus, illetve intesztinális kapszaicin-szenzitív afferens izgató vegyületek fokozzák a mukóza vérrellátását, ezáltal védelmet nyújtanak a különböző experimentális gasztrikus és intesztinális nyálkahártya-károsító anyagok hatásaival szemben.

Az urogenitalis rendszerben a kapszaicin-szenzitív primer afferensek perifériás végződésének excitációja tachikinin felszabaduláshoz vezet, fokozva a pieloureterális propulziós motilitást. A szenzoros idegvégzódések lokális szerepe szintén jól ismert és bizonyított a szemben, a vázizomzatban, az ízületekben, a csontokban, a limfoid szövetekben és az immunrendszerben.

Az elmúlt néhány év alatt bizonyítást nyert, hogy az érzőrostok nemcsak lokális, hanem szisztémás efferens hatással is rendelkeznek. A kapszaicin-szenzitív afferens neuronokból ortodrómos, illetve antidrómos stimuláció hatására felszabaduló szomatosztatin anti-inflammatórikus és anti-nociceptív hatással is rendelkezik.

A fenti adatok alapján nyilvánvaló, hogy a kapszaicin-érzékeny idegvégződések szerepet játszanak a szervezet szinte minden szervének, szövetének fiziológiás regulációjában és/vagy patológiás folyamataiban. Ezt figyelembe véve meglepő, hogy a kapszaicin-szenzitív érzőrostok szívizomzatban, illetve koronária keringésben betöltött szerepéről milyen keveset tudunk.

A kapszaicin a tengerimalac pitvar izomzatán CGRP és tachikinin mediálta pozitív inotróp és kronotróp hatást vált ki és növeli a koronária vérátáramlást. Tachikinin/CGRP immunoreaktív szenzoros rostok találhatók patkány, sertés és emberi szívben. Izolált patkány szívben az érző rostok funkcionális integritása szükséges a jelenleg ismert legpotensebb kardioprotektív mechanizmusnak, az iszkémiás prekondicionálásnak a kiváltásához.

II. Előzmények

Patkány szíven

A paprika csipős anyaga, a kapszaicin az érzőrostok egy csoportjának szelektív stimulánsa, hasznos eszköznek bizonyult számos alkalommal a kapszaicin-érzékeny primer afferens rostok funkciójának jellemzésére. Annak ellenére, hogy a miokardium és a koronáriaerek gazdag szenzoros beidegzéssel rendelkeznek, szerepük nem nagyon ismert. Ezért kezdetben a kapszaicin direkt hatását vizsgáltuk izolált patkány szíven.

A csökkent szenzoros neuropeptid felszabadulás (CGRP, P-anyag, szomatosztatin) a diabéteszes neuropátia egyik jellemzője és valószínűleg szerepet játszik a diabéteszes állapotban megfigyelt olyan adaptív mechanizmusok károsodásában mint a neurogén gyulladás, és az iszkémiás prekondicionálás. Ezen adatok figyelembevételével azt vizsgáltuk, hogy 4, illetve 8 hetes streptozotocinnal

létrehozott diabéteszes állapotban károsodnak-e a kapszaicin kiváltotta, szenzoros idegvégződések által mediált válaszok.

Tengerimalac szíven

Izolált tengerimalac szíven a kapszaicin pozitív inotróp, kronotróp és koronária áramlást fokozó hatásait a CGRP mediálja. Újabb irodalmi adatok szerint, nyúl szíven a kapszaicin koronária áramlást fokozó effektusa függ a nitrogén-monoxid (NO) szintézis intaktságától, azaz NO gátlás jelenlétében a kapszaicin koronária dilatátor hatása szignifikánsan csökken. A kapszaicin-szenzitív lokális innerváció károsodása az iszkémiás prekondicionálás megszűnéséhez vezetett izolált patkány szíven, továbbá nitrát-tolerancia állapotában az iszkémiás prekondicionálás jelensége nem váltható ki izolált nyúl szíven. Ezen adatok figyelembevételével, valamint azon morfológiai megfigyelések alapján, melyek szerint a NO és a CGRP ko-lokalizált a patkány szív szenzoros neuronjaiban, feltételeztük, hogy a NO szerepet játszik a CGRP mediálta koronária dilatációban izolált tengerimalac szíven.

Intakt kapszaicin-érzékeny szenzoros innerváció szükséges a „pacing-induced” prekondicionálás kiváltásához izolált patkány szíven, felvetve a lehetőségét annak, hogy neurogén eredetű NO és CGRP felelős - legalábbis részben - az iszkémiás prekondicionálás jelenségéért. Vaszkuláris nitrát-tolerancia bizonyítottan a „pacing-induced” prekondicionálás elvesztéséhez vezet izolált nyúl szíven. Ezen adatok ismeretében azt vizsgáltuk, hogy vajon a kapszaicin kiváltotta válaszok károsodnak-e nitrát-tolerancia állapotában izolált tengerimalac szíven.

III. Célkitűzések

1. A kapszaicin kiváltotta változások jellemzése izolált dolgozó és Langendorff-perfundált patkány szíven.
2. A kapszaicin indukálta változásokban a neurális elemek és az endotelin szerepének a vizsgálata izolált patkány szív preparátumon.

3. A kapszaicin hatására létrejövő CGRP mediálta pozitív kronotróp és csökkent koronária rezisztencia hatások NO dependenciájának vizsgálata Langendorff-perfundált tengerimalac szíven.
4. Nitrát-tolerancia hatása a kapszaicin indukálta pozitív kronotróp és csökkent koronária rezisztencia hatásokra izolált Langendorff-perfundált tengerimalac szíven.
5. A 4 és 8 hetes diabétesz mellitusz hatása a kapszaicin-érzékeny rostok funkciójára izolált patkány szíven.

IV. Módszerek, protokollok

1. Patkányszíven

a) egészséges állatokból

Kísérleteinkhez 320-350 g tömegű him Sprague-Dawley patkányokat használtunk. Dietyl-éterrel történő altatást követően az állatok intravénás heparint kaptak (500 NE/kg) a koronária trombózis megelőzésére. Torakotómia után a szíveket kimetszettük és jégbe hűtött perfúziós pufferbe helyeztük. Ezt követően az aortát megkanuláltuk, majd a szíveket retrográd módon perfundáltuk 37 °C-on módosított Krebs-Hensheleit oldattal a Langendorff módszernek megfelelően 10 percig. Ezután a bal pitvart is megkanuláltuk, majd a szívet átkapcsoltuk dolgozó állapotba. Ez röviden azt jelenti, hogy a perfúziós folyadék belép a bal pitvarba, onnan a bal kamrába, majd a bal kamra aktívan kipumpálja azt a kanulált aortán keresztül.

A kísérletek alatt az aorta és a koronária áramlást, a szívfrekvenciát, a bal kamrai kifejlődő nyomást, valamint a bal kamrai kifejlődő nyomás első deriváltját monitoroztuk.

Az első kísérletsorozatban 6 szívet perfundáltunk növekvő koncentrációjú (10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} mol/l) kapszaicin oldatokkal kumulatív módon. A kumulatív dózis-hatás görbe alapján meghatároztuk az IC_{50} értéket és a további kísérletekben ezt a koncentrációt (10^{-8} mol/l) alkalmaztuk. Eltérően az előzetes irodalmi adatok alapján várható eredményektől, a kapszaicin nem pozitív inotróp és kronotróp hatást váltott ki,

hanem ellenkezőleg, csökkentette a koronária áramlást és az összes monitorozott funkcionális paramétert. A váratlan vazokonstriktió magyarázatára feltételeztük a neurális endotelin felszabadulását.

Ennek megfelelően, a második kísérletsorozatban 10^{-8} mol/l koncentrációjú kapszaicin oldatot perfundáltunk együtt 2×10^{-7} mol/l koncentrációjú PD142893-mal, egy nem szelektív endotelin receptor antagonistával.

A harmadik kísérleti elrendezésben a szíveket 10^{-10} mol/l koncentrációjú endotelinnel perfundáltuk, majd az azonos koncentrációjú endotelin perfúziót megismételtük 2×10^{-7} mol/l koncentrációjú PD142893 jelenlétében.

A negyedik kísérleti protokollban az extracelluláris kalcium koncentrációt $[Ca^{2+}]_o$ csökkentettük a bazális (2.4×10^{-3} mol/l) értékről a felére (1.2×10^{-3} mol/l), majd a negyedére (0.6×10^{-3} mol/l), hogy gátoljuk a Ca^{2+} -függő neuroptid (ez esetben a feltételezett endotelin) felszabadulást. A csökkentett $[Ca^{2+}]_o$ -jú oldatok jelenlétében perfundáltuk a szíveket 10^{-8} mol/l koncentrációjú kapszaicin oldattal és rögzítettük a funkcionális paramétereket. További 6 szívet 10^{-10} mol/l koncentrációjú endotelinnel perfundáltunk 0.6×10^{-3} mol/l $[Ca^{2+}]_o$ jelenlétében, hogy megvizsgáljuk annak a lehetőségét, hogy az esetleg felszabadult endotelin hatását gátolja-e a redukált $[Ca^{2+}]_o$.

A következő kísérletsorozatban a szíveket 10^{-8} mol/l koncentrációjú kapszaicin oldattal perfundáltuk 10^{-6} mol/l koncentrációjú BQ-123, egy szelektív endotelin-A receptor antagonistá jelenlétében. Másik 6 szívet pedig 10^{-10} mol/l koncentrációjú endotelinnel perfundáltunk 10^{-6} mol/l koncentrációjú BQ-123 jelenlétében.

A hatodik kísérleti csoportban Triton X-100-at (0.2 ml, 0.1 %) injektáltunk a koronáriákba 5 s időtartamra. A Triton X-100 egy detergens, ami károsítja a funkcionális endotéliumot. A funkcionális endotélium károsodását, az intakt endotél esetén 10^{-6} mol/l koncentrációjú betanecholra létrejövő endotélium-dependens relaxáció hiányával verifikáltuk.

Végül 10^{-8} és 10^{-7} mol/l koncentrációjú kapszaicin oldat kiváltotta endotelin felszabadulást határoztuk meg a koronária effluensben radioimmunoassay segítségével.

b) Diabéteszes állatokból

A kísérleteket 300-350 g tömegű him patkányok szívein végeztük el. Az állatokat 4 kísérleti csoportba osztottuk. Az 1. és a 3. csoportban (kontroll) az állatok a streptozotocin oldószerét kapták intravénásan 4, illetve 8 héttel a kísérletek elvégzése előtt. A 2. és a 4. csoport patkányainak streptozotocint (50 mg/kg i.v.) adtunk szintén 4, illetve 8 héttel a szívek kimetszését megelőzően.

Torakotómiát követően a szíveket Langendorff készüléken retrográd módon perfundáltuk 20 percig, majd 10^{-7} mol/l kapszaicin, illetve 10^{-10} mol/l endotelin perfúzió történt. A szíveken a szívfrekvenciát és a koronária áramlást rögzítettük.

2. Tengerimalac szíven

a) egészséges állatokból

Kísérleteinkhez izolált Langendorff-perfundált tengerimalac szíveket használtunk. 350-400 g tömegű tengerimalacokból eltávolított szíveket retrográd módon perfundáltunk 10 percig majd az alábbi protokollok szerint történtek a vizsgálatok:

Az első kísérletsorozatban a szíveket 10^{-7} mol/l koncentrációjú kapszaicin oldattal perfundáltuk 5 percig.

A következő kísérleti elrendezésben 30 mg/kg N_{ω} -nitro-L-arginine-metil-észtert (L-NAME), egy nem szelektív NO szintáz inhibitor injektáltunk az állatokba i.p. 30 perccel a szívek eltávolítását megelőzően. A torakotómia után a szíveket 3×10^{-5} mol/l koncentrációjú L-NAME-mel perfundáltuk 20 percig, majd 5 perces kapszaicin (10^{-7} mol/l) perfúzió került sorra, amit 3×10^{-3} mol/l L-Arg alkalmazása követett.

A harmadik kísérletsorozatban 10^{-6} mol/l hCGRP₈₋₃₇-et, egy CGRP receptor antagonistát adtunk 10 perccel az L-Arg perfúziója előtt.

További 6 szíven 10^{-6} mol/l hCGRP₈₋₃₇ perfúziója került sorra önmagában, illetve 10^{-7} mol/l koncentrációjú kapszaicin jelenlétében.

Az összes kísérlet során a szívfrekvenciát és a koronária áramlást mértük.

Nitrát-toleráns állatokból

Az állatokat két csoportba osztottuk és 6 állatban vaszkuláris nitrát-toleranciát hoztunk létre nitroglicerinnel (s.c. 50 mg/kg) napi 4-szeri, 3 napon át történő adásával. A vaszkuláris nitrát-tolerancia kialakulását a bólusban adott nitroglicerinnel (i.v. 30 µg/kg) bekövetkező artériás középnyomás csökkenés hiányával verifikáltuk állatott állatokon. A kontroll csoport állatait a nitroglicerinnel oldószerével kezeltük.

Ezt követően a kontroll, valamint a „toleráns” állatokból származó szíveket perfundáltuk Langendorff szerint 10 percig, majd kapszaicin (10^{-7} mol/l) perfúzió történt 5 percig. A kísérletek alatt a szívfrekvenciát és a koronária áramlást mértük.

V. Eredmények

1. Patkány szíven

a) egészséges állatokból

Kapszaicin hatása a funkcionális paraméterekre izolált patkány szív preparátumon

A kapszaicin koncentráció-függő módon csökkentette a szívfrekvenciát, a koronária és az aorta áramlást, a bal kamrai kifejlődő nyomást, továbbá a bal kamrai kifejlődő nyomás első deriváltját.

PD142893 hatása a kapszaicin, illetve endotelin provokálta funkcionális változásokra

A 10^{-10} mol/l koncentrációjú endotelin és a 10^{-8} mol/l koncentrációjú kapszaicin közel azonos mértékű redukción okozott a vizsgált kardiális paraméterekben. A PD 142893 (2×10^{-7} mol/l) egy nem szelektív endotelin receptor blokkoló, antagonizálta mind a kapszaicin, mind az endotelin kiváltotta válaszokat.

Redukált extracelluláris kalcium koncentráció hatása a kapszaicin, illetve az endotelin kiváltotta válaszokra

A 10^{-8} mol/l koncentrációjú kapszaicinre létrejött változások szignifikánsan csökkentek az 1.2×10^{-3} mol/l $[Ca^{2+}]_o$ jelenlétében és szinte teljesen megszűntek ha az $[Ca^{2+}]_o$ -ót tovább redukáltuk 0.6×10^{-3} mol/l-re. Az exogén endotelin (10^{-10} mol/l) kiváltotta hatások változatlanok maradtak még a 0.6×10^{-3} mol/l-re csökkentett $[Ca^{2+}]_o$ jelenlétében is.

BQ-123 hatása a kapszaicin, illetve endotelin provokálta funkcionális változásokra

Mind a kapszaicin (10^{-8} mol/l), mind az endotelin (10^{-10} mol/l) által létrehozott változásokat gátolni tudtuk BQ-123-mal (10^{-6} mol/l), egy szelektív endotelin-A receptor antagonistá ko-perfúziójával.

A funkcionális endotélium eltávolításának hatása a kapszaicin szíven létrehozott válaszaira

A betanechol (10^{-6} mol/l) kiváltotta koronária áramlás növekedést a Triton X-100 előkezelés teljesen kivédte, bizonyítva ezzel a funkcionális endotélium destrukcióját. Ezzel szemben, a kapszaicin indukálta koronária átáramlás csökkenés változatlan maradt a Triton X-100 kezelést követően ami arra utal, hogy az endotélium szerepe elhanyagolható a kapszaicin szívhatásait illetően.

Endotelin felszabadulás kapszaicin hatására

Izolált Langendorff-perfundált patkány szívek koronária effluensében 10^{-8} mol/l kapszaicin kétszeres, míg 10^{-7} mol/l kapszaicin közel hétszeres endotelin koncentráció növekedést váltott ki.

b) diabéteszes állatokból

Experimentális diabétesz hatása a kapszaicin indukálta szívfrekvencia és koronária áramlás változásokra

Mind a szívfrekvencia, mind a koronária áramlás szignifikánsan csökkent a streptozotocinnal kezelt állatok szíveiben. Kapszaicin (10^{-7} mol/l) perfúzió a kontroll (oldószerrel kezelt) és a 4 hetes diabéteszes patkányok szíveiben szignifikánsan csökkentette a szívfrekvenciát és a koronária áramlást, azonban nem volt hatással a fenti két paraméterre a 8 hetes diabéteszes állatok szívein.

Exogén endotelin hatása a szívfrekvenciára és a koronária áramlásra egészséges és diabéteszes patkány szíven

Az exogén endotelin (10^{-10} mol/l) szignifikánsan csökkentette a szívfrekvenciát és a koronária áramlást mind az egészséges, mind a diabéteszes állatok szíveiben.

2. Tengerimalac szíven

a) egészséges állatokból

A kapszaicin hatása a szívfrekvenciára és a koronária áramlásra

Kapszaicin (10^{-7} mol/l) szignifikánsan növelte mind a szívfrekvenciát, mind a koronária áramlást, azonban hCGRP₈₋₃₇ ko-perfúziója esetén a kapszaicin nem volt hatással egyik paraméterre sem.

L-NAME hatása a kapszaicin adására kapott válaszokra

A kombinált L-NAME előkezelés (30 mg/kg i.p., majd 3×10^{-5} mol/l perfúzió) gátolta a kapszaicin kiváltotta szívfrekvencia és koronária változásokat.

L-Arg hatása az L-NAME gátló hatására

Abban az esetben ha az L-NAME kezelést 100-szoros koncentrációjú L-Arg (3×10^{-5} mol/l) perfúziója követte, a kapszaicin pozitív kronotróp és koronária dilatátor hatásai helyreálltak. Ha az L-NAME kezelést követő L-Arg alkalmazására hCGRP₈₋₃₇ jelenlétében került sor, akkor a kapszaicin fenti két hatása gátolt maradt.

b) nitrát-toleráns állatokból

A kontroll állatokból származó szívekben a kapszaicin (10^{-7} mol/l) szignifikánsan növelte a koronária áramlást és a szívfrekvenciát. A nitrát-toleráns állatokból kimetszett szíveken a koronária áramlás és a szívfrekvencia nem változott szignifikánsan a kapszaicin expozíció után.

VI. Következtetések

1. Patkányszíven

a) egészséges állatokból

1. Izolált dolgozó és Langendorff-perfundált patkány szívekben a kapszaicin koncentráció-függő módon növeli a koronária rezisztenciát, ami a koronária átáramlás jelentős csökkenése révén a monitorozott funkcionális paraméterek károsodásához vezet.

2. Az exogén endotelin mimikálja a kapszaicin hatásait izolált dolgozó patkány szíven.

3. Mind a kapszaicin, mind az exogén endotelin kardiális hatásai gátolhatók PD142893-mal, egy nem szelektív endotelin receptor blokkolóval.

4. A BQ-123, egy szelektív endotelin-A receptor antagonista blokkolja mind a kapszaicin, mind az exogén endotelin hatásait patkány szíven.

5. A kapszaicin növeli az endotelin szintet a Langendorff-perfundált patkány szív koronária effluensében.

6. A kapszaicin indukálta koronária rezisztencia növekedés nem függ az endotélium funkcionális integritásától.

7. Összefoglalva, a kapszaicin hatásaiért izolált patkány szíven döntően a kapszaicin által felszabadított endotelin a felelős.

8. Az endotelin nem az endotéliumból szabadul fel, hanem a kapszaicin-ézőkeny szenzoros neuronokból, melyeken a kapszaicin receptor lokalizált.

b) diabéteszes állatokból

1. A bazális koronária áramlás és szívfrekvencia értékek szignifikánsan csökkentek a 4 és 8 hetes diabéteszes izolált patkány szíven.

2. A kapszaicin szignifikánsan csökkentette a két vizsgált paramétert a kontroll és a 4 hetes cukorbeteg állatokból származó szíven.

3. A kapszaicin koronária rezisztenciát növelő hatása elveszik a 8 hetes diabéteszes állatokból nyert izolált szíven.

4. Ezzel szemben, az exogén endotelin koronária konstriktor hatása megtartott mind a 4, mind a 8 hetes állatokból származó szíven.

5. Fentieket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a 8 hetes diabéteszes állatok szívében a kapszaicin-érzékeny primer afferens neuronok funkcionálisan károsodtak, ami a csökkent neurális endotelin felszabadulásban manifesztálódik.

2. Tengerimalac szíven

a) egészséges állatokból

1. Tengerimalac izolált Langendorff-perfundált szíven a kapszaicin szívfrekvencia és koronária áramlás növekedést okoz, amely hatások konzisztensek a korábbi megfigyelésekkel.

2. L-NAME, egy nem szelektív NO szintáz kompetitív antagonistá gátolja a kapszaicin szívhatásait, bizonyítva a NO mediátor szerepét a kapszaicin indukálta válaszokban.

3. L-Arg 100-szoros koncentrációjú perfúziójával az L-NAME gátló hatása megszüntethető és a kapszaicin szívhatásai helyreállnak.

4. A CGRP receptor antagonistá hCGRP₈₋₃₇ nem befolyásolja a bazális szívfrekvenciát és a koronária áramlást, azonban blokkolja a kapszaicinre adott válaszokat, illetve jelenlétében az L-Arg kapszaicin hatást helyreállító effektusa nem érvényesül.

5. Eredményeink azt mutatják, hogy a kapszaicin szívhatásaiban a CGRP mediálta pozitív kronotrópia és koronária vazodilatáció létrejöttéhez intakt NO szintézis szükséges.

b) nitrát-toleráns állatokból

A kapszaicin indukálta szívfrekvencia és koronária áramlás fokozódás megszűnik vaszkuláris nitrát-tolerancia állapotában izolált Langendorff-perfundált tengerimalac szíven.

VII. Az eredmények gyakorlati hasznosíthatósága

Annak ellenére, hogy kísérleteink döntően az alaputatást szolgálják néhány lehetséges klinikai vonatkozást szeretnénk végezetül megemlíteni. A CGRP mediálta vazodilatáció megszűnése vaszkuláris nitrát-tolerancia állapotában tengerimalac szíven, felveti az emberben is bizonyítottan koronária dilatátor CGRP felszabadulásának, illetve hatásának károsodását humán nitrát-tolerancia esetén.

A neurális endotelin tekintetében nekünk sikerült először funkcionális bizonyítékokat szolgáltatni, megerősítve a korábbi morfológiai vizsgálatok eredményeit. A neurális endotelin szerepét illetően, néhány hónappal ezelőtt közölte le egy munkacsoport, hogy hipertenzív patkányokban a neurális endotelin tartalom szignifikánsab magasabb a kontroll csoporthoz képest, ami felveti ezen peptid szerepét olyan kórállapotokban, amelyekben előzőleg csak az endotéliális endotelinnek tulajdonítottak szerepet.

Közlemények:

