

Endogén és exogén anyagok által indukált hipertermia vizsgálata: a cholecystokinin és a mentol termoregulatórikus hatásai

PhD tézis

Dr. Kéringer Patrik

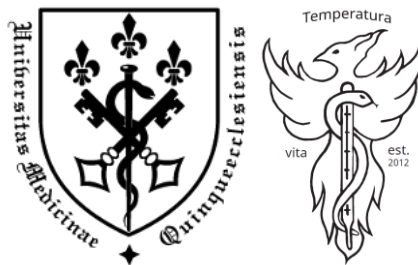
PTE ÁOK Transzlációs Medicina Intézet

Termofiziológia Tanszék

Doktori iskola vezető: Prof. dr. Pintér Erika

Programvezető: Prof. dr. Hegyi Péter

Témavezető: dr. Garami András



Pécs, 2022.

Bevezetés

1.1. Hipertermia

A melegvérű állatok testhőmérséklete egy viszonylag állandó érték, amely egy balance point-nak nevezett érték körül mozog. Amikor a testhőmérséklet ezen szabályozott érték fölé emelkedik, láz vagy hipertermia alakul ki (47). Az emelkedett testhőmérséklet lehet hasznos, pl. a láz segít a szervezetbe jutó mikroorganizmusok elleni védekezésben. Azonban a kifejezett hipertermia ártalmas is lehet és irreverzibilis szövetkárosodást okozhat, pl. a hóguta esetében. A hipertermia endogén és exogén stimulusok által is kiváltható.

1.2. A cholecystokinin (CCK), mint endogén hipertermiát indukáló anyag

A CCK, amely gastrointestinalis hormonként és agyi neurotranszmitterként is funkcionál, kétféle receptoron fejti ki a hatását: a CCK₁ receptoron, amely főleg a gastrointestinalis traktusban található meg, és a CCK₂ receptoron, amely elsősorban a központi idegrendszerben lelhető fel (35). A CCK energiaháztartás-szabályozásban betöltött szerepét már korábban leírták: patkányokon, majmokon és embereken végzett vizsgálatokban a CCK táplálékfelvételt-csökkentő (anorexigén) hatását figyelték meg (16, 17, 28). A CCK termoregulációban játszott szerepét, amely szintén az energiaegyensúly-szabályozás része (15), a korai 1980-as években mutatták ki (9), majd később megfigyelték, hogy a kétféle CCK receptoron keresztül különböző hatással van a testhőmérsékletre. (62). A CCK perifériásan adva a CCK₁ receptoron keresztül hipotermiát idé elő (43, 60), míg a központi idegrendszerbe juttatva a CCK₂ receptoron hatva lázszerű hipertermikus választ hoz létre (58, 60). Ez alapján a centrálisan adott CCK által

indukált hipertermia szerepet játszhat a szisztémás gyulladásban megjelenő láz kialakulásában.

1.3. A ciklooxygenáz (COX) enzimek szerepe a lipopoliszacharid (LPS) által indukált lázban

Állatkísérletekben a bakteriális eredetű LPS termoneutrális körülmények között gyakran alkalmazott lázkeltő anyag, amely láz típusosan polifázisos (14). A patkányokban kialakuló láz során aktiválódnak a hideg elleni védekező viselkedési (meleg környezet keresése) és autonóm termoregulációs mechanizmusok (bőrér vazokonstriktió és barnazsír szöveti termogenezis). A ciklooxygenáz (COX)-2 – prosztaglandin (PG) E₂ útvonal mediálja a láz kialakulását, amely mediátorok elsőként a májban és a tüdőben aktivált a makrofágokban, majd később az agyi endothelialis sejtekben termelődnek (54). A PGE₂ a hipotalamusz preopticus areájában az EP3 receptort expresszáló GABAerg preopticus neuronokon hat (14, 33), melyek tónusosan gátolják a bőrér vazokonstriktiót a rostralis raphe pallidusba (rRPa) projektáló neuronok által, és a barnazsír szöveti termogenezist a dorsalis hypothalamicus areába (DA) futó idegpályákon keresztül. A PGE₂ csökkenti a GABAerg preopticus neuronok aktivitását, ezáltal felszabadulnak a gátlás alól az rRPa és a DA neuronjai, így aktiválódni tudnak a hideg elleni védekező termoeffektorok (bőrér vazokonstriktió és termogenezis), melynek eredményeképpen megjelenik a láz.

A centrálisan adott CCK és PGE által kiváltott termoregulatórikus hatások hasonlósága alapján feltételezhető, hogy a CCK is részt vesz az LPS-indukált láz kialakulásában, azonban a CCK jelátvitel és a COX-PGE útvonal kapcsolata még nem tisztázott (61).

1.4. A CCK és a COX-PGE útvonal közötti kapcsolat

Hasonlóan a PGE-indukált testhőmérséklet emelkedéshez, az intracerebroventricularisan (icv) adott CCK-oktapeptid (CCK-8) is a bőrér vazokonstriktió és a barnazsír szöveti termogenezis aktivációja által hoz létre hipertermiás választ (58-60). Továbbá, a CCK₂ receptor farmakológiai blokádjával az LPS láz első fázisa gátolható (59), míg a CCK₂ receptor gén deléciója az LPS láz korai és késői fázisait is attenuálja (63), mely alapján elsősorban a centrális CCK jelátviteli utak játszanak szerepet a láz kialakulásában. Azonban az indometacin általi COX gátlás nem volt hatással a CCK-8 indukált hipertermiára (25, 59) és a CCK receptor inhibitorok nem voltak hatással a PGE-indukált hipertermiára (60), mely eredmények megkérdőjelezzik a CCK jelátviteli út termális hatásait és a COX-PGE útvonal közti kapcsolatot.

1.5. A mentol, mint hipertermiát indukáló exogén anyag

A mentol (2-izopropil-5-metilciklohexanol) egy lipofil, természetben előforduló anyag, amely egyes növények illóolajából vonható ki, de szintetikus úton is előállítható (11, 24). A mentol természetben leggyakrabban előforduló formája az L-izomer, amelyet számos termékben felhasználnak (pl. édességek, üdítőitalok, cigaretták, fogkrémek előállításában) hűsítő, fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatása miatt (24, 40). Korábbi állatkísérletekben megállapították, hogy a tranziens receptor potenciál melasztatin-8 (TRPM8) ioncsatorna, melyet korábban mentol receptornak neveztek, a termoregulációs rendszer univerzális hidegérző receptora. A TRPM8 farmakológiai modulációja hatással van hideg-aktivált neuronális útvonalak működésére (1), amely felveti a lehetőségét annak, hogy a TRPM8

agonistái, mint a mentol, hasonló hatást fejt ki, mint a fizikai hűtés testmozgás előtt vagy közben. Korábbi humán vizsgálatokban a mentol alkalmazása valóban fokozta a termogenezist (8), csökkentette a verejtékezést (29), és fokozta a bőrér vazokonstriktiót (19, 32), amely végül a testhőmérséklet emelkedéséhez vezetett (18), tehát ugyanaz a termoregulatórikus válasz figyelhető meg, mint a hideg elleni védekezésben megjelenő élettani folyamatok esetén (46).

