

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Biológiai és Sportbiológiai Doktori Iskola

A nem-adenozin nukleozidok és a húgysav abszensz epilepsziás aktivitásra gyakorolt hatásának vizsgálata WAG/Rij patkányon

PhD értekezés

Lakatos Renáta Krisztina

Pécs, 2024.

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Biológiai és Sportbiológiai Doktori Iskola

A nem-adenozin nukleozidok és a húgysav abszensz epilepsziás aktivitásra gyakorolt hatásának vizsgálata WAG/Rij patkányon

PhD értekezés

Lakatos Renáta Krisztina

Témavezető:

Dr. habil. Kovács Zsolt

Egyetemi docens

.....
Témavezető aláírása

Prof. Dr. Gábrriel Róbert

Iskolavezető

.....
Iskolavezető aláírása

Pécs, 2024.

TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
2. BEVEZETŐ	7
3. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ	8
3.1. Az epilepszia	8
3.2. Az abszensz epilepszia	8
3.2.1. Az abszensz epilepszia általános jellemzése	8
3.2.2. Az abszensz epilepsziás rohamok genezisének elméletei	10
3.2.3. Az abszensz epilepszia patomechanizmusa	11
3.2.4. A WAG/Rij patkánytörzs	13
3.3. A nukleozidok	16
3.3.1. Nukleozid metabolizmus a központi idegrendszerben	18
3.3.2. Nukleozid transzporterek a központi idegrendszerben	20
3.3.3. Nukleozid receptorok a központi idegrendszerben	21
3.3.4. A nukleozidok szerepe az epilepsziás aktivitás modulálásában	22
3.3.4.1. Adenozin	22
3.3.4.2. Nem-adenozin nukleozidok	23
3.3.4.2.1. Inozin	23
3.3.4.2.2. Guanozin	26
3.3.4.2.3. Uridin	27
4. CÉLKITŰZÉS	28
4.1. Első kísérletcsoport	28
4.2. Második kísérletcsoport	28
4.3. Harmadik kísérletcsoport	28
5. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	29
5.1. Kísérleti állatok	29
5.2. Az EEG elektródák beültetése	29
5.3. Az EEG regisztrálása	30
5.4. A kísérletek lebonyolítása	34
5.4.1. Első kísérletcsoport	34
5.4.2. Második kísérletcsoport	38
5.4.3. Harmadik kísérletcsoport	41
5.5. Statisztikai analízis	43

6. EREDMÉNYEK	43
6.1. Első kísérletcsoport	43
6.2. Második kísérletcsoport.....	50
6.3. Harmadik kísérletcsoport.....	53
7. AZ EREDMÉNYEK MEGVITATÁSA	57
7.1. Első és második kísérletcsoport	57
7.2. Harmadik kísérletcsoport.....	64
8. ÖSSZEFOGLALÁS	67
9. SUMMARY	70
10. IRODALOMJEGYZÉK	73
11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA	91
12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	94
13. MELLÉKLETEK	95

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

A₁R, A_{2A}R, A_{2B}R, A₃R, A₄R: adenzin receptor altípusok

AMP: adenzin-monofoszfát

ATP: adenzin-trifoszfát

CGS 21680: 2-p-(2-karbonil-etil)-feniletíl-amino-5'-N-etil-karboxamido-adenzín

COX: ciklooxygenáz

DMSO: dimetil-szulfoxid

EEG: elektroencefalográfia, elektroencefalogram

EPSP: *excitatory postsynaptic potential*, excitátoros posztszinaptikus potenciál

GABA: *gamma-aminobutyric acid* (gamma-amino-vajsav)

GABA_AR: „A” típusú gamma-amino-vajsav (GABA) receptor

GABA_BR: „B” típusú gamma-amino-vajsav (GABA) receptor

G-fehérje: GTP-kötő fehérje

GMP: guanozín-monofoszfát

GTP: guanozín-trifoszfát

HGPRT: hipoxantin-guanin-foszfóribozil-transzferáz

IL-1 β : interleukin-1 β

IL-1R: interleukin-1 receptor

IMP: inozín-monofoszfát

i.p.: intraperitoneális

IPSP: inhibitoros posztszinaptikus potenciál

LPS: lipopoliszacharid

MK-801: (+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) cikloheptén-5,10-imin maleát