1. Szolcsányi J., Helyes Zs., **Oroszi G.**, Németh J., Pintér E.:
Release of somatostatin and its role in the mediation of the anti-inflammatory effects induced by antidromic stimulation of sensory fibres of rat sciatic nerve.
Brit. J. Pharmacol. 123: 936-942, 1998. (IF: 3.704)
2. Németh J., Helyes Zs., **Oroszi G.**, Than M., Pintér E., Szolcsányi J.:
Inhibition of nociceptin on sensory neuropeptide release and mast cell-mediated plasma extravasation in rats.
Eur. J. Pharmacol. 347: 101-104, 1998. (IF: 1.992)
3. Szolcsányi J., Pintér E., Helyes Zs., **Oroszi G.**, Németh J.:
Systemic anti-inflammatory effect induced by counter-irritation through a local release of somatostatin from nociceptors.
Brit. J. Pharmacol. 125: 916-922, 1998. (IF: 3.704)
4. Németh J., Görcs T., Helyes Zs., **Oroszi G.**, Kocsy T., Pintér E., Szolcsányi J.:
Development of a new sensitive CGRP radioimmunoassay for neuropharmacological research.
Neurobiology 6: 473-475, 1998.
5. **Oroszi G.**, Szilvassy Z., Nemeth J., Ferdinandy P., Szolcsányi J., Tosaki A.:
Interaction between capsaicin and nitrate tolerance in isolated guinea-pig heart.
Eur. J. Pharmacol. 368: R1-R3, 1999. (IF: 2.047)
6. Nemeth J., Szilvassy Z., Than M., **Oroszi G.**, Sari R., Szolcsányi J.:
Decreased sensory neuropeptide release from trachea of rat with streptozotocin-induced diabetes.
Eur. J. Pharmacol. 369: 221-224, 1999. (IF: 2.047)
7. Szolcsányi J., **Oroszi G.**, Németh J., Szilvassy Z., Tósaki Á.:
Endothelin release by capsaicin in isolated working rat heart.
Eur. J. Pharmacol. 376: 247-250, 1999. (IF: 2.047)
8. **Oroszi G.**, Szilvassy Z., Nemeth J., Tosaki A., Szolcsányi J.:
Interplay between nitric oxide and CGRP by capsaicin in isolated guinea-pig heart.
Pharmacol. Res. 40: 125-128, 1999. (IF: 0.715)
9. Németh J., Than M., Sári R., Peitl B., **Oroszi G.**, Farkas B., Szolcsányi J., Szilvassy Z.:
Impairment of neurogenic inflammatory and anti-inflammatory responses in diabetic rats.
Eur. J. Pharmacol. 386: 83-88, 1999. (IF: 2.047)
10. Helyes Zs., Than M., **Oroszi G.**, Pinter E., Nemeth J., Keri Gy., Szolcsányi J.:

Anti-nociceptive effect induced by somatostatin released from sensory nerve terminals and by synthetic somatostatin analogues in the rat.
Neurosci. Lett. 278: 185-188, 2000. (IF: 2.085)

11. Nemeth J., Vecsernyes M., **Oroszi G.**, Balla Zs., Farkas B., Helyes Zs.:
Preparation of mono-125I-labelled gastrin-17 for radioimmunoassay measurements.
J. Labelled. Compd. Rad. 43: 855-863, 2000. (IF: 0.941)
12. Nemeth J., **Oroszi G.**, Than M., Helyes Zs., Pinter E., Farkas B., Szolcsányi J.:
Substance P radioimmunoassay for quantitative characterization of sensory neurotransmitter release.
Neurobiology 7: 437-444, 1999.
13. Szolcsányi J., **Oroszi G.**, Németh J., Szilvassy Z., Ingolf E. Blasig, Tósaki Á.:
Functional and biochemical evidence for capsaicin-induced neural endothelin release in isolated working rat heart.
Eur. J. Pharmacol. (submitted)
14. Nemeth J., Szilvassy Z., **Oroszi G.**, Peitl B., Ferdinandy P., Szolcsányi J., Tosaki A.:
Impaired capsaicin-induced decrease in heart rate and coronary flow in isolated heart of diabetic rats. *Diabetes* (submitted)

Könyvrészlet:

1. Németh J., **Oroszi G.**, Pinter E., Kocsy T., Helyes Zs., Szolcsányi J.:
Mechanism of CGRP release from sensory nerve terminals in isolated tracheae of the rat.
In: *Calcitonin gene-related peptide (CGRP)*
Eds. Poyner D., Marshall I., Brain S.D.
R.G.Landes Company, Austin, Texas
(in press)

Idézhető előadáskivonatok

1. Pintér E., Helyes Zs., Németh J., **Oroszi G.**, Szolcsányi J.:
Somatostatin as anti-inflammatory neuromediator: in vivo and in vitro evidences.
N-S. Arc. Pharmacol., 356: R44, 1997. (IF: 2.492)
2. **Oroszi G.**, Helyes Zs., Németh J., Pintér E., Szolcsányi J.:
Neuropharmacological evidence for a recently discovered systemic anti-inflammatory mechanism.
Neurobiology, 6: 238, 1998.