1.6. A mentol hatásai testmozgás során

Már korábban felvetődött annak lehetősége, hogy a mentol a kitartásra, sebességre és erőre kifejtett hatása révén fokozhatja a sportteljesítményt, emiatt a sportolók gyakran használják különböző krémek, tapaszok vagy üdítők formájában (7, 56). A testmozgást gyakran bemelegítés előzi meg, amely optimalizálja az izmok hőmérsékletét a jobb teljesítmény eléréséhez, azonban magas környezeti hőmérséklet esetén az emelkedő izomhőmérséklet fokozza a keringési rendszer terhelését (41). Magas környezeti hőmérséklet esetén fokozódik a szervezet hőterhelése, emiatt az állóképesség már a testmozgást megelőzően csökken (39), és a kialakuló hipertermia korai fáradást eredményez (37). Ezzel szemben a testmozgás előtt és alatt alkalmazott fizikai hűtés melegben való testedzés során fokozza az állóképességet, és csökkenti a cardiovascularis terhelést (20). Egy 45 vizsgálatot tartalmazó meta-analízis is azt mutatta, hogy a fizikai hűtés fokozza az aerob és anaerob sportteljesítményt melegben végzett mozgás során (10).

1.7. A mentol feltételezett veszélyei sportolás során

A mentol alkalmazása melegben való edzésnél a csökkent hőleadás és az emelkedett testhőmérséklet révén fokozhatja a hőséguta és más cardiovascularis események kockázatát (18,

29), ezért a mentol sportolás során való alkalmazásának biztonságossága megkérdőjelezhető. Annak ellenére, hogy a fentebb említett vizsgálatok szerint a mentol növeli a felhevülés okozta egészségkárosodás kockázatát, számos humán vizsgálat a mentol kedvező élettani, pszichológiai és teljesítmény-növelő hatásait állapította meg (12, 23, 34, 44, 45, 50, 53, 55, 57), míg néhány tanulmány a mentol hatástalanságát mutatta ki (3-5, 51). Az eltérő eredményre vezető vizsgálatok háttérében valószínűleg a különböző kísérleti elrendezések, mentol alkalmazási módok (anyagadás módja, helye, dózisa, alkalmazott testfelszín mérete) és környezeti körülmények (pl. környezeti hőmérséklet) állhattak.

A mentol tartalmú termékek külsőleg (pl. spray vagy gél formájában) és belsőleg (pl. szájvíz, üdítők) is alkalmazhatók. Egyes tanulmányok a külsőleg való alkalmazásnak kedvezőbb sportélettani hatást tulajdonítottak a belsőleg való alkalmazással szemben (6, 12, 29, 50), míg más szerzők a belsőleg való alkalmazást tartották hatékonyabbnak (23, 34, 44, 55, 57), bizonyos esetekben pedig a mentolnak nem volt hatása az alkalmazási módtól függetlenül (3-5, 51, 53).

2. Célok

Vizsgálataink során egy endogén (CCK) és egy exogén (mentol) anyag által indukált hipertermia hatásmechanizmusát vizsgáltuk. A kutatásaink célja volt, hogy:

- állatmodell segítségével megvizsgáljuk a centrálisan adott CCK hipertermiát és jóllakottságot eredményező hatását, és azt, hogy ezekben a hatásokban szerepet játszik-e a COX útvonal. Továbbá hogy megvizsgáljuk a COX-gátlók testhőmérsékletre gyakorolt hatását és a hőszabályozásban szerepet játszó agyi magvak neuronaktivációjának változását patkányokban centrálisan adott CCK-t követően (27);

- egy meta-analízisben megvizsgáljuk a mentol hőérzetre és sportteljesítményre gyakorolt hatását fizikai aktivitás során egészséges atlétákban (26).

3. Módszerek

3.1. CCK, mint endogén hipertermiát indukáló anyag

3.1.1. Állatok

A kísérleteinket 220 db felnőtt korú hím Wistar patkányon hajtottuk végre (27). Az állatokat egy fémhálóból készült henger alakú szűkítőketrechez szoktattuk (13, 48). A szűkítőketrec meggátolta a patkány megfordulását, de valamelyest engedte az állat előre-hátra történő mozgását. A szűkítőketrecet a termometriai méréseknél és a táplálékfelvételt vizsgáló kísérleteink elején (az anyagbeadásnál) alkalmaztuk.

3.1.2. Műtétek

Minden állatba altatást követően egy icv kanült és a kísérlettől függően egy intraperitonealis (ip) vagy intravénás (iv) kanült ültettünk be. A kísérleteket a műtétet követő 4-7. napon végeztük. Az icv kanül implantálása egy korábban megjelent cikk alapján történt (2).

Az ip kanül implantációjához egy kisméretű metszést ejtettünk a hasfal középvonalában, majd egy pirogénmentes fiziológiás sóoldattal töltött polietilén kanült helyeztünk a hasüregbe. A kanül hasüregi végét a hasfal baloldali részéhez öltöttük; a kanül külső végét a bőr alatt a tarkónál kiveztettük, és egy öltéssel a bőrhöz rögzítettük, és a kanül végének megolvasztásával zártuk. Az iv kanül esetében egy kis longitudinalis metszést ejtettünk a nyak ventralis részén, a trachea bal oldalán. A bal vena jugularist izoláltuk, megtisztítottuk a környező szövetektől, és

ligáltuk. Egy heparinos (10 U/ml) fiziológiás sóoldattal töltött szilikon kanült helyeztünk a vena jugularison keresztül a vena cava superiorba, és öltéssel rögzítettük. A kanül szabad végét csomóztuk, és a bőr alatt átjuttatva a tarkónál kivezettük. A nyakon ejtett sebet öltéssel zártuk.

3.1.3. Termoelem termometria

A termoelem termometriai kísérletünkben a patkányokat a fent részletezett szűkítő ketrecekben helyeztük el, majd egy réz-konstantán termoelemet a colonba helyeztük 10 cm mélyre az analis sphinctertől (a maghőmérséklet mérése céljából), majd a termoelemet egy ragasztószalaggal a farokhoz rögzítettük. A termoelemeket egy számítógépes adatrögzítőhöz csatlakoztattuk. A szűkítőketrecekbe helyezett állatokat egy kb. 30°C-os állandó környezeti hőmérsékletet biztosító hőkamrában helyeztük el, amely hőmérséklet a patkányok termoneutrális zónájának alsó küszöbét jelenti (48). Az anyagadás egy 10 µl-es fecskendő segítségével történt, amely egy vezetőkanül segítségével az icv kanülhöz rögzítettünk. Az ip vagy iv kanül szintén hasonlóképpen volt fecskendőhöz csatlakoztatva.

3.1.4. CCK-indukált anorexia teszt

A CCK anorexigén hatását 24 óra éheztetést követő újratáplálás során mért testtömeg-változással mértük. A kísérlet reggelén az állatokat szűkítőketrecekbe helyeztük, majd az ip kanülon keresztül metamizol vagy fiziológiás sóoldat kezelést kaptak. 30 perccel később az állatok agykamrájába az icv kanülon CCK-t vagy fiziológiás sóoldatot injektáltunk. Ezt követően az állatok tömegét megmértük, visszahelyeztük őket saját ketrecükbe, ahol ismert mennyiségű táppal voltak ellátva. 3 órával később az állatok súlyát újra megmértük, és százalékban meghatároztuk a testtömeg-változást.

3.1.5. Immunhisztokémia

A c-Fos pozitív sejtek láthatóvá tétele immunhisztokémia segítségével történt (2, 30). Minden agyból a c-Fos pozitív sejtek számát öt, egymástól 60 µm távolságban lévő coronalis metszetből határoztuk meg a nucleus preopticus medianus (MPO), DA, rRPa és ventromedialis hypothalamus (VMH) magokban.

3.1.6. Statisztikai analízis

A maghőmérsékletben történt változásokat kétutas ANOVA-val, a testtömegben és a c-Fos pozitív sejtszámban történt változásokat egyutas ANOVA segítségével vizsgáltuk, ezt követően Student-Newman-Keuls post hoc tesztet alkalmaztunk. A hatást szignifikánsnak értékeltük, amennyiben a $P < 0.05$ volt. Az adatokat átlag \pm standard hiba (SE) formában ábrázoltuk.

3.2. A mentol, mint exogén hipertermiát indukáló anyag

A meta-analízis készítése során a PRISMA modellt alkalmaztuk (Participants, Intervention, Comparison, Outcome) (26): fizikailag aktív, egészséges sportolóknál vizsgáltuk a mentol hatását a kontroll csoporthoz (azaz mentollal nem kezelt vagy placebóval kezelt csoportokhoz) viszonyítva; az élettani és hőérzeti paramétereket valamint a sportteljesítményt mérő faktorokat vizsgáltuk testmozgás közben.

3.2.1. Keresési stratégia

A keresést a PubMed, EMBASE és a Cochrane Controlled Trials Registry adatbázisokban végeztük 2020. májusig befejezőleg az alábbi keresőkulccsal; “(menthol OR mint OR peppermint OR mentha OR spearmint) AND (temperature OR “heart rate” OR “oxygen uptake”

OR lactate OR “sweat rate” OR “physical performance” OR exhaustion)”. A keresésünket angol nyelven publikált, randomizált kontrollált vizsgálatokra korlátoztuk. További releváns cikkeket gyűjtöttünk a beválogatott vizsgálatok referenciajegyzékéből és Google Scholar segítségével.

3.2.2. Cikk szelekció és adatgyűjtés

Cím és absztrakt alapján történő szűrést követően a teljes szövegeket elolvasva értékeltük a cikkek beválogathatóságát. Azokat a cikkeket válogattuk be, melyek az alábbi paraméterek közül legalább az egyiket tartalmazták mentollal kezelt és kontroll egészséges alanyokban edzés előtt és alatt: thermal sensation (TS), thermal comfort (TC), maghőmérséklet, verejtékezés mértéke, szívfrekvencia, teljesítési idő, teljesítmény. Minden paraméter esetében a kezdeti értékhez viszonyított maximális változást vettük figyelembe (és ugyanabban az időpontban a kontrollcsoportban mért értéket) a mentol hatásának meghatározásához. Minden vizsgálatnál a mentol és kontroll csoportban mért érték különbségét határoztuk meg, majd ezeken az értékeken végeztük az analízist. Minden vizsgálatból összegyűjtöttük a csoportméretet, a publikált átlag értékeket, a hozzá tartozó standard deviációkat (SD) és a statisztikai szignifikancia szintjét (p érték). Ahhoz, hogy a mentol hatásait vizsgáljuk különböző körülmények között, a hatást befolyásoló faktorokat három kategóriába csoportosítottuk: a sportolók jellemzői (testtömegindex [BMI], hőaklimatizáció), vizsgálati protokoll (időedzés típusa, mentol alkalmazási mód) és környezeti körülmények (légáramlás, környezeti hőmérséklet).

3.2.3. Statisztikai analízis

Minden beválogatott vizsgálat esetében az adott paraméterben bekövetkező maximális változást vettük figyelembe a kezdeti értékhez viszonyítva, és a maximális mentolhatás időpontjában mért érték változását a kezdetihez viszonyítva a kontroll csoportban. Meghatároztuk a mentol és kontroll csoportokban minden paraméter esetén a súlyozott átlagot (weighted mean difference [WMD]) 95%-os konfidencia intervallum (CI) mellett. A statisztikai analízishez a standard random effekt modellt alkalmaztuk. A hatást szignifikánsnak tekintettük, ha $P < 0.05$ volt.

A cikkek közötti heterogenitást a Q heterogenitás teszttel és I^2 statisztikai teszttel vizsgáltuk. A beválogatott cikkek adatainak esetleges torzításait (risk of bias) két független vizsgáló értékelte a Cochrane Handbook ajánlásai alapján (21).

4. Eredmények

4.1. CCK, mint endogén hipertermiát indukáló anyag

4.1.1. A COX enzimek szerepe a centrálisan adott CCK hipertermikus és anorexigén hatásában

Elsőként az icv adott CCK termoregulációs hatását vizsgáltuk patkányban (27). A korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan CCK hatására egy jelentős maghőmérséklet-emelkedést tapasztaltunk, míg az icv adott fiziológiás sóoldatnak nem volt hatása. A CCK-ra adott hipertermiás válasz gyorsan megjelent (10 percen belül) és a legmagasabb maghőmérséklet emelkedést ($0,4 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$, $P = 0,007$) 20 percen belül érte el, majd fokozatos csökkenést tapasztaltunk, de a görbe tartósan magasabb értéken maradt a kontroll csoporthoz képest a kísérlet végéig.

Ahhoz, hogy meghatározzuk a COX enzimek szerepét a CCK-indukált hipertermia kialakulásában, a patkányokat nemszelektív COX gátlóval, metamizollal (120 mg/kg; ip) kezeltük 30 perccel a CCK adást megelőzően. A metamizollal való előkezelés jelentősen mérsékelte a CCK hipertermikus hatását (ANOVA, $F_{(1,304)} = 62,994$, $P < 0,001$). A metamizol 10-40 és 110-160 percnél csökkentette szignifikánsan a CCK hipertermikus hatását a fiziológiás sóoldattal előkezelt csoporthoz képest ($P < 0,05$).

Egy másik kísérletben megvizsgáltuk, hogy a COX enzimek gátlása csökkenti-e a CCK anorexigén hatását. 24 óra éheztetést követően a patkányok ip metamizollal vagy fiziológiás sóoldattal történő kezelést követően icv CCK-t vagy fiziológiás sóoldatot kaptak. A sóoldattal (ip) előkezelt állatokban az icv CCK jelentősen csökkentette a testtömeg növekedését a 3 órás

megfigyelési periódus alatt a kontroll csoporthoz képest ($1,6 \pm 0,3$ vs. $2,6 \pm 0,3\%$, $P < 0,05$). A metamizol előkezelés nem befolyásolta a CCK anorexigén hatását (ANOVA, $F_{(1,21)} = 0,532$, $P = 0,474$).

4.1.2. CCK-indukált változások a c-Fos expresszióban a termoregulációért és táplálékfelvételért felelős agyi magokban, és a COX enzimek szerepe a változások kialakulásában

Azt feltételeztük, hogy a CCK-indukált hipertermia COX inhibitorral való gátlása megváltoztatja a hipotalamikusan efferens neuronok aktivációját, melyek az autonóm termoeffektor válaszok kialakulásáért felelősek. Hogy teszteljük a hipotézist, a c-Fos neuronaktivációs markerként használt transzkripciós faktor expresszióját mértük az MPO, DA és rRPa magokban, melyek részt vesznek a hideg és a PGE_2 által aktiválódó autonóm termoregulációs válaszok kialakításában. Icv adott CCK hatására szignifikánsan csökkent a c-Fos pozitív sejtek száma az MPO magban a kontrollhoz képest ($8,3 \pm 0,9$ vs. $27,3 \pm 1,1$, $P < 0,001$), míg a CCK fokozta a c-Fos markert expresszáló sejtek számát a DA ($69,1 \pm 1,9$ vs. $31,9 \pm 3,2$, $P < 0,001$) és rRPa ($11,3 \pm 1,6$ vs. $5,1 \pm 0,9$, $P < 0,01$) magokban. Ipv metamizollal való előkezelés kivédte a CCK-indukált változásokat az MPO ($36,1 \pm 5,9$, $P < 0,001$), DA ($28,7 \pm 3,9$, $P < 0,001$) és rRPa ($5,4 \pm 1,07$, $P < 0,01$) magokban egyaránt.

Megvizsgáltuk, hogy a CCK-indukált anorexia eredményez-e neuronaktivációs változást a táplálékfelvételért felelős VMH magban, és hogy a kialakult hatás befolyásolható-e COX-gátlóval. A CCK jelentős emelkedést okozott a c-Fos pozitív sejtek számában a VMH magban ($91,2 \pm 6,7$ vs. $35,7 \pm 13,0$, $P < 0,001$) az icv fiziológiai sóoldattal kezelt csoporthoz képest. Szemben a termoregulatórikus magokban tapasztalt hatással, a metamizol előkezelés nem

befolyásolta a CCK-indukált neuronaktiváció mértékét a VMH magban ($98,7 \pm 13,3$, $P = 0,505$).

4.1.3. COX-2 inhibitorok hatása CCK-indukált hipertermiában

Mivel a CCK a maghőmérséklet emelkedését idézi elő, feltételeztük, hogy a COX-2 enzim mediálja a CCK termoregulációs hatását. Hogy teszteljük a hipotézisünket, különböző szelektivitású COX-2 inhibitorokkal, meloxicam és etoricoxib adása mellett vizsgáltuk a CCK hatását a maghőmérsékletre. Ahogy korábban is láttuk, az iv adott CCK jelentős hipertermiát hozott létre a kontroll csoporthoz képest (ANOVA, $F_{(1,285)} = 30,386$, $P < 0,001$) Meloxicammal (ANOVA, $F_{(1,266)} = 82,613$, $P < 0,001$) és etoricoxibbal (ANOVA, $F_{(1,247)} = 105,804$, $P < 0,001$) történő előkezelés azonban teljesen meggátolta a CCK-indukálta hipertermia kialakulását. A meloxicam előkezelés a CCK-indukált hipertermiát 20-30, 50, 80 és 100-180 percnél gátolta ($P < 0,05$), míg az etoricoxib előkezelésnél 20-50, 70-80, és 100-180 percnél ($P < 0,05$).

4.1.4. Az YM022 CCK₂ antagonistá hatása LPS-indukált lázban

Miután megfigyeltük, hogy a CCK hipertermikus hatása COX-2 mediált folyamat, megvizsgáltuk, hogy a bakteriális endotoxin által indukált lázban, amely ismertén COX-2 mediált (14), szerepet játszik-e a CCK jelátviteli út. Korábbi vizsgálatokban megfigyelték, hogy a CCK-indukált hipertermia elsősorban az agyban található CCK₂ receptoron keresztül alakul ki (60, 63), ezért kísérletünkben a CCK₂ receptor szerepére fókuszáltunk az LPS-indukált lázban. Az iv adott alacsony dózisú LPS termoneutrális környezetben polifázisú lázat hoz létre a patkányokban; a három megjelent fázis csúcsai 50-60, 100-120, and 300-330 percnél voltak.

Icv YM022 előkezelés esetén az LPS-láz első két fázisa nem különbözött, azonban a harmadik fázis kialakulását az YM022 előkezelés gátolta (280 és 300-360 percnél, $P < 0,05$).

4.2. Mentol, mint exogén hipertermiát indukáló anyag

4.2.1. Cikk szelekció és adatgyűjtés

Miután megvizsgáltuk a CCK-hipertermia mechanizmusát patkányokban, kutatásaink másik felében arra kerestük a választ, hogy hipertermikus hatású anyag (ebben az esetben mentol) alkalmazása emberben befolyásolja-e az élettani és egyéb hőérzeti paramétereket testmozgás során. Ehhez egy meta-analízist készítettünk (26).

2020. májusig összesen 2448 cikket gyűjtöttünk össze a PubMed ($n = 863$), EMBASE ($n = 1,437$), és Cochrane ($n = 137$) adatbázisokból és 11-et más forrásokból (pl. Google Scholar). Szűrés után 17 cikket válogattunk be a vizsgálatba, és ezek adataival végeztünk kvalitatív és kvantitatív analízist (3-6, 12, 18, 23, 29, 34, 44, 45, 49-51, 53, 55, 57).

4.2.2. Hőérzékelés

Először azt vizsgáltuk, hogy a mentol milyen hatással van a hőérzékelésre, azaz a thermal sensationre (TS, az érzékelt hőmérséklet mennyire meleg az alany szemszögéből) és thermal comfortra (TC, az érzékelt hőmérséklet mennyire komfortos az alany szemszögéből). Ahogy várható volt, a mentol hidegérzetet mimikáló hatása miatt (11), a TS érték a mentollal kezelt csoportban csökkent hét vizsgálat esetében (3, 5, 6, 23, 49, 50, 57), míg két cikk a TS enyhe emelkedését írta le (12, 50). Így az overall WMD a mentollal kezelt és a kontroll csoport között $-1,65$ volt (95% CI, $-2,96 - 0,33$; $P = 0,014$). A TC érték mindkét csoportban csökkent a fizikai

aktivitás előrehaladtával, de különböző mértékben, mert a mentollal kezelt csoportban a TC csökkenés mértéke kisebb volt a kontroll csoporthoz viszonyítva (WMD 1,42; 95% CI, -0,13 – 2,96; P = 0,073), amely azt jelzi, hogy az érzékelt hőmérséklet elviselhetőbb volt (azaz kevésbé volt kellemetlenül meleg) mentol alkalmazása mellett.

4.2.3. Termofiziológiai válaszok

Három különböző termoregulációs paraméter esetén tudtunk elegendő adatot gyűjteni az analízishez: verejtékezés mértéke (az autonóm hőleadás indikátora), szívfrekvencia (a metabolikus ráta nonspecifikus indikátora) és a maghőmérséklet (a termoreguláció szigorúan szabályozott paramétere). A verejtékezés mértéke nem különbözött jelentősen a mentollal kezelt és a kontroll csoport között sportolás alatt (WMD = - 24,10 ml; 95% CI, -139,59 – 91,39 ml). Hasonlóan a verejtékezéshez, a maghőmérséklet emelkedésére sem volt szignifikáns hatással a mentol alkalmazása a kontroll csoporthoz képest (WMD = 0,02°C; 95% CI, -0,11 – 0,15°C). Továbbá, nem volt jelentős különbség a szívfrekvenciában sem a két csoport között (WMD = 2,67 bpm; 95% CI -0,74 – 6,09 bpm).

4.2.4. Teljesítési idő

Összességében az adott sportfeladat teljesítési ideje nem különbözött szignifikánsan a mentollal kezelt és a kontroll csoport között az időedzéses „time trial” (TT) (WMD = -0,52 min; 95% CI, -1,37 – 0,34 min) és a kimerülésig történő „time to exhaustion” (TTE) protokoll esetén (WMD = 1,04 min; 95% CI, -0,47 – 2,55 min).

TT protokoll esetén nem volt különbség a mentol hatásában a magasabb (23,5 felett) és alacsonyabb BMI-jű (21,4–23,5) alcsoportok között. Viszont TTE protokoll esetén a magasabb

BMI-jű sportolóknál a kifáradás később jelentkezett a mentollal kezelt csoportban (WMD = 2,57 min; 95% CI 1,76 – 3,39 min), míg a mentol nem szignifikánsan csökkentette a TTE időt az alacsonyabb BMI-vel rendelkező sportolóknál (WMD = – 3,20 min; 95% CI -8,81 – -2,42 min). A mentol alkalmazási módjának tekintetében azt találtuk, hogy a mentol külsőleg való alkalmazása jelentősen emelte a kifáradásig eltelt időt a TTE protokoll esetén (WMD = 0,83 min; 95% CI -1,95 – 3,60 min vs. 0,40 min, 95% CI, -0,03 – 0,83 min; $P < 0,001$). Az egyéb alcsoport bontásokban nem találtunk szignifikáns eltérést.

5. Diszkusszió

Kutatásaink során a hipertermia különböző aspektusait vizsgáltuk. Először a CCK hipertermikus hatásának mechanizmusát vizsgáltuk patkány állatmodellben, és azonosítottuk a résztvevő molekuláris útvonalakat és neurológiai struktúrákat. Ezt követően transzlációs szemlélet alapján vizsgáltuk a hipertermia-indukáló anyagok fontosságát emberben, azaz vizsgáltuk a mentol hatását a termofiziológiai és sportteljesítményt mérő paraméterekre atlétákban, és vizsgáltuk annak hatásosságát és biztonságosságát.

Munkánk első részében (27), jelen ismereteink szerint elsőként, megfigyeltük, hogy az icv adott CCK által indukált hipertermikus válasz neuronaktivációs változást eredményez a termoregulációért felelős MPO, DA és rRPa magokban, melyek az autonóm termoeffektorok efferens neuronjait tartalmazzák. A szelektív COX-2 inhibitorral történő COX útvonal gátlása csökkentette a centrálisan adott CCK termoregulatórikus hatását, amely novum eredmény. Megfigyeltük, hogy a CCK₂ receptor farmakológiai gátlásával attenuálódik az LPS-indukálta láz késői fázisa. Ezek az eredmények kapcsolatot mutatnak a CCK és a COX jelátviteli utak

között CCK-indukált hipertermiában és az LPS-láz késői fázisának fenntartásában. Szemben a termoregulatórikus hatásával, a CCK anorexigén hatását nem befolyásolta a COX rendszer gátlása, amely eredmény valószínűsíti, hogy a CCK-indukált anorexia független a COX útvonaltól, szemben az LPS-indukált anorexiával.

A CCK hipertermikus hatása régóta ismert (59, 60). Továbbá, már korábban megfigyelték, hogy a CCK fokozza a két fő autonóm hideg elleni védekező termoeffektor működését: a bőrér vazokonstriktiót és a barnazsírzsöveti hőtermelést (59, 60). A centrálisan adott CCK hipertermikus hatása a CCK₂ receptor által mediált, míg perifériásan adva a CCK hipotermiát idéz elő a CCK₁ receptoron hatva (60). Kimutattuk, hogy az icv adott CCK befolyásolja a neuronaktivációt az MPO, rRPa és DA hipotalamikus magokban, melyek ismertén szerepet játszanak az autonóm termoeffektorok efferenciációjában (47). Kísérleteink során (27), a centrálisan adott CCK csökkentette a c-Fos expresszáló neuronok számát az MPO-ban, és növelte a DA és rRPa magokban. Az MPO-ban vannak azok a GABAerg neuronok, melyek tónusosan gátolják a barnazsírzsöveti termogenezis és bőrér vazokonstriktió aktivációját (38) a DA és rRPA magokba adott projekcióin keresztül, ahonnan a szimpatocitatoros ingerület fut a barna zsírzsövethez és a bőrerekhez (42). Tehát vizsgálataink alapján a CCK csökkenti az MPO-ban a GABAerg neuronok aktivitását, ezáltal a DA és rRPa excitatoros neuronok felszabadulnak a gátlás alól, aktiválva az autonóm hideg ellen védekező mechanizmusokat. Egy lehetséges magyarázat, hogy a CCK a hipotalamusz neuronjain közvetlenül található CCK₂ receptoron hatva fejt ki a hatását. Az a korábbi megfigyelés alátámasztja a feltételezésünket, hogy a CCK₂ receptor megtalálható a hipotalamuszban felnőtt korú patkányokban (22). Nem

zárható ki azonban az sem, hogy más agyi régiók és más sejttípusok is szerepet játszanak a centrális CCK hatására kialakuló hipertermia kialakulásában.

Vizsgálatunkban (27) termofiziológiai és immunhisztokémiai bizonyítékokat gyűjtöttünk a CCK és COX jelátviteli utak közötti interakció jelenlétére. Kimutattuk, hogy a centrálisan adott CCK hipertermikus hatása gátolható metamizollal történő COX gátlással. Ezután megfigyeltük, hogy a COX gátlás a termoregulációért felelős magokban (MPO, DA, rRPa), melyek az autonóm effektor neuronális útvonalakat hozzák létre, hasonlóképpen gátolja a CCK-indukálta neuronaktivációs változásokat. Valamint megfigyeltük, hogy a COX-2 szelektív gátlásával (meloxicamot és etoricoxibot alkalmazva) ugyanolyan mértékben gátolható a CCK-indukált hipertermia, mint a nemszelektív COX gátló esetében.

Végül kimutattuk, hogy szelektív CCK₂ receptor antagonistával (YM022) csökkenthető az endotoxin által indukált láz, mely eredmény összhangban áll korábbi, más szelektív CCK₂ antagonistákkal (59) és génkiütött egerekben végzett vizsgálatokkal (64). Ezek az eredmények további bizonyítékkal szolgálnak a CCK jelátvitel és a COX-2 útvonal közötti kapcsolatra. Korábbi vizsgálatban megfigyelték, hogy a CCK₂ receptor gátlása nem attenuálja az icv PGE-indukált hipertermiát (60), amely eredmény azt mutatja, hogy a CCK valószínűleg a PGE₂ termelést befolyásolja, és nincs hatással a PGE₂ receptorára. A mi vizsgálatunkban a CCK₂ receptor gátló az LPS-indukált láz késői fázisát blokkolta. Mivel a láz késői fázisát főleg a preopticus hypothalamus által termelt PGE₂ hozza létre (14), a mi eredményeink arra utalnak, hogy a CCK₂ receptor által kifejtett hatásban ennek az agyterületnek a sejtei játszanak szerepet a láz kialakulása során.

Eredményeink alapján a metamizol nem befolyásolja a CCK anorexigén hatását és az általa létrehozott neuronaktivációt a VMH magban. Centrális CCK adását követően a táplálékfelvétel csökkenését észleltük, amely összhangban áll a korábbi vizsgálatokkal (52, 65). A VMH-ban, amely egy táplálékfelvétel szabályozásáért felelős agyi régió, találhatóak CCK₂ receptort expresszáló neuronok (36), így a CCK adása fokozta a c-Fos expressziót, ezt találták korábbi, a VMH-ban lévő neuronaktivációt vizsgáló kísérletekben *in vivo* icv CCK adást követően (52) és *in vitro* direkt CCK alkalmazása esetén is (31). Azonban a COX enzimek gátlása nem befolyásolta ezt a neuronális hatást. Ezek alapján, szemben a hipertermikus hatással, a CCK anorexigén hatása nem függ a COX útvonaltól.

Összefoglalva, kimutattuk a CCK-indukált hipertermia és a COX-2 útvonal kapcsolatát és a centrális CCK₂ receptor szerepét a láz kialakulásában. Ezek az eredmények segítenek közelebbről megismerni a CCK szignalizáció és a COX útvonal közötti kapcsolatot az agyban, és perspektivikusan lehetőséget adhatnak egy új, CCK₂ receptoron ható lázcsillapító szer kifejlesztésében.

Munkánk második felében egy exogén hipertermiát keltő anyag, a mentol hatását vizsgáltuk sportolás alatt egy meta-analízis keretein belül (26). Ez egy lényeges kérdés, mivel a mentol hipertermikus hatása fokozhatja a hőség kockázatát sportolóknál. Megfigyeltük, hogy a mentol alkalmazása javítja a hőérzetet és fokozza a teljesítményt sportolás során. Arra az eredményre jutottunk, hogy a mentol nem befolyásolja a meleg elleni védekező mechanizmusokat, azaz nem befolyásolja a verejtékezést, a szívfrekvenciát és a maghőmérsékletet. Továbbá azonosítottunk olyan testi (magasabb BMI), módszertani (külsőleg történő alkalmazás) és

környezeti (ventilátor alkalmazása) faktorokat, melyek tovább fokozzák a mentol sportteljesítményt növelő hatását.

Meta-analíziünkben megállapítottuk, hogy a mentol biztonságosan alkalmazható sportoláskor a hőérzet javítása érdekében, amely csökkenti a hőterhelést magas környezeti hőmérsékletben való edzés során, továbbá a mentol hatékonyabb külsőleg való alkalmazás és magasabb környezeti hőmérséklet esetén, valamint magasabb BMI-vel rendelkező sportolóknál.

6. Konklúzió

Munkánk során a hipertermiát két különböző aspektusában vizsgáltuk: 1) megfigyeltük a CCK, mint endogén hipertermiát indukáló anyag lázban betöltött szerepét kísérleti állatmodellben, és 2) mérlegeltük a mentol hipertermikus hatásának kockázatát sportolóknál egy meta-analízis keretében. Ismert, hogy az emelkedő maghőmérséklet lehet hasznos, pl. fertőzésekkel szembeni küzdelemben, azonban bizonyos esetekben kifejezetten káros lehet, pl. súlyos szisztémás gyulladásban (mint pl. septicus sokkban) vagy hőterhelés miatt kialakuló hőségütásban. Ilyen esetekben a nagyon magas testhőmérséklet irreverzibilis agykárosodást okozhat, ezért fontos ismerni az emelkedett testhőmérsékletet szabályozó mechanizmusokat, mediátorokat. Vizsgálataink eredményeként azt találtuk, hogy a CCK hipertermikus hatását a COX-2 enzim mediálja, és fontos szerepet játszik a láz kialakulásában, így a CCK új célpont lehet a szisztémás gyulladás kezelésében (27). Továbbá azt találtuk, hogy a mentol használata nem befolyásolja a termofiziológiai paramétereket (beleértve a maghőmérsékletet) sportolóknál, így biztonságosan alkalmazható a hőérzet és a sportteljesítmény javítása érdekében (26).

7. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, dr. Garami Andrásnak a PhD munkámban nyújtott segítségét és támogatását.

Köszönet illeti Prof. dr. Hegyi Pétert, aki biztosította az inspiráló munkakörnyezetet és megtanította a meta-analízis készítés módját.

Továbbá szeretném megköszönni dr. Gaszner Balázs immunhisztokémiai kísérletekben nyújtott segítségért, és Prof. dr. Andrej A. Romanovsky szakmai segítségét.

Köszönettel tartozom dr. Mikó Alexandrának és dr. Füredi Nórának a sok inspirációért és támogatásért, illetve a kísérleti módszerek elsajátításában nyújtott segítségükért.

Hálával tartozom a Termofiziológia Tanszék minden munkatársának – dr. Rumbus Zoltánnak, dr. Pákai Eszternek, Leonardo Kelavanak, Fekete Katának és Várnagyné Rózsafi Anikónak a laborban együtt töltött produktív munkáért.

Végül szeretném megköszönni a Transzlációs Medicina Intézet minden munkatársának a segítségét.

8. Referenciák

1. Almeida MC, Hew-Butler T, Soriano RN, Rao S, Wang W, Wang J, Tamayo N, Oliveira DL, Nucci TB, Aryal P, Garami A, Bautista D, Gavva NR, Romanovsky AA. Pharmacological blockade of the cold receptor TRPM8 attenuates autonomic and behavioral cold defenses and decreases deep body temperature. *J Neurosci* 32: 2086-2099, 2012.
2. Banki E, Pakai E, Gaszner B, Zsiboras C, Czett A, Bhuddi PRP, Hashimoto H, Toth G, Tamas A, Reglodi D, Garami A. Characterization of the thermoregulatory response to pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in rodents. *J Mol Neurosci* 54: 543-554, 2014.
3. Barwood MJ, Corbett J, Thomas K, Twentyman P. Relieving thermal discomfort: effects of sprayed L-menthol on perception, performance, and time trial cycling in the heat. *Scand J Med Sci Sports* 25: 211-218, 2015.
4. Barwood MJ, Corbett J, White D, James J. Early change in thermal perception is not a driver of anticipatory exercise pacing in the heat. *Br J Sports Med* 46: 936-942, 2012.
5. Barwood MJ, Corbett J, White DK. Spraying with 0.20% L-menthol does not enhance 5 km running performance in the heat in untrained runners. *J Sports Med Phys Fitness* 54: 595-604, 2014.
6. Barwood MJ, Kupusarevic J, Goodall S. Enhancement of exercise capacity in the heat with repeated menthol-spray application. *Int J Sports Physiol Perform* 14: 644-649, 2019.
7. Best R, Spears IR, Hurst P, Berger NJA. The development of a menthol solution for use during sport and exercise. *Beverages* 4: 2018.
8. Bongers CCWG, Hopman MTE, Eijsvogels TMH. Cooling interventions for athletes: An overview of effectiveness, physiological mechanisms, and practical considerations. *Temperature* 4: 60-78, 2017.
9. Clark WG, Lipton JM. Changes in body temperature after administration of amino acids, peptides, dopamine, neuroleptics and related agents: II. *Neurosci Biobehav Rev* 9: 299-371, 1985.
10. Douzi W, Dugué B, Vinches L, Al Sayed C, Hallé S, Bosquet L, Dupuy O. Cooling during exercise enhances performances, but the cooled body areas matter: A systematic review with meta-analyses. *Scand J Med Sci Sports* 29: 1660-1676, 2019.
11. Eccles R. Menthol and related cooling compounds. *J Pharm Pharmacol* 46: 618-630, 1994.
12. Flood TR, Waldron M, Jeffries O. Oral L-menthol reduces thermal sensation, increases work-rate and extends time to exhaustion, in the heat at a fixed rating of perceived exertion. *Eur J Appl Physiol* 117: 1501-1512, 2017.
13. Garami A, Pakai E, McDonald HA, Reilly RM, Gomtsyan A, Corrigan JJ, Pinter E, Zhu DXD, Lehto SG, Gavva NR, Kym PR, Romanovsky AA. TRPV1 antagonists that cause hypothermia, instead of hyperthermia, in rodents: compounds' pharmacological profiles, in vivo targets, thermoeffectors recruited and implications for drug development. *Acta Physiol* 223: e13038, 2018.
14. Garami A, Steiner AA, Romanovsky AA. Fever and hypothermia in systemic inflammation. *Handb Clin Neurol* 157: 565-597, 2018.
15. Garami A, Székely M. Body temperature: its regulation in framework of energy balance. *Temperature* 6: 28-29, 2014.
16. Gibbs J, Smith GP. Cholecystokinin and satiety in rats and rhesus monkeys. *Am J Clin Nutr* 30: 758-761, 1977.
17. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin elicits satiety in rats with open gastric fistulas. *Nature* 245: 323-325, 1973.

18. **Gillis DJ, House JR, Tipton MJ.** The influence of menthol on thermoregulation and perception during exercise in warm, humid conditions. *Eur J Appl Physiol* 110: 609-618, 2010.
19. **Gillis DJ, Weston N, House JR, Tipton MJ.** Influence of repeated daily menthol exposure on human temperature regulation and perception. *Physiol Behav* 139: 511-518, 2015.
20. **Hasegawa H, Takatori T, Komura T, Yamasaki M.** Combined effects of pre-cooling and water ingestion on thermoregulation and physical capacity during exercise in a hot environment. *J Sports Sci* 24: 3-9, 2006.
21. **Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savović J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JAC.** The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343: d5928, 2011.
22. **Ito M, Matsui T, Taniguchi T, Tsukamoto T, Murayama T, Arima N, Nakata H, Chiba T, Chihara K.** Functional characterization of a human brain cholecystokinin-B receptor. A trophic effect of cholecystokinin and gastrin. *J Biol Chem* 268: 18300-18305, 1993.
23. **Jeffries O, Goldsmith M, Waldron M.** L-Menthol mouth rinse or ice slurry ingestion during the latter stages of exercise in the heat provide a novel stimulus to enhance performance despite elevation in mean body temperature. *Eur J Appl Physiol* 118: 2435-2442, 2018.
24. **Kamatou GPP, Vermaak I, Viljoen AM, Lawrence BM.** Menthol: A simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry* 96: 15-25, 2013.
25. **Kandasamy SB, Williams BA.** Cholecystokinin-octapeptide-induced hyperthermia in guinea-pigs. *Experientia* 39: 1282-1284, 1983.
26. **Keringer P, Farkas N, Gede N, Hegyi P, Rumbus Z, Lohinai Z, Solymar M, Ruksakiet K, Varga G, Garami A.** Menthol can be safely applied to improve thermal perception during physical exercise: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 10: 13636, 2020.
27. **Keringer P, Furedi N, Gaszner B, Miko A, Pakai E, Fekete K, Olah E, Kelava L, Romanovsky AA, Rumbus Z, Garami A.** The hyperthermic effect of central cholecystokinin is mediated by the cyclooxygenase-2 pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 322: E10-E23, 2022.
28. **Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Thornton J, Smith GP.** C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man. *Am J Clin Nutr* 34: 154-160, 1981.
29. **Kounalakis SN, Botonis PG, Koskolou MD, Geladas ND.** The effect of menthol application to the skin on sweating rate response during exercise in swimmers and controls. *Eur J Appl Physiol* 109: 183-189, 2010.
30. **Kovacs LA, Schiessl JA, Nafz AE, Csernus V, Gaszner B.** Both basal and acute restraint stress-induced c-Fos expression is influenced by age in the extended amygdala and brainstem stress centers in male rats. *Front Aging Neurosci* 10: 248, 2018.
31. **Kow LM, Pfaff DW.** CCK-8 stimulation of ventromedial hypothalamic neurons in vitro: a feeding-relevant event? *Peptides* 7: 473-479, 1986.
32. **Lee JY, Nakao K, Bakri I, Tochihara Y.** Body regional influences of l-menthol application on the alleviation of heat strain while wearing firefighter's protective clothing. *Eur J Appl Physiol* 112: 2171-2183, 2012.
33. **Morrison SF, Nakamura K.** Central mechanisms for thermoregulation. *Annu Rev Physiol* 10: 285-308, 2019.
34. **Mundel T, Jones DA.** The effects of swilling an L(-)-menthol solution during exercise in the heat. *Eur J Appl Physiol* 109: 59-65, 2010.
35. **Noble F, Wank SA, Crawley JN, Bradwejn J, Seroogy KB, Hamon M, Roques BP.** International union of pharmacology. XXI. structure, distribution, and functions of cholecystokinin receptors. *Pharmacol Rev* 51: 745, 1999.

36. **Noble F, Wank SA, Crawley JN, Bradwejn J, Seroogy KB, Hamon M, Roques BP.** International union of pharmacology. XXI. structure, distribution, and functions of cholecystokinin receptors. *Pharmacol Rev* 51: 745-781, 1999.
37. **Nybo L.** Hyperthermia and fatigue. *J Appl Physiol* 104: 871-878, 2008.
38. **Osaka T.** Cold-induced thermogenesis mediated by GABA in the preoptic area of anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287: R306-R313, 2004.
39. **Otani H, Kaya M, Tamaki A, Watson P.** Separate and combined effects of exposure to heat stress and mental fatigue on endurance exercise capacity in the heat. *Eur J Appl Physiol* 117: 119-129, 2017.
40. **Patel T, Ishiujji Y, Yosipovitch G.** Menthol: A refreshing look at this ancient compound. *J Am Acad Dermatol* 57: 873-878, 2007.
41. **Racinais S, Cocking S, Periard JD.** Sports and environmental temperature: From warming-up to heating-up. *Temperature* 4: 227-257, 2017.
42. **Rathner JA, Madden CJ, Morrison SF.** Central pathway for spontaneous and prostaglandin E2-evoked cutaneous vasoconstriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295: R343-R354, 2008.
43. **Rezayat M, Ravandeh N, Zarrindast MR.** Cholecystokinin and morphine-induced hypothermia. *Eur Neuropsychopharmacol* 9: 219-225, 1999.
44. **Riera F, Trong TT, Sinnapah S, Hue O.** Physical and perceptual cooling with beverages to increase cycle performance in a tropical climate. *PLoS one* 9: e103718, 2014.
45. **Rinaldi K, Trong TT, Riera F, Appel K, Hue O.** Immersion with menthol improves recovery between 2 cycling exercises in hot and humid environment. *Appl Physiol Nutr Metab* 43: 902-908, 2018.
46. **Romanovsky AA.** The thermoregulation system and how it works. *Handb Clin Neurol* 156: 3-43, 2018.
47. **Romanovsky AA.** The thermoregulation system and how it works. In: *Handb Clin Neurol*, edited by Romanovsky AA Elsevier, 2018, p. 3-43.
48. **Romanovsky AA, Ivanov AI, Shimansky YP.** Selected contribution: ambient temperature for experiments in rats: a new method for determining the zone of thermal neutrality. *J Appl Physiol* 92: 2667-2679, 2002.
49. **Saldaris JM, Landers GJ, Lay BS.** Physical and perceptual cooling: Improving cognitive function, mood disturbance and time to fatigue in the heat. *Scand J Med Sci Sports* 30: 801-811, 2020.
50. **Schlader ZJ, Simmons SE, Stannard SR, Mundel T.** The independent roles of temperature and thermal perception in the control of human thermoregulatory behavior. *Physiol Behav* 103: 217-224, 2011.
51. **Shepherd K, Peart DJ.** Aerobic capacity is not improved following 10-day supplementation with peppermint essential oil. *Appl Physiol Nutr Metab* 42: 558-561, 2017.
52. **Shiraishi T.** CCK as a central satiety factor: behavioral and electrophysiological evidence. *Physiol Behav* 48: 879-885, 1990.
53. **Sonmez G, Çolak M, Sonmez S, Schoenfeld B.** Effects of oral supplementation of mint extract on muscle pain and blood lactate. *Biomed Hum Kinet* 2: 66-69, 2010.
54. **Steiner AA, Ivanov AI, Serrats J, Hosokawa H, Phayre AN, Robbins JR, Roberts JL, Kobayashi S, Matsumura K, Sawchenko PE, Romanovsky AA.** Cellular and molecular bases of the initiation of fever. *PLoS biology* 4: e284-e284, 2006.
55. **Stevens CJ, Bennett KJ, Sculley DV, Callister R, Taylor L, Dascombe BJ.** A comparison of mixed-method cooling interventions on preloaded running performance in the heat. *J Strength Cond Res* 31: 620-629, 2017.

