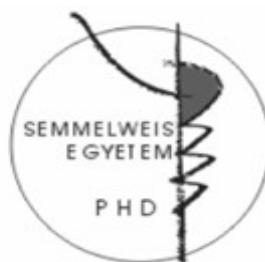


**A gyomornyálkahártya integritása és a gyomormotilitás
Az α_2 adrenoceptor szubtypusok gyomormotilitás szabályozásában
játszott szerepének farmakológiai analízise patkányon**

Doktori tézisek

Fülöp Katalin

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Gyires Klára, M.D., Ph.D., D.Sc.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Tekes Kornélia, Ph.D., D.Sc.

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Szökő Éva, Ph.D.

Dr. Zelles Tibor, Ph.D.

Bíráló bizottság elnöke:

Bíráló bizottság tagjai:

Készült: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet
Budapest, 2007

1 BEVEZETÉS

A gyomor nyálkahártya integritásának fenntartásában sokféle tényező játszik szerepet, így a mukózális keringés, mukózális barrier, a nyálka termelődése és egyéb nyálkahártya védő faktorok. A gyomormotilitás szerepe is fölmerült, mint a gyomor nyálkahártya-integritást befolyásoló tényezők egyike. Így a nagy amplitúdójú kontrakciók a mukóza meghatározott területein a mikrovaszkuláris keringés zavaraihoz vezethetnek valószínűleg a gyomor fal nagymértékű kompressziója által, ami fokozza az érfalak áteresztőképességét és a sejtek károsodásához vezethet. A gyomorürülésnek mind káros mind jótékony hatását leírták. Így a gyomorürülés növekedését gyomorvédő hatásúnak feltételezték aspirin-indukálta fekély-modellen, míg csökkentését tették felelőssé a morfin nagy dózisa által kiváltott fekélyképződés-fokozódásért.

Irodalmi adatok alapján egyes peptidek így a TRH, adrenomedullin, amylin és neuropeptide Y is gyomorvédelmet indukált centrális adagolás során. Továbbá korábbi tanulmányok felvetették az endogén opioidok szerepét a nyálkahártya-integritás fenntartásában és a különböző gyomorműködések, így a gyomormotilitás és a gyomorsav-szekréció, szabályozásában. Ezenfelül adatok utalnak arra hogy az α_2 adrenoceptorok is befolyásolják a gyomor nyálkahártya-integritását és a különböző gyomorfunkciókat.

2 CÉLKITŰZÉSEK

A kísérletsorozat fő célja volt:

i./az α_2 adrenoceptor agonisták hatásainak összehasonlítása (így hatáserősség, hatékonyság, a hatásban szereplő receptorok/receptor szubtypusok, lehetséges mechanizmusok) gyomorfekély- és gyomormotilitás-modelleken,

ii./annak elemzése, van-e összefüggés a gyomor motoros aktivitásának módosulása és a gyomormukózát védő mechanizmusok között. A kísérleteinket teljessé tettük a gyomorsav-szekréció tanulmányozásával, ill. a μ és δ opioid receptor agonisták a gyomor nyálkahártya-károsodásra és a gyomorürülésre gyakorolt hatásának vizsgálatával.

Hogy ezekre a kérdésekre választ kapjunk az alábbi célokat tűztük ki:

- az α_2 adrenoceptorok és az opioid receptorok szerepének vizsgálata a gyomorvédelemben, az α_2 adrenerg és opioid rendszerek közötti interakció vizsgálata.
- Az α_2 adrenoceptorok szerepének vizsgálata a gyomorsav-szekréció szabályozásában, az α_2 adrenerg és opioid rendszerek közötti interakció vizsgálata,
- az α_2 adrenoceptorok jelentőségének tanulmányozása a gyomorürülésben mind centrális, mind perifériás adagolás során. Ezen belül vizsgáltuk,
 - a./hogyan befolyásolják az α_2 adrenoceptor agonisták a gyomorürülést,
 - b./melyik α_2 adrenoceptor szubtípus felelős a gyomorürülés szabályozásáért,
 - c./szerepet játszik-e a nitrogén oxid az α_2 adrenoceptor agonisták gyomorürülést gátló hatásában,
 - d./van-e interakció az α_2 adrenerg és az opioid rendszerek között a gyomorürülés vonatkozásában,
 - e./szerepet játszik-e a vágusz ideg a centrális α_2 adrenoceptorok stimulációja által kiváltott gyomorürülés-csökkentésben,
 - f./hogyan befolyásolják a μ és a δ opioid receptor stimulánsok a gyomorürülést.
- az α_2 adrenoceptorok a gyomormotilitás szabályozásában betöltött szerepének a tanulmányozása. Így vizsgáltuk,
 - a./hogyan befolyásolják az α_2 adrenoceptor agonisták a bazális és stimulált gyomormotilitást (gyomortónus és gyomorkontrakciók),
 - b./melyik α_2 adrenoceptor szubtípus felelős a gyomormotilitás szabályozásáért,

e./ van-e interakció az α_2 adrenerg és az opioid rendszerek között a gyomormotilitás vonatkozásában.

3 ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Állatok:

Kísérleteinket hím Wistar patkányokon végeztük. A gyomorürülésnél, gyomorsav-szekréció és gyomorvédelem vizsgálatánál 150-170 g, míg a gyomormotilitás tanulmányozásánál 260-280 g súlyú állatokat használtunk. Az állatokat 24 órán keresztül éhezettük, de csapvízhez szabadon hozzáférhettek.

3.2 Bilateláris cervikális vagotómia:

A vágusz cervikális részét éter anesztézia alatt feltártuk, majd átmetszettük az ideget. Az álműtött állatokban a váguszt hasonlóan elkülönítettük, de az ideget nem metszettük át. A bemetszést összevarrtuk, majd minden állatnak biztosítottunk egy 2 órás nyugalmi periódust az operáció után.

3.3 Alkoholos-fekélymodell:

A gyomorvédelem tanulmányozásánál alkoholos-fekélymodellt alkalmaztunk. Csoportonként 7-10 patkánnyal dolgoztunk. Az állatokat 24 órán keresztül éhezettük, de csapvízhez szabadon hozzáférhettek. 0.5 ml savas alkoholt (98% etanol 200 mmol/l HCl-ban) adtunk szájon át. Egy órával később az állatokat étterrel túllaltattuk. Ezután makroszkóposan vizsgáltuk a gyomorlézók súlyosságát egy 0-tól 4-ig terjedő pontrendszer alapján. Így a petechiák, kisebb bevérzések 1 pontot, míg a 2,3,4 mm hosszúságú léziók 2,3,4 pontot kaptak. A léziók számát megszoroztuk a megfelelő súlyossági faktorial, végül összegük az 'Ulcer Index'-et adta. Az anyagokat 10 és 20 perccel az alkohol beadása előtt injiciáltuk i.c.v. és s.c.. A %-os gátlást a következő képlet alapján számoltuk: $100 - \frac{\text{'Ulcer Index' a kezelt csoportban}}{\text{'Ulcer Index' a kontroll csoportban}} \times 100$.

3.4 A gyomorsav-szekréció meghatározása:

A kísérleteket egy korábban leírt módszer alapján végeztük éber patkányokon. Minden csoport számára 7 állatot különítettünk el. Enyhe éter narkózisban az állatok pylorusát elkötöttük, majd négy óra elteltével étterrel túlaltattuk őket. A gyomortartalmat összegyűjtöttük, lecentrifugáltuk, majd mértük a gyomortartalmak volumenét és aciditását. A mintákat 0,1 N NaOH-al pH 7-ig titráltuk egy TTT85 titrátor (Radiometer, Copenhagen) segítségével. Az aciditást $\mu\text{Eq}/4\text{h}$ -ban fejeztük ki. A volumeneket ml-ben adtuk meg. Az anyagokat i.c.v. 10 perccel a pylorus lekötés után adtuk.

3.5 A gyomorürülés meghatározása:

A kísérleteket egy korábban leírt módszer szerint végeztük éber állatokon. Röviden összefoglalva, a teszt anyagként egy nem felszívódó markert, a fenolvöröst, tartalmazó oldatot alkalmaztunk. (0,5 mg/ml fenol vörös 1,5 %-os metilcellulóz oldatban) A teszt anyag 1,5 ml-ét adtuk az állatoknak szájon át. 60 perc elteltével az állatokat étterrel túlaltattuk, gyomraikat eltávolítottuk és 100ml 0,1 N NaOH oldatba tettük. Az oldatokat 0,5 percen át homogenizáltuk, majd a homogenizátumok 5 milliliterében a fehérjéket 0,5 ml 20%-os triklórecetsavval lecsaptuk. A mintákat centrifugáltuk, majd a felülúszók pH-ját 4 ml, 0,5 N NaOH-al eltoltuk lúgos irányba. A minták színintenzitását 560 nm-en mértük ($A_{\text{test}60}$). Minden kísérleti napon volt egy kontroll-csoport, amely szintén megkapta a fenol vörös oldatot, de a beadás utáni 0. percben mértük a gyomrukban maradt festék mennyiségét (0% ürülés, A_{stand}). Egy másik csoport 60 perces kontrollként szolgált (100% ürülés, $A_{\text{control}60}$). A százalékos ürülést a következő képlet alapján számoltuk: $100 - (A_{\text{test}60} - A_{\text{control}60}) / (A_{\text{stand}} - A_{\text{control}60}) \times 100$

Anyagok adagolása: A centrális hatások vizsgálatánál az anyagokat i.c.v. és i.c. adtuk 10 perccel a fenol vörös előtt. Perifériás adásnál az anyagokat s.c 20, i.v. 15 perccel a fenol vörös előtt adtuk.

3.6 A gyomormotilitás vizsgálata:

A gyomormotilitást ballon-módszer segítségével mértük. A módszer alkalmazásával lehetővé válik elkülönítve vizsgálni a fundus és az antrum működését. A regisztrált

gyomorbelnyomás többnyire a fundus tónusából származik, míg a fázisos kontrakciók az antrum mozgásait jellemzik. A kísérletek folyamán egy csoportba 3-6 patkány került. A kísérleteket uretán narkózisban végeztük (1,25 g/kg i.p.). A tracheába egy kanült ültettünk be, hogy biztosítsuk a szabad légzést. A gyomorba egy kis méretű ballont vezetünk le, amelyet meleg fiziológiás sóoldattal töltöttünk meg (~37°C, 1,6-2 ml) egy vékony szondán keresztül. A gyomor nyomását közelítőleg 12 cmH₂O-re állítottuk be. A szonda másik vége egy nyomás-érzékelőhöz csatlakoztattuk a nyomás monitorozása végett. Az anyagokat a femorális vénába helyezett kanülön keresztül adagoltuk. Ezután az állatoknak egy 30 perces nyugalmi periódust biztosítottunk. Uretán narkózisban a gyomor motoros aktivitása gyenge, így a gyomortónust és a kontrakciókat 2-deoxy-D-glukózzal (2-DG) stimuláltuk (300 mg/kg i.v.). Az anyagokat 25-30 perccel a 2-DG beadása után adtuk i.v.. A gyomor motoros működését a gyomor tónusával és a kontrakciók amplitúdójával jellemeztük. A gyomor tónusát a következő képlet alapján számoltuk: a fázisos kontrakciók legalacsonyabb pontjainak összege 6 percre számolva (cmH₂O) / a kontrakciók száma 6 percen belül. A gyomor tónusát cmH₂O-ban fejeztük ki hasonlóan az amplitúdók átlagához (Motility index), amelyet a 6 percre számolt amplitúdók összegének és a kontrakciók számának hányadosából nyertünk.

3.7 Anyagok:

az α_2 adrenoceptor agonista	klonidin-hidrogén-klorid,
az α_2 adrenoceptor antagonist	yohimbin- hidrogén-klorid,
a szelektív α_{2B} adrenoceptor antagonist	prazosin- hidrogén-klorid,
a nem-szelektív opioid receptor antagonist	naloxon- hidrogén-klorid,
a nitrogén-oxid szintáz inhibitor	N ^G -nitro-L-arginin (L-NNA),
centrális vágusz stimuláns	2-deoxi-D-glukóz (2-DG),
a szelektív α_{2A} adrenoceptor agonista	oxymetazolin,
a szelektív α_{2B} adrenoceptor antagonist	2-[2-(4-(O-metoxi-fenil) piperazin-1-il)etil]-4,4-dimetil-1,3-(2H,4H)-isoquinolindion-dihidrogén-klorid (ARC-239),
a szelektív δ opioid receptor agonista	deltorfin II,

a szelektív μ opioid receptor agonista	[D-Ala ² , MePhe ⁴ , Gly ⁵ -ol] enkefalin (DAGO),
a μ opioid receptor agonista	morfin-hidrogén-klorid,
rövid hatású anesztetikum	éter,
hosszú hatású anesztetikum	uretán.

Az anyagokat szubkután (s.c.), intracerebroventrikulárisan (i.c.v.), intraciszternálisan (i.c.), intravénásan (i.v.), orálisan (p.o.) és intraperitoneálisan (i.p.) adagoltuk. Az anyagokat fiziológiás sóoldatban oldottuk, perifériás adagolás esetén 100 grammonként 0,5 ml-ben, míg az i.c. és az i.c.v. adagolás esetén az injektált volumen 5 μ l és 10 μ l volt. A kontroll-csoportokat fiziológiás sóoldattal kezeltük.

3.8 Statisztikai analízis:

Minden értéket átlag \pm S.E.M. formában fejeztük ki. A gyomorürülés és az alkoholos fekélymodell esetében az adatokat variancia analízissel végeztük (ANOVA) és Newman-Keuls post hoc tesztet alkalmaztunk. A gyomorsav-szekréció meghatározása esetén a különbségeket "Student's t-test" segítségével értékeltük vagy az ANOVA-t Tukey teszt követte a többszörös összehasonlítás céljából. $P < 0,05$ esetén a különbségeket szignifikánsnak tekintettük.

4 EREDMÉNYEK

4.1. Az α_2 adrenoceptor agonisták és az opioidok hatása a gyomorürülésre

Eredményeink alapján mind a nem szelektív α_2 adrenoceptor agonista klonidin, mind a szelektív α_{2A} adrenoceptor agonista oxymetazolin dózis-függően gátolta a gyomorürülést perifériás adagolás során. Mindezek az eredmények az α_2 adrenoceptorok gyomorürülés szabályozásában betöltött szerepére utalnak. Az ED₃₀ érték szubkután adagolás során a klonidin esetében 0,54 μ mol/kg, míg az oxymetazolin esetében 0,81 μ mol/kg volt. Az α_2 antagonistá yohimbin (12,82 μ mol/kg, s.c.) gátolta a klonidin (3,76 μ mol/kg, s.c.) gyomorürülést késleltető hatását, míg a szelektív $\alpha_{2B/2C}$ adrenoceptor antagonistá prazosin (1,19 μ mol/kg, s.c.) és ARC-239 (0,68 μ mol/kg, s.c.)

nem befolyásolta. Mindezek alapján úgy tűnik az α_{2A} adrenoceptor szubtypus játszik domináns szerepet a gyomorürülés szabályozásában.

Kísérleteink következő fázisában vizsgáltuk, szerepet játszik-e a nitrogén oxid az α_2 adrenoceptor agonisták indukálta gyomorürülés-gátlásban. A NO szintáz inhibitor N^G-nitro-L-arginin (91,3 $\mu\text{mol/kg}$, i.v.) önmagában is gyengén gátolta a gyomor ürülését, viszont a klonidin (3,76 $\mu\text{mol/kg}$, s.c.) hatását nem függesztette fel.

A további kísérletekben vizsgáltuk, kimutatható-e opioid komponens a klonidin gyomorürülést -gátló mechanizmusában, így az s.c. adott, nem-szelektív opioid receptor antagonistá naloxon (2,75 $\mu\text{mol/kg}$, s.c.) hatását vizsgáltuk az s.c. injektált klonidin (3,76 $\mu\text{mol/kg}$, s.c.) által indukálta gátláson. Amiként eredményeink mutatják a naloxon nem befolyásolta azt.

A továbbiakban felmerült a kérdés, centrális vagy perifériás mechanizmus játszik szerepet a klonidin gyomorürülést-késleltető hatásában. Eredményeink alapján mind a klonidin, mind a szelektív α_{2A} adrenoceptor agonista oxymetazolin dózis-függően csökkentette a gyomorürülést centrális adagolás során. Az ED₃₀ érték a klonidin esetében 29,84 nmol/patkány, míg az oxymetazolin esetén 7,93 nmol/patkány volt i.c.v. adagolás során. Mindezek alapján felvetődött a kérdés, hogy a klonidin által centrálisan indukált gátlás, milyen módon jut ki a perifériára, így vizsgáltuk a vágusz szerepét a hatásban. Kísérleteinkben a bilateláris cervikális vagotómia nem befolyásolta a klonidin (37,6 nmol/patkány, i.c.v.) hatását.

Egy másik kísérletsorozatban a centrális opioid receptorok a gyomorürülés szabályozásában betöltött szerepét vizsgáltuk. Az i.c.v. adott μ opioid receptor agonista morfin és DAGO dózis-függően késleltette a gyomor ürülését. Az ED₃₀ érték a morfin esetében 118 nmol/patkány, a DAGO esetében 15,7 nmol/patkány volt i.c.v. adagolás során. A morfin (529 nmol/patkány, i.c.v.) és a DAGO (19,5 nmol/patkány, i.c.v.) hatását a naloxon (2,75 $\mu\text{mol/kg}$, s.c.) antagonizálta. Kísérleteinkben az i.c.v. adott δ opioid receptor agonista deltorfin II (56,7 nmol/patkány, i.c.v.) szintén gátolta a gyomorürülést.

4.2. Az α_2 adrenoceptor agonisták hatása a gyomor motoros aktivitására

Az α_2 adrenoceptor agonistáknak a gyomor motoros aktivitására gyakorolt hatását a gyomorba levezetett ballon segítségével néztük. A módszerrel lehetővé vált a gyomor két fő mozgását elkülönülten tanulmányozni így a fundus tónusát és az antrum kontrakcióit. Eredményeink alapján a klonidin (0,75 $\mu\text{mol/kg}$, i.v.) nem befolyásolta a gyomor bazális tónusát uretán altatott állaton, ezzel szemben csökkentette a 2-DG stimulálta gyomortónust és kontrakciókat. A gátló hatást a yohimbin antagonizálta (10 $\mu\text{mol/kg}$, i.v.) a szelektív $\alpha_{2B/2C}$ antagonistá prazosin (0,23 $\mu\text{mol/kg}$, i.v.), nem befolyásolta, ami az α_{2A} adrenoceptor szubtípus dominánsabb szerepére utalhat. A szelektív α_{2A} adrenoceptor agonista oxymetazolin (0,185-3,4 $\mu\text{mol/kg}$, i.v.) szintén gátolta gyomor tónusát és kontrakcióit de hatását (3,4 $\mu\text{mol/kg}$, i.v. oxymetazolin) a yohimbin (10 $\mu\text{mol/kg}$, i.v.) csak részben függesztette fel. Így a gyomor kontrakciók visszatértek, míg a gyomor tónusa nem változott. A klonidin gyomormotilitás-gátló hatását a naloxon (1,3 $\mu\text{mol/kg}$, i.v.) nem módosította, ami arra utal, hogy opioid komponens nem játszik szerepet a hatás mechanizmusában.

4.3. Az α_2 adrenoceptor agonisták hatása a gyomorsav-szekréción

A gyomorsav-szekréción pylorus-lekötött patkányokon vizsgáltuk. Eredményeink alapján mind a klonidin, mind az oxymetazolin dózis-függően csökkentette a gyomorszekréción i.c.v. adagolás során. Az ED_{30} érték a klonidint tekintve 20 nmol/patkány, míg az oxymetazolin esetén 7,5 nmol/patkány volt i.c.v. adagolás mellett. A klonidin (23,5 nmol/patkány, i.c.v.) és az oxymetazolin (16,8 nmol/patkány, i.c.v.) által centrálisan indukált gyomorszekréción-gátlást a yohimbin (51,2 nmol/patkány, i.c.v.) antagonizálta. A naloxon (50 nmol/patkány, i.c.v.) szintén csökkentette a klonidin (47 nmol/patkány, i.c.v.) és az oxymetazolin (16,8 nmol/patkány, i.c.v.) hatását.

4.4. Az α_2 adrenoceptor agonisták és opioidok hatása az alkohol-indukálta fekélyképződésre

A kísérletek egy másik fázisában az α_2 adrenoceptor agonista klonidin hatását vizsgáltuk alkohol-indukálta fekélymodellen. Az i.c.v. adott klonidin dózis-függően csökkentette gyomorlézió-képződést. Az ED_{30} érték 139 pmol/patkány volt i.c.v. adás

során. A klonidin gyomorvédő hatását (0,47 nmol/patkány, i.c.v.) a yohimbin (50 nmol/patkány, i.c.v.) és a prazosin (5 nmol/patkány, i.c.v.) gátolta. Ezentúl a naloxon is (50 nmol/patkány, i.c.v.) felfüggesztette a gasztroprotektív hatást, ami opioid komponens jelenlétére utal a mechanizmusban.

A DAGO (ED₅₀: 0,0068 nmol/patkány, i.c.v.) és a deltorfin II (ED₅₀: 0,12 nmol/patkány, i.c.v.) szintén gyomorvédelmet indukált i.c.v. adagolás során.

5 KÖVETKEZTETÉSEK

1. α_2 adrenoceptorok:

A jelen tanulmány eredményei arra utalnak, hogy az α_2 adrenerg rendszer szerepet játszik a gyomor motoros működéseinek (így gyomormotilitás és gyomorürülés) és a gyomorsav-szekréciónak a szabályozásában.

5.1.1. Eredményeinkből a levonható a következtetés, hogy valószínűleg nincs összefüggés a klonidin gyomorvédő hatása és a gyomormotilitást/gyomorsav-szekréción gátló hatása között, mivel

1. a klonidin gyomorvédő dózisa sokkal kisebb a gyomor kontraktilitását, a gyomorürülést és a gyomorsav-szekréción csökkentő dózisoknál, következésképpen a klonidin gasztroprotektív dózisa nem befolyásolnak más gasztrointesztinális működést. A nagyobb dózisoknál bekövetkező gyomorürülés-késleltetés tehető felelőssé a klonidin magasabb dózistartományokban csökkenő gyomorvédő hatásáért.
2. eltérő α_2 adrenoceptor szubtypusok szabályozzák a gyomorvédelmet és a gyomormotilitást/gyomorsav-szekréción, így α_{2B} adrenoceptor szubtypusok játszhatnak szerepet a nyálkahártyavédő mechanizmusokban, míg valószínűleg α_{2A} adrenoceptor szubtypusok szabályozzák a gyomormotilitás és gyomorsav-szekréción,
3. a nyálkahártyavédő-mechanizmusokban valószínűleg szerepelnek endogén opioidok míg a klonidin által indukált gyomormotilitás-gátlásban nem.