NaOH: nátrium-hidroxid

NBTI: S-(4-nitrobenzil)-6-tioinozín

NMDA: N-metil-D-aszparaginsav

NMDAR: N-metil-D-aszparaginsav (NMDA) receptor

nRT: *nucleus reticularis thalami*

PGE₂: prosztaglandin E₂

REM: *rapid eye movement* (gyors szemmozgás alvás)

SCH 58261: 7-(2-feniletíl)-5-amino-2-(2-furil)-pirazolo-[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidin

SWD: *spike-wave discharge* (tüske-hullám kisülés)

UMP: uridin-monofoszfát

UTP: uridin-trifoszfát

VPM: *nucleus ventralis posteromedialis*

WAG/Rij: *Wistar Albino Glaxo/Rijswijk*

2. BEVEZETŐ

Az epilepszia egy neurológiai betegség, amelyet krónikusan visszatérő rohamok jellemeznek (Ure és Perassolo, 2000; Avoli és mtsai., 2005; Giblin és Blumenfeld, 2010; Crunelli és mtsai., 2020). Az epilepszia előfordulása viszonylag gyakori, világszerte megközelítőleg 50-60 millió embert érint, ami a világ népességének 0,5-1%-a. A betegség gyermekkoról felnőttkorig minden korosztályban előfordul, és az érintettek nagyjából 30%-a gyógyszer-rezisztens, vagyis nem reagál sem a monoterápiás, sem a kombinált gyógyszeres kezelésre (Löscher és mtsai., 2011; Crunelli és mtsai., 2020; Katyayan és Diaz-Medina, 2021; Rinaldi és mtsai., 2021). Ez az állapot valószínűleg, többek között, a rohamok hatására létrejövő adaptív mechanizmusok miatt alakulhat ki (Sisodiya és mtsai., 2002; Löscher és mtsai., 2011; Tang és mtsai., 2017; Beamer és mtsai., 2021). Az epilepszia betegség összefüggésbe hozható kognitív és pszichológiai tünetekkel, illetve a pszichiátriai betegségek előfordulásának fokozott kockázatával is (Lin és mtsai., 2012; Boison és Aronica, 2015; Russo és Citraro, 2018; Crunelli és mtsai., 2020). Bár az epilepszia betegség különböző típusainak patomechanizmusát intenzíven kutatják, és azt számos vonatkozásban felderítették (Badawy és mtsai., 2009a, 2009b; Pitkänen és Lukasiuk, 2009, 2011), továbbá újabb antiepileptikumok és antiepilepsziás eljárások kifejlesztése és klinikai alkalmazása van folyamatban (Avanzini és Franceschetti, 2003; Avoli és mtsai., 2005; Badawy és mtsai., 2009a; Pitkänen és Lukasiuk, 2011), az epilepszia betegség kezelése továbbra is a tünetek elnyomásán, vagyis jellemzően a jelenleg elérhető huszonötféle antiepileptikum alkalmazásán alapszik (Margeanu, 2012; Santulli és mtsai., 2016; Kambli és mtsai., 2017). Ugyanakkor sok esetben számolnak be az antiepileptikumok által kiváltott enyhe, közepes vagy akár súlyos mellékhatásokról, illetve bizonyos esetekben előfordulhat az epilepsziás tünetek gyógyszeres kezelés hatására történő súlyosbodása is (Avoli és mtsai., 2005; Howard és mtsai., 2011; Perucca és Gilliam, 2012). A gyógyszerekkel nem kezelhető esetekben a tünetek enyhítése érdekében műtéti eljárások, illetve idegi stimulációs módszerek állnak rendelkezésre, továbbá kutatások folynak különböző metabolikus terápiás protokollok (pl. ketogén diéta) kifejlesztésére is (Masino és Geiger, 2008; Engel és Pitkänen, 2020; Mao és mtsai., 2022; Rotondo és mtsai., 2022). A fentiek alapján az epilepszia betegség még hatékonyabb kezelésének érdekében szükséges e betegség különböző típusainak hátterében álló patomechanizmusok mélyebb megértése, az epilepszia szindrómák heterogén molekuláris hátterének feltárása, továbbá új, megbízható diagnosztikus módszerek,

illetve a jelenleginél hatékonyabb és biztonságosabb terápiás eljárások és antiepileptikumok kifejlesztése.

3. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ

3.1. Az epilepszia

Jelenlegi ismereteink szerint fokális, generalizált, kombinált (generalizált és fokális), valamint az ún. „ismeretlen” epilepsziatípus különböztethető meg (Scheffer és mtsai., 2017). