

Ph.D. értekezés tézisei

**Növényi eredetű és endogén anyagok hatása a fájdalom spinális
mechanizmusaira patkányban**

Dr. Farkas Ibolya M.D.

Témavezető:

Prof. Dr. Horváth Gyöngyi M.D., D.Sc.

**Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Élettani Intézet**

**2011
Szeged**

1. Bevezetés

A fájdalomérzet kialakulásának háttérben álló mechanizmusok felderítése napjainkban is számos kutatócsoport fő célkitűzését képezi. A fájdalomcsillapító hatású anyagok jelentős hányadát izolálták növényekből vagy természetes anyagokból, melyeknek egy része a szervezetben is előforduló ún. endogén ligand. Ezen anyagok vizsgálata nemcsak az ideális fájdalomcsillapító gyógyszer megtalálásához juttathat el bennünket, de egyre pontosabb betekintést nyújthat a fájdalommal járó kórképek patomechanizmusába is. Kísérleteink során két endogén anyag, az endomorfín-1 (EM) és az N-arachidonoyl dopamin (NADA), valamint a növényi eredetű vinpocetin fájdalomra gyakorolt hatását vizsgáltuk patkányban.

2. Célkitűzések

- 1.** A NADA fájdalomcsillapító hatásának vizsgálata spinális szinten termális hiperalgesiában, patkányban.
- 2.** Az 1-es típusú cannabinoid receptor (CB1) és a tranziens receptor potenciál vanilloid-1 (TRPV1)-receptor szerepének tisztázása a NADA antinociceptív hatásában.
- 3.** A NADA és az EM kölcsönhatásának vizsgálata spinális szinten.
- 4.** Perineurálisan adott vinpocetin hatásának tanulmányozása az idegnövekedési faktor (NGF) perifériás idegen belüli retrográd transzportjára patkányban.
- 5.** Perineurális vinpocetin kezelés fájdalomra gyakorolt hatásának vizsgálata patkányban.

3. Eredmények

1. Intratekálisan adott NADA önmagában szignifikáns, dózisfüggő antinociceptív hatást eredményezett a kísérlet teljes időtartamára.

2. A CB1-antagonista AM 251 nem befolyásolta a 15 µg dózisban adott NADA hatását, de szignifikánsan csökkentette az 50 µg NADA által kiváltott antinociceptív hatást. A TRPV1 antagonistá AMG 9810 mindkét dózis esetén szignifikánsan csökkentette a NADA fájdalomcsillapító hatását.

3. A NADA és EM együttes intratekális adása után 1:15 arány esetén (EM:NADA = 0,3:5 µg) a kombináció csaknem a kísérlet teljes időtartamára kiterjedően hatásos volt. Az 1:50 arányú kombináció 0,1:5 µg esetén 30 percig tartó szignifikáns antihyperalgeziát eredményezett, míg magasabb koncentráció esetén (EM:NADA = 0.3:15 µg) átmeneti potencírozó hatást tapasztaltunk.

4. A perineurálisan adott vinpocetin 10^{-6} M koncentrációban a fluoridrezisztens savi foszfataz (FRAP) és a tiamin monofoszfataz (TMP) deplécióját, valamint a P-anyag (SP) immunreaktivitásának csökkenését idézte elő az azonos oldali, szegmentálisan érintett ipsilateralis gerincvelői hátsó szarvban. Emellett a 125 I-izotóppal jelölt NGF nervus ischiadicuson belüli retrograd transzportját is blokkolta.

5. Perineurálisan alkalmazott vinpocetin szignifikánsan csökkentette a kezelés után három nappal intraplantarisan beadott formalin hatására kialakult nocicepciót patkányokban, valamint meggátolta a c-fos expresszió növekedését a szegmentálisan érintett, ipsilateralis gerincvelői hátsó szarvban.

4. Összefoglalás

1. Kísérleteinkkel igazoltuk, hogy az intratekálisan adott NADA antinociceptív hatású termális hiperalgéziában, és ebben a hatásban feltehetőleg mind a CB1-, mind a TRPV1-receptor szerepet játszik.
2. NADA és EM együttes intratekális adása után additív antinociceptív hatást észleltünk, de szinergista hatást egyik dózis esetében sem tapasztaltunk.
3. Sikerült igazolnunk, hogy a perineurálisan alkalmazott vinpocetin antinociceptív hatású, mely alapján felmerül a lehetőség, hogy a jelenleg főként agyi keringészavarral járó kórképekben széles körben alkalmazott szer a későbbiekben a krónikus fájdalommal járó betegségek esetén is alkalmazhatóvá válik.

5. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

- I. **Farkas I.**, Tuboly G., Benedek G., Horváth G. The antinociceptive potency of N-arachidonoyl-dopamine (NADA) and its interaction with endomorphin-1 at the spinal level. *Pharmacol Biochem Behav* 2011 May. Epub ahead of print. **Impact factor: 2,967**
- II. Knyihár-Csillik E., Vécsei L., Mihály A., Fenyő R., **Farkas I.**, Krisztin-Péva B., Csillik B. Effect of vinpocetine on retrograde axoplasmic transport. *Ann Anat.* 2007; 189:39-45. **Impact factor: 0,817**
- III. Csillik B., Mihály A., Krisztin-Péva B., **Farkas I.**, Knyihár-Csillik E. Mitigation of nociception via transganglionic degenerative atrophy: possible mechanism of vinpocetine-induced blockade of retrograde axoplasmic transport. *Ann Anat.* 2008;190:140-145. **Impact factor: 0,932.**