56. **Stevens CJ, Best R.** Menthol: A fresh ergogenic aid for athletic performance. *Sports Med* 47: 1035-1042, 2017.
57. **Stevens CJ, Thoseby B, Sculley DV, Callister R, Taylor L, Dascombe BJ.** Running performance and thermal sensation in the heat are improved with menthol mouth rinse but not ice slurry ingestion. *Scand J Med Sci Sports* 26: 1209-1216, 2016.
58. **Sugimoto N, Simons CT, Romanovsky AA.** Vagotomy does not affect thermal responsiveness to intrabrain prostaglandin E2 and cholecystokinin octapeptide. *Brain Res* 844: 157-163, 1999.
59. **Szekely M, Szelenyi Z, Balasko M.** Cholecystokinin participates in the mediation of fever. *Pflugers Arch* 428: 671-673, 1994.
60. **Szelenyi Z, Bartho L, Szekely M, Romanovsky AA.** Cholecystokinin octapeptide (CCK-8) injected into a cerebral ventricle induces a fever-like thermoregulatory response mediated by type B CCK-receptors in the rat. *Brain Res* 638: 69-77, 1994.
61. **Szelenyi Z, Hummel Z, Szekely M, Petervari E.** CCK-8 and PGE1: central effects on circadian body temperature and activity rhythms in rats. *Physiol Behav* 81: 615-621, 2004.
62. **Szelenyi Z, Szekely M, Hummel Z, Balasko M, Romanovsky AA, Petervari E.** Cholecystokinin: possible mediator of fever and hypothermia. *Front Biosci* 9: 301-308, 2004.
63. **Weiland TJ, Voudouris NJ, Kent S.** CCK(2) receptor nullification attenuates lipopolysaccharide-induced sickness behavior. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: 112-123, 2007.
64. **Weiland TJ, Voudouris NJ, Kent S.** CCK(2) receptor nullification attenuates lipopolysaccharide-induced sickness behavior. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R112-R123, 2007.
65. **Willis GL, Hansky J, Smith GC.** Ventricular, paraventricular and circumventricular structures involved in peptide-induced satiety. *Regul Pept* 9: 87-99, 1984.

9. Publikációk

Kumulatív impakt faktor: 42,868

A PhD munkához kapcsolódó impakt faktor: 8,689

Összes citáció: 16

Független citációk: 10

PhD munkához kapcsolódó publikációk

Keringer P, Furedi N, Gaszner B, Miko A, Pakai E, Fekete K, Olah E, Kelava L, Romanovsky AA, Rumbus Z, Garami A: The hyperthermic effect of central cholecystokinin is mediated by the cyclooxygenase-2 pathway. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2022;322:E10-E23. (IF 4,31 [2020])

Keringer P, Farkas N, Gede N, Hegyi P, Rumbus Z, Lohinai Zs, Solymar M, Ruksakiet K, Varga G, Garami A: Menthol can be safely applied to improve thermal perception during physical exercise: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-12. (IF 4,379)

Keringer P, Rumbus Z: The interaction between neurokinin-1 receptors and cyclooxygenase-2 in fever genesis. *Temperature*. 2019;6(1):4-6.

Egyéb, PhD munkához nem kapcsolódó publikációk:

Janka EA, Varvolgyi T, Sipos Z, Soos A, Hegyi P, Kiss Sz, Dembrovszky F, Csupor D, **Keringer P**, Pecsi D, Varju-Solymar M, Emri G: Predictive performance of serum S100B versus LDH in melanoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*. 2021; Epub ahead of print. (IF 5,66 [2020])

Olah E, Rumbus Z, Kormos V, Tekus V, Pakai E, Wilson HV, Fekete K, Solymar M, Kelava L, **Keringer P**, Gaszner B, Whiteman M, Keeble J, Pinter E, Garami A: The hypothermic effect of hydrogen sulfide is mediated by the transient receptor potential ankyrin-1 channel in mice. *Pharmaceuticals*. 2021;14(10):992. (IF 5,863 [2020])

Kelava L, Nemeth D, Hegyi P, **Keringer P**, Kovacs DK, Balasko M, Solymar M, Pakai E, Rumbus Z, Garami A: Dietary supplementation of transient receptor potential vanilloid-1 channel agonists reduces serum total cholesterol level: a meta-analysis of controlled human trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021; doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1910138>. **(IF 11,176 [2020])**

Garai J, Kreko M, Orfi L, Jakus PB, Rumbus Z, **Keringer P**, Garami A, Vamos E, Kovacs D, Vantus VB, Radnai B, Lorand T: Tetralone derivatives are MIF tautomerase inhibitors and attenuate macrophage activation and amplify the hypothermic response in endotoxemic mice. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2021;36(1):1357-1369. **(IF 5,051 [2020])**

Sousa-Valente J, Alawi KM, **Keringer P**, Bharde S, Ayaz F, Saleque N, Kodji X, Thapa D, Argunhan F, Brain SD: Examining the role of transient receptor potential canonical 5 (TRPC5) in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage Open*. 2020;2(4):100119.

Pakai E, Tekus V, Zsiboras Cs, Rumbus Z, Olah E, **Keringer P**, Khidhir N, Matics R, Deres L, Ordog K, Szentes N, Pohoczky K, Kemeny A, Hegyi P, Pinter E, Garami A: The neurokinin-1 receptor contributes to the early phase of lipopolysaccharide-induced fever via stimulation of peripheral cyclooxygenase-2 protein expression in mice. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:166. **(IF 6,429)**