5.1.2. Eredményeink alapján az alábbi következtetések is levonhatók:

4. a nitrogén oxid valószínűleg nem játszik szerepet az α_2 adrenoceptorok stimulálása által kiváltott gyomorürülés-gátlásban,
5. feltehetően vágusz-független mechanizmus szabályozza a centrális α_2 adrenoceptorok aktiválása által kiváltott gyomorürülés-késleltetést.

5.2. Opioid receptorok:

- A centrális opioid receptorok aktivitációja a gyomorürülés késleltetéséhez vezethet; feltehetően mind a centrális μ mind a δ opioid receptorok részt vesznek a hatás létrejöttében,
- A μ opioid receptor stimulánsok gyomorvédő dózisaik valószínűleg nem befolyásolják a gyomorürülést.

A TÉZISEK ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

Közlemények:

1. Fülöp K, Zádori Z, Rónai AZ, Gyires K, Characterisation of alpha2-adrenoceptor subtypes involved in gastric emptying, gastric motility and gastric mucosal defence. Eur J Pharmacol. 2005;528(1-3):150-7.
2. Zádori Z, Shujaa N, Fülöp K, Dunkel P, Gyires K, Pre- and postsynaptic mechanisms in the clonidine- and oxymetazoline-induced inhibition of gastric motility in the rat. Neurochem Int. 2007;51(5):297-305.
3. Müllner K, Rónai AZ, Fülöp K, Fürst S, Gyires K, Involvement of central K(ATP) channels in the gastric antisecretory action of alpha2-adrenoceptor agonists and beta-endorphin in rats. Eur J Pharmacol. 2002; 435(2-3):225-9.

Absztraktok:

1. Fülöp, K., Zádori, Z., Nada A.S., Gyires, K., Central GABA receptors mediate gastric mucosal defence in the rat, Zeitschrift für Gastroenterologie, 40 (2002) 5, 20.
2. Gyires, K., Fülöp, K., Zádori, Z., Nyul, Sz., Müllner, K., N-methyl-D-aspartate (NMDA)-induced gastroprotective effect involves both opioid and GABAergic pathways, Zeitschrift für Gastroenterologie, 40 (2002) 5, 20.
3. Fülöp, K., S.A. Nada, K. Müllner, Zádori, Z., Nyul, Sz. and Gyires, K., Endomorphin-1 and endomorphin-2 induce gastroprotective effect in the rat, Acta Physiologica Hungarica, 89 (2002) 1-3.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁSOK

Ez a tanulmány a Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetében készült, Budapesten.

Szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőmnek Professor Gyires Klára asszonynak, tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy lehetővé tette Ph. D. munkám elkészítését és folyamatosan támogatott, hogy bevezetett engem a kísérleti farmakológiai kutatások területére és folyamatosan értékes elméleti és gyakorlati tanácsokkal látott el.

Megköszönöm továbbá Professor Füst Zsuzsanna asszonynak a támogatását, Dr. Rónai Andrásnak az értékes gyakorlati és elméleti tanácsait.

Köszönöm kollégáimnak Dr. Al-Khrasani Mahmoudnak, Dr. Zádori Zoltánnak, Dr. Müller Katalinnak, Szalai Juditnak, Péter Sámuelnek, Wachtl Ilonának, Balogh Jenőnek, Gulyás Antalnak, és mindenki másnak, akik szívesen segítettek munkámban.

Végezetül köszönöm egész családomnak a türelmüket és támogatásukat.