

Doktori értekezés tézisei

**Galanin és monoaminerg rendszer jelentősége  
a vazopresszin kiválasztás  
szabályozásában**

**Molnár Andor**

Témavezetők:

**Dr. László A. Ferenc, tudományos tanácsadó**  
**Dr. László Ferenc, egyetemi tanár**  
**Dr. Varga Csaba, egyetemi docens**

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM  
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR  
ÖSSZEHASONLÍTÓ ÉLETTANI TANSZÉK

2007  
Szeged

## **BEVEZETÉS**

### ***A vazopresszin kiválasztás centrális regulációja***

A vazopresszin (VP) a hipotalamusz magnocelluláris régiójában, főleg a nucleus supraopticus és a nucleus paraventricularis neuronjaiban szintetizálódik. A szintézist követően neuroszekréciós granulomok formájában, axonális transzporttal, a hipofízis nyélen át jut a hipofízis hátsó lebenyének pituicitáihoz. A VP innen jut a vérkeringésbe. E szerint az általánosan elfogadott hipotézis szerint az NH, csak mint a VP raktározás színtere játszik szerepet.

Egy másik hipotézis szerint az izolált patkány NH szövetkultúra pituicitái képesek VP szintézisre és kiválasztásra. Az utóbbi hipotézist támasztja alá, hogy az NH pituicitáiban VP gén expresszió zajlik, és a szövettenyészet felülúszó médiumában megjelenő VP-t immunológiai és tömegspektrográfias módszerekkel azonosították.

### ***Monoaminerg rendszer szerepe***

A VP-t termelő hipotalamikus magnocelluláris magvakban számos neurotranszmitter és neuropeptid lokalizálódik. Ezek a vegyületek az idegvégződésekből felszabadulva, a hipofízis hátsó lebenyébe kerülve részt vehetnek a VP kiválasztás regulációjában.

Az említett neuroaktív anyagok közül az agy monoamin vegyületei, a hisztamin (HA), a dopamin (DA), a szerotonin (5-HT), és az adrenerg rendszer is részt vesznek a VP szekréció szabályozásában.

### ***Galanin és monoaminerg interakció***

A disszertációban feldolgozott kísérletsorozatok elméleti alapja, hogy a neurotranszmitter galanin (GAL) jelentős szerepet játszik az NH rendszer működésének, a VP kiválasztásának regulációjában és kapcsolatban van az agy monoaminerg rendszereivel.

Általánosan elfogadott nézet, hogy a GAL, valamint a monoaminerg rendszerek által kiváltott centrális reguláció két szinten érvényesülhet: hipotalamikus (szomatodendrikus), illetve NH (nerve terminál) szinten, vagy más néven neuron-neuron, vagy neuron-glia interakció eredményeként mehet végbe. Az irodalmi adatok többsége amellet szól, hogy a GAL, valamint a monoaminerg rendszer a hipotalamusz szomatodendrikus szintjén fejt ki hatását. A GAL, a monoaminok, illetve az interakciójuk által kiváltott VP szintézis és kiválasztás NH szinten kevésbé vizsgált problémakör. E meggondolásból kiindulva a fent említett neurotranszmitterek VP termelésre és kiválasztásra kifejtett hatását vizsgáltuk *in vivo* körülmények között, illetve *in vitro* izolált NH sejttenyészetben.

## CÉLKITŰZÉS

A humán betegségekben, például Alzheimer-kórban is szerepet játszó GAL élettani hatásainak megismerését, valamint a GAL- monoaminerg rendszer kapcsolatának kutatását tűztük ki célul.

*In vivo* kutatásaink során a következő kérdések megválaszolására törekedtünk:

1. Van-e különbség a patkány, sertés, és humán GAL, valamint a humán GAL fragmenseinek VP szekrécióna gyakorolt hatása között intracerebroventrikuláris (i.c.v.) és intravénás (i.v.) adagolás után patkányban?
2. Ozmotikus stimulus (2.5% NaCl oldat) utáni VP koncentráció változásokat hogyan módosítják a különböző GAL fragmensek és származékok?
3. Milyen változást idéz elő a GAL kezelés a nem-oszmotikus inger (HA) által kiváltott VP koncentrációban?
4. A GAL indukálta VP szekrécións változások kivédhetők-e a GAL antagonistá galantiddal (M15)?

*In vitro* kísérleteink segítségével az alábbi kérdésekre kívántunk választ kapni:

1. A GAL-erg rendszer direkt módon hat-e a VP kiválasztásra izolált NH szövetkultúrában?
2. Aspecifikus ozmotikus inger ( $K^+$  adagolás) utáni VP koncentráció változásokat hogyan módosítja a patkány GAL kezelése?
3. Hogyan befolyásolják a monoaminerg vegyületek az NH szövettenyészet felülúszó médiumának VP koncentrációját?
4. Módosítja-e a monoaminerg vegyületek hatását a különböző receptor-specifikus antagonisták alkalmazása?
5. Hogyan hatnak az izolált NH szövetkultúra VP termelésére a GAL-monoaminerg interakciók?

## **MÓDSZEREK**

### ***In vivo* módszerek**

Kísérleteinkhez 180-250 g tömegű, hím Wistar patkányokat használtunk. Éter altatásban, jobb oldali laterális agykamrájukba, i.c.v. kanült helyeztünk.

Felhasznált anyagok:

1. GAL vegyületek  
(i.c.v. – 10  $\mu$ l (0.32  $\mu$ g)/állat; i.v. – 0.2 ml (3.2  $\mu$ g)/állat)
2. 2.5% NaCl oldat  
(i.p. 2 ml/100 g testsúly, közvetlenül a GAL kezelés előtt)
3. HA (i.p. 0.01 mg/100 g testsúly, 15 perccel a GAL kezelés után)
4. Galantid (M15, GAL antagonistá)  
(i.c.v. – 10  $\mu$ l (0.22  $\mu$ g)/állat, 15 perccel a GAL kezelés előtt)

A kezelések után az állatokat dekapitáltuk és vérmintákat vettünk. A plazma VP koncentrációját radioimmunoassay (RIA) módszerrel határoztuk meg. Az eredmények statisztikai analíziséhez Tukey - Kramer tesztet használtunk.

## ***In vitro módszerek***

### *Izolált NH szövetkultúra előállítása*

Wistar patkányok dekapitálása után az NH-t steril körülmények között eltávolítottuk. Enzimatis emésztés (tripszin, DN-áz I és II, kollagenáz) után a diszpergált sejteket kollagénnel bevont plasztik Petri csészébe helyeztük. (Viabilitás: 99-100%, Sejtszám:  $2 \times 10^6$ /ml) A VP koncentráció meghatározása a szövetkultúra felülúszó médiumából RIA eljárással történt. Eredményeink statisztikai analízisét Kruskal – Wallis teszttel végeztük.

Felhasznált GAL és monoaminerg vegyületek: Patkány GAL ( $10^{-6}$  M), HA ( $10^{-6}$  M), DA ( $10^{-6}$  M), 5-HT ( $10^{-6}$  M), adrenalin (ADR,  $10^{-6}$  M), noradrenalin (NADR,  $10^{-6}$  M)

Felhasznált GAL antagonisták: Galantid (M15,  $10^{-13}$ - $10^{-7}$  M)

Felhasznált HA antagonisták:

Mepyramine (MEP,  $H_1$  receptor antagonisták,  $10^{-6}$  M)

Cimetidine (CÍM,  $H_2$  receptor antagonisták,  $10^{-6}$  M)

Thioperamide (TPE,  $H_{3,4}$  receptor antagonisták,  $10^{-6}$  M)

Felhasznált 5-HT antagonisták:

WAY-100635 (WAY,  $5-HT_1$ -receptor antagonisták,  $10^{-6}$  M)

Ketanserin (KTS,  $5-HT_2$ -receptor antagonisták,  $10^{-6}$  M)

Metergoline (MTG,  $5-HT_{1,2}$ -receptor antagonisták,  $10^{-6}$  M)

Felhasznált ADR antagonisták:

Phentolamin (PTA,  $\alpha_1 + \alpha_2$ -receptor antagonisták,  $10^{-6}$  M)

Corynanthin (CAT,  $\alpha_1$ -receptor antagonisták  $10^{-6}$  M)

Yohimbin (YOB,  $\alpha_2$ -receptor antagonisták  $10^{-6}$  M)

Felhasznált NADR antagonisták:

Propranolol (PNL,  $\beta_1 + \beta_2$ -receptor antagonisták,  $10^{-6}$  M)

Atenolol (ATL,  $\beta_1$ -receptor antagonisták,  $10^{-6}$  M)

Pindolol (PDL,  $\beta_1 + \beta_2$ -receptor antagonisták,  $10^{-6}$  M)

## **EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS**

### ***1. Galanin hatása a vazopresszin kiválasztásra***

I.c.v., illetve i.v. GAL adagolás nem befolyásolta a bazális VP kiválasztást. Az ozmotikus (2.5% NaCl oldat) és nem-ozmotikus (HA) inger hatására fellépő VP szint emelkedést az i.c.v. GAL kezelés részben, illetve teljes mértékben kivédte. A patkány, sertés és humán GAL hatása megegyezett a VP kiválasztás vonatkozásában.

A 30 aminosavat tartalmazó humán GAL 1-16 N-terminális fragmense, a teljes molekula hatásával megegyezően csökkentette a VP kiválasztást, míg a 16-30 C-terminális GAL fragmens hatástalannak bizonyult. E megfigyelésből arra következtetünk, hogy az aktív centrum a GAL molekula első részére lokalizálódik.

A GAL hatás specificitásának bizonyításához előzetesen alkalmazott GAL antagonistá galantid (M15) kivédte a 2.5%-os NaCl, illetve a HA kezelés hatására emelkedett plazma VP szintnek GAL-okozta csökkenését.

Egy-két órás inkubáció után az izolált patkány NH szövetkultúra felülúszó médiumában a patkány GAL dózistól függően ( $10^{-9}$ - $10^{-6}$  M), szignifikáns módon csökkentette a VP koncentrációt.

Aspecifikus ozmotikus inger, azaz  $K^+$  adagolása a felülúszó médiumhoz jelentősen fokozta a VP kiválasztást, a VP szekréció növekedés előzetes GAL kezeléssel nem védhető ki. Mivel a  $K^+$  hormonszekréciót fokozó hatása nem receptorokhoz kötött, ebből arra következtetünk, hogy a tenyésztett pituitár membránján GAL receptorok helyezkednek el, és a GAL-monoaminerg interakció a specifikus receptorok közreműködésével érvényesül.

### ***2. Hisztamin hatása a vazopresszin kiválasztásra***

HA hatására a VP termelés a HA dózistól függően növekedett a NH sejtkultúra felülúszó médiumban. A VP kiválasztás fokozódás részben blokkolható volt előzetesen adott  $H_1$  és  $H_2$  receptor antagonistákkal: MEP ( $H_1$

receptor antagonista), illetve CIM ( $H_2$  receptor antagonista). A  $H_3$ - $H_4$  receptor antagonista TPE hatástalannak bizonyult. Amennyiben a MEP, illetve CIM adagolása a HA hozzáadása után történt, a VP szint emelkedés változatlan maradt. Kísérleteink alapján arra következtetünk, hogy a  $H_1$  és  $H_2$  receptorok szerepet játszanak a HA által kiváltott VP szekréciónak fokozódásában *in vitro* körülmények között, míg a  $H_3$ + $H_4$  receptor antagonista TPE ineffektív. A HA kezelés előtt adagolt GAL részben kivédte a VP szint emelkedést, míg a HA adagolás után alkalmazott GAL nem csökkentette az NH VP kiválasztásának fokozódását. Ezt a jelenséget azzal magyarázzuk, hogy a HA-val történő 20 perces előinkubációs periódus alatt jelentős VP szekréciónövekedés jön létre, amelyet az utólag adott HA antagonisták, illetve GAL jelentősen nem tud csökkenteni. Eredményeink arra utalnak, hogy a HA-erg reguláció és a GAL-HA interakció a VP kiválasztás vonatkozásában a hipotalamusztól függetlenül, a hipofízis hátsólebeny szintjén is érvényesül.

### ***3. Dopamin hatása a vazopresszin kiválasztásra***

DA növelte a VP szintet az NH szövetkultúrában. A DA által kiváltott VP szint emelkedést a médiumhoz előzetesen hozzáadott GAL teljes mértékben kivédte. A GAL receptor antagonista galantid (M15) viszont megelőzte a GAL DA-blokkoló hatását. Vizsgálataink arra utalnak, hogy az NH sejteiben (a pituitárában) DA receptorok vannak és a DA-erg reguláció, valamint a GAL-DA interakció a hipotalamusztól függetlenül, a hipofízis hátsólebeny szintjén is érvényesül.

### ***4. Szerotonin hatása a vazopresszin kiválasztásra***

5-HT hatására a VP szint, az 5-HT dózistól függően szignifikáns emelkedést mutatott a szövetkultúra felülúszó médiumában. A VP kiválasztás fokozódása részben megakadályozható volt az 5-HT kezelés előtt adott 5-HT antagonista KTS-sel, illetve MTG-vel. A WAY nem befolyásolta az 5-HT okozta VP szekréciónövekedést. Ezek alapján arra következtetünk, hogy az

5-HT<sub>2</sub> receptor a felelős az 5-HT által kiváltott VP szekréció növekedésben, izolált NH szövetkultúrában. Az 5-HT által kiváltott VP kiválasztás fokozódása részben kivédhető volt előzetesen adagolt GAL bejuttatásával. Amennyiben az 5-HT adagolás megelőzte a GAL hozzáadását, a GAL preventív hatása nem érvényesült. Mindezek alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az 5-HT rendszer a VP kiválasztást direkt módon, a hátsó lebeny szintjén is befolyásolja.

### ***5. Adrenerg rendszer hatása a vazopresszin kiválasztásra***

Az adrenerg rendszer vegyületei, az ADR, illetve az NADR egyaránt növelte az NH sejtek VP termelését. Előzetesen adott  $\alpha$  receptor antagonistá PTA ( $\alpha_1+\alpha_2$  receptor antagonistá), illetve CAT ( $\alpha_1$  receptor antagonistá) kivédte a VP szint emelkedést, míg az  $\alpha_2$  receptor antagonistá YOB nem befolyásolta az ADR-okozta VP koncentráció fokozódást. A  $\beta_1+\beta_2$  receptor antagonistá PNL az NADR adás előtt megakadályozta a VP szint emelkedést. Az ATL ( $\beta_1$  receptor antagonistá) nem változtatta meg az NADR indukálta VP koncentráció növekedést. Meglepő eredményt kaptunk a PDL ( $\beta_1+\beta_2$  receptor antagonistá) kezelést követően. A PDL önmagában (az NADR adáshoz hasonlóan) fokozta a VP termelést. Az ellentmondó eredményt az magyarázhatja, hogy a PDL-nek nemcsak  $\beta$  receptor blokkoló hatása van, hanem jelentős „intrinsic sympathomimetic action (ISA)” tulajdonságának megfelelően erős adrenerg agonista hatással is rendelkezik. Előzetesen adott GAL kivédte az ADR, illetve NADR-okozta VP szint emelkedést. Vizsgálataink alapján arra következtetünk, hogy az  $\alpha_1$  és  $\beta_2$  adrenerg receptorokon keresztül érvényesül az ADR, illetve NADR által kiváltott VP termelés fokozódás NH szövetkultúrában. A VP kiválasztás adrenerg regulációja és a GAL-adrenerg interakció a hipofízis hátsólebeny szintjén is kimutatható.

## ÖSSZEFOGLALÁS

Kísérleteink során bizonyítottuk, hogy *in vivo* körülmények között a GAL-erg rendszer jelentős szerepet játszik a VP kiválasztás regulációjában. *In vitro* eredményeink alapján a VP szekréció GAL-erg kontrollja és a GAL-monoaminerg interakció az izolált NH szövetkultúrában a hipotalamusztól függetlenül, a hipofízis hátsólebeny szintjén is érvényesül.

Kutatásaink alapkutatásnak minősülnek. Eredményeinkkel hozzájárulni kívánunk a hipotalamo-NH rendszer és GAL-erg rendszer működésének jobb megértéséhez, amely perspektivikus lehet az Alzheimer-kór hatékony kezelési eljárásainak kidolgozásában.

## TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

### *Saját közlemények az értekezés témaköréből*

1. M. Gálfi, M. Radács, A. Juhász, F. László, A. Molnár, F.A. László. Serotonin-induced enhancement of vasopressin and oxytocin secretion in rat neurohypophyseal tissue culture. Regul Pept. 2005, 127: 225-231. *Impakt faktor: 2.272 (2005)*
2. Andor Molnár, Lajos Balásperi, Márta Gálfi, Ferenc László, Csaba Varga, Anikó Berkó, Ferenc A. László. Inhibitory effects of different galanin compounds and fragments on osmotically and histamine-induced enhanced vasopressin secretion in rats. (2006 MEAT Ifjúsági Különdíjas közlemény) Eur J Pharmacol. 2005; 516(2):174-179. *Impakt faktor: 2.477 (2005)*
3. M. Radács, M. Gálfi, A. Juhász, Cs. Varga, A. Molnár, F. László, F.A. László. Histamine-induced enhancement of vasopressin and oxytocin secretion in rat neurohypophyseal tissue cultures. Regul Pept. 2006;134(2-3):82-88. *Impakt faktor: 2.272 (2005)*
4. M. Radács, M. Gálfi, Gy. Nagyéri, A.H. Molnár, Cs. Varga, F. László, F.A. László. Significance of the adrenergic system in the regulation of vasopressin secretion in rat neurohypophyseal tissue cultures. Regul Pept. (2007) elbírálás alatt

### *Az értekezés témájához nem tartozó közlemények*

1. Elizabeth Knyihár-Csillik, Zoltán Chadaide, Etsuo Okuno, Beata Krisztin-Péva, József Toldi, Csaba Varga, Andor Molnár, Bert Csillik, László Vécsei. Kynurenine aminotransferase in the supratentorial dura mater of the rat: effect of stimulation of the trigeminal ganglion. Exp Neurol. 2004, 186: 242-247. *Impakt faktor: 3.369 (2004)*
2. B.J.R. Whittle, C. Varga, A. Pósa, A. Molnár, M. Collin, C. Thiemermann. Reduction of experimental colitis in the rat by inhibitors of glycogen synthase kinase-3 $\beta$ . Brit J Pharmacol. 2006; 147(5):575-582. *Impakt faktor: 3.410 (2005)*
3. Andor H. Molnár, Csaba Varga, Tamás Janáky, Gábor Tóth, Géza Tóth, Judit Farkas, Ferenc László, Ferenc A. László. Biological half-life and organ distribution of [<sup>3</sup>H]8-arginine vasopressin following administration of vasopressin receptor antagonist OPC-31260. Regul Pept. 2007; 141(1-3):12-18. *Impakt faktor: 2.272 (2005)*

4. **Andor H. Molnár**, Csaba Varga, Anikó Berkó, Imre Rojik, Árpád Párducz, Ferenc László, Ferenc A. László  
Inhibitory effect of vasopressin receptor antagonist OPC-31260 on experimental brain oedema induced by global cerebral ischaemia.  
*Acta Neurochirurgica* (2007) elbírálás alatt

*Az értekezés témájához tartozó előadások absztraktjai*

1. László F.A., Baláspiri L., Varga Cs., **Molnár A.**, László F.  
Importance of the galaninergic system in the central regulation of vasopressin secretion. 11<sup>th</sup> ENEA Congress, 2004. 04. 24-27., Sorrento-Nápoly, Olaszország
2. **Molnár A.**, Varga Cs., Baláspiri L., László F., László F.A.  
Galaninerg rendszer jelentősége a vazopresszin kiválasztás centrális szabályozásában. MEAT XX. Kongresszusa, 2004. 05. 20-22., Szolnok  
*Orv. Hetil. 145, Suppl. 3, 1098, 2004.*
3. Radács M., Gálfi M., Juhász A., László F., **Molnár A.**, László F.A.  
A serotonin hatása a neurohypophysis hormonok elválasztására.  
MEAT XX. Kongresszusa, 2004. 05. 20-22., Szolnok  
*Orv. Hetil. 145, Suppl. 3, 1102, 2004.*
4. **Molnár Andor**, Varga Csaba, ifj. László Ferenc, Baláspiri Lajos, Gálfi Márta, Radács Marianna, László Ferenc. A galanin a vazopresszin kiválasztást centrálisan, a neurohipofízisre hatva direkt módon szabályozza.  
Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság VI. Kongresszusa, 2004. 12. 9-11., Debrecen
5. Marianna Radács, M. Gálfi, A. Juhász, A. Petri, **A. Molnár**, F. László, F.A. László. A histamin receptorok szerepe az oxytocin és vasopressin release szabályozásában. MÉT LXIX. Vándorgyűlése, 2005. 06. 2-4., Budapest  
*Acta Physiologica Hungarica 92, 300, 2005.*
6. **Andor H. Molnár**. Effects of different galanin compounds and fragments on vasopressin and oxytocin secretion in rats.  
SZTE TTK Biológia Doktori Iskola Ph.D. hallgatóinak munkabeszámoló konferenciája, 2006. 05. 11-12., Szeged  
*Acta Biologica Szegediensis (2006) Közlésre elfogadva*
7. Nagyéri György, Radács Mariann, Gálfi Márta, Baláspiri Lajos, **Molnár Andor**, László Ferenc, Varga Csaba, László A. Ferenc.  
Galanin származékok és fragmensek hatása az oxytocin szekrécióra patkányban. MEAT XXI. Kongresszusa, 2006. 05. 18-20., Debrecen  
*Magyar Belorvosi Archívum, Suppl. 1, 57, 2006.*

8. Nagyéri, Gy., Gálfi, M., Juhász, A., **Molnár, A.**, Radács, M., László, F., László, F.A. Galanin és monoaminerg rendszer interakciójának a vazopresszin és oxytocin kiválasztásra gyakorolt hatásának vizsgálata patkány neurohipofízis sejtenyészetben.  
MÉT LXX. Vándorgyűlése, 2006. 06. 7-9., Szeged  
*Acta Physiologica Hungarica (2006) Közlésre elfogadva*
9. F.A. László, M. Gálfi, Gy. Nagyéri, M. Radács, **A. Molnár**, F. László.  
Effects of the interactions between galanin and the monoaminergic system on vasopressin and oxytocin secretion in rat neurohypophyseal tissue cultures. 12<sup>th</sup> ENEA Congress, 2006. 10. 21-24., Athén, Görögország  
*Hormones 5, Suppl. 1, 124, 2006*
10. **Molnár, A.H.**, Gálfi, M., Radács, M., Nagyéri, Gy., Varga, Cs., László, F., László, F.A. Adrenergic regulation of arginine vasopressin secretion in rat neurohypophyseal tissue cultures.  
MITT XI. Konferenciája, 2007. 01. 24-27., Szeged  
*Clinical Neuroscience (2007) Közlésre elfogadva*
11. **Molnár Andor H.** Galanin hatása a vazopresszin kiválasztásra patkányban.  
SZTE JGYPK Tudományos és Művészeti Műhelyei konferencia, 2007. 04. 10., Szeged

*Az értekezés témájához nem tartozó előadások absztraktjai*

1. László Ferenc A., Varga Csaba, Pósa Anikó, **Molnár Andor**, Pávó Imre, László Ferenc Jr. Raloxifén, illetve ösztadiol kezelés hatása a vazopresszin okozta vazokonstrikcióra ovariektomizált patkányokban.  
MÉT LXVII. Vándorgyűlése, 2003. 05. 2-4., Pécs
2. ifj. László Ferenc, Varga Csaba, **Molnár Andor**, László Ferenc, Egresits József, Finta Ervin, Nemcsik János, Kiss István, Farsang Csaba.  
A dohányzás-okozta vazopresszin kiválasztás mértéke függ az életkortól és a kiindulási szisztolés vérnyomástól.  
Magyar Hypertonia Társaság XII. Kongresszusa, 2004. 12. 1-4., Budapest  
*Hypertonia és Nephrologia, 8 (S4), 169, 2004.*
3. Priger Petra, **Molnár Andor**, Varga Csaba, ifj. László Ferenc, Molnár Zita, László Ferenc, Horváth Krisztina, Berkó Anikó, Kordás Krisztina, Pósa Anikó. A raloxifen hatása a nitrogénmonoxid szintáz és hemoxinogáz enzim aktivitására, a bazális vérnyomásra, az aorta koncentrációra és a szív perfúziós nyomására kísérletes menopauzában.  
Magyar Hypertonia Társaság XII. Kongresszusa, 2004. 12. 1-4., Budapest  
*Hypertonia és Nephrologia, 8 (S4), 170, 2004.*

4. Pósa Anikó, Priger Petra, **Molnár Andor**, Varga Csaba, Molnár Zita, Horváth Krisztina, Berkó Anikó, Kordás Krisztina, László Ferenc, ifj. László Ferenc. A raloxifen csökkenti a vazopresszin-okozta fokozott vazokonstriktiót kísérletes menopauzában in vivo és ex vivo modellekben. Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság VI. Kongresszusa, 2004. 12. 9-11., Debrecen
5. **Molnár, A.**, Janáky, T., Tóth, G., Berkó, A., Varga, Cs., László, F., László, F.A. V<sub>2</sub> vazopresszin antagonistá (OPC-31260) hatása a triciált arginin vazopresszin biológiai felezési idejére és szervmegoszlására. MÉT LXIX. Vándorgyűlése, 2005. 06. 2-4., Budapest  
*Acta Physiologica Hungarica* 92, 285, 2005.
6. **Molnár Andor**, Varga Csaba, Janáky Tamás, Tóth Gábor, Tóth Géza, Farkas Judit, László Ferenc, László A. Ferenc. Az antidiuretikus antagonistá OPC-31260 növeli a triciált arginin vazopresszin biológiai felezési idejét és megváltoztatja szervmegoszlását. MEAT XXI. Kongresszusa, 2006. 05. 18-20., Debrecen  
*Magyar Belorvosi Archívum, Suppl. 1, 54, 2006.*
7. B.J.R. Whittle, Cs.Varga, A. Berko, A. Posa, **A. Molnar**, M. Collin, C. Thiernemann. Modulation of rat colonic TNF- $\alpha$ , iNOS and acute colitis through down-regulation of NF- $\kappa$ B by glycogen synthase kinase-3 $\beta$  inhibition. Digestive Disease Week, 2006. 05. 20-25., Los Angeles, USA  
*Gastroenterology* 130, A551, *Suppl. 2, 2006. Impakt faktor: 12.386 (2005)*
8. **Molnár, A.**, Varga, Cs., Berkó, A., Rojik, I., Párducz, Á., László, F., László, F.A. V<sub>2</sub> vazopresszin antagonistá (OPC-31260) hatása a globális agyi ischémiá indukálta kísérletes agyödémára patkányban. MÉT LXX. Vándorgyűlése, 2006. 06. 7-9., Szeged  
*Acta Physiologica Hungarica (2006) Közlésre elfogadva*
9. Horváth K., László F, B.J.R. Whittle, Pósa A., **Molnár A.**, Berkó A., Varga Cs. Az 5-amino-szalicilsav által kiváltott glutation szint csökkenés szerepe patkányokban, a hem-oxigenáz-1 enzim expressziójára kísérletes colitis modellben. MÉT LXX. Vándorgyűlése, 2006. 06. 7-9., Szeged  
*Acta Physiologica Hungarica (2006) Közlésre elfogadva*
10. Cs. Varga, A. Berkó, K., Horváth, A. Pósa, **A. Molnár**, M. Collin, C. Thiernemann and B.J.R. Whittle. Az NF- $\kappa$  $\beta$  és a gyulladáskeltő mediátorok csökkentése a glikogén szintetáz kináz-3 $\beta$  gátlásával a patkányok vastagbelében. MÉT LXX. Vándorgyűlése, 2006. 06. 7-9., Szeged  
*Acta Physiologica Hungarica (2006) Közlésre elfogadva*

- 11.** Horváth K., László F., J. R. Whittle B., Pósa A., **Molnár A.**, Berkó A., Varga C. 5-amino salicylic acid induced depletion of glutathione protects the colon against trinitrobenzene sulphonic acid injury through heme oxygenase-1 enzyme expression. Magyar Gasztroenterológiai Társaság 48. Nagygyűlése, 2006. június 17-21., Szeged  
*Z. Gastroenterol. 43, 424, 2006* *Impakt Faktor: 0.800 (2005)*
- 12.** K. Horvath, F. Laszlo, B.J.R. Whittle, A. Posa, **A. Molnár**, A. Berko, Cs. Varga. Time and concentration-dependent interaction between glutathione and hem-oxygenase-1 enzyme: an *in vitro* and *in vivo* study. 12<sup>th</sup> ENEA Congress, 2006. 10. 21-24., Athén, Görögország  
*Hormones 5, Suppl. 1, 87, 2006*
- 13.** B.J.R. Whittle, Cs. Varga, A., Berkó, K., Horváth, A., Pósa, **A., Molnár**, C. Thiemermann. Attenuation of indomethacin-induced rat lesions, TNF $\alpha$ -production and iNOS activity by TDZD-8, an inhibitor of glycogen synthase kinase-3 $\beta$ .  
Digestive Diseases Week, 2007. 05. 19-24., Washington, USA  
*Gastroenterology (2007) Közlésre elfogadva Impakt faktor: 12.386 (2005)*
- 14.** B.J.R. Whittle, A., Pósa, A., Berkó, K., Horváth, **A., Molnár**, F. László, Cs. Varga. Unexpected efficacy on the humanised TNF- $\alpha$  antibody, infliximab, in an acute and a chronic model of rat colitis.  
Digestive Diseases Week, 2007. 05. 19-24., Washington, USA