3. Szolcsányi J., Németh J., **Oroszi G.**, Helyes Zs., Pintér E.:
Effect of capsaicin and resiniferatoxin on the release of sensory neuropeptides in the rat isolated trachea.
Brit. J. Pharmacol., 124: 8P, 1998. (IF: 3.704)
4. Szolcsányi J., Pintér E., Helyes Zs., Németh J., **Oroszi G.**, Thán M., Kéri Gy.:
Anti-inflammatory effect induced by TT-232, a novel heptapeptide somatostatin analog.
Regul. Peptides, 80: 137, 1999. (IF: 1.827)
5. Helyes Zs., Pintér E., **Oroszi G.**, Kéri Gy., Szolcsányi J.:
Anti-inflammatory and antinociceptive effects of synthetic somatostatin analogs.
Regul. Peptides, 80: 135, 1999. (IF: 1.827)
6. **Oroszi G.**, Ferdinandy P., Szilvassy Z.:
Tolerance to pacing-induced preconditioning in atherosclerotic conscious rabbits.
J. Mol. Cell. Cardiol., 31: A57, 1999. (IF: 2.923)
7. **Oroszi G.**, Szilvassy Z., Németh J., Tószaki Á.:
Capsaicin-induced increase in coronary resistance in isolated working rat heart.
Fundam. Clin. Pharmacol., 13, 126s, 1999. (IF: 0.810)
8. Pórszász R., Százados M., Peitl B., **Oroszi G.**, Szilvassy Z., Szolcsányi J.:
The role of sensory fibres in capsaicin-induced vasoconstriction in the rat hindlimb blood perfusion system in vivo and in rabbit femoral rings in vitro.
Fundam. Clin. Pharmacol., 13, 126s, 1999. (IF: 0.810)
9. Németh J., Helyes Zs., Pintér E., **Oroszi G.**, Kocsy T., Szolcsányi J.:
Mechanism of sensory neuropeptide release in isolated trachea of the rat.
Fundam. Clin. Pharmacol., 13, 127s, 1999. (IF: 0.810)
10. Thán M., Németh J., Szilvassy Z., **Oroszi G.**, Szolcsányi J.:
Systemic anti-inflammatory effect mediated by somatostatin released from activated sensory vagal nerve terminals in rats and guinea-pigs. (IF: 0.810)
Fundam. Clin. Pharmacol., 13, 328s, 1999.
11. Helyes Zs., Pintér E., **Oroszi G.**, Kéri Gy., Szolcsányi J.:
TT-232, a novel heptapeptide somatostatin analog, as a potent anti-inflammatory and anti-nociceptive compound.
Fundam. Clin. Pharmacol., 13, 331s, 1999. (IF: 0.810)
12. Helyes Zs., Németh J., Pintér E., **Oroszi G.**, Kocsy T., Szolcsányi J.:
Mechanism of sensory neuropeptide release by electrical field stimulation and capsaicin in isolated trachea of the rat.
Neurobiology 7: 325-326, 1999.

13. Németh J., Thán M., Helyes Zs., **Oroszi G.**, Pintér E., Szolcsányi J.:
Substance P radioimmunoassay for quantitative characterization of sensory neurotransmitter release.
Neurobiology 7: 360-361, 1999.
14. **Oroszi G.**, Szilvassy Z., Németh J., Tószaki Á., Szolcsányi J.:
Capsaicin-induced increase in coronary resistance in isolated working rat heart. The role of neural endothelin.
Neurobiology 7: 363-364, 1999.
15. Szilvassy Z., **Oroszi G.**, Németh J., Tószaki Á., Szolcsányi J.:
Nitric oxide dependence of capsaicin-induced decrease in coronary resistance in isolated guinea-pig heart. Interaction with nitrate tolerance.
Neurobiology 7: 392, 1999.
16. Thán M., Németh J., Szilvassy Z., **Oroszi G.**, Szolcsányi J.:
Role of circulating somatostatin of neural origin in the development of systemic anti-inflammatory effect induced by local neurogenic inflammation in rats and guinea-pigs.
Neurobiology 7: 397, 1999.
17. Szolcsányi J., **Oroszi G.**, Németh J., Szilvassy Z., Blasig J.E., Tószaki Á.:
Functional evidence for a sensory peptidergic role of endothelin in the rat isolated working heart.
Eur. J. Neurosci. 12: 47, 2000. (IF: 3.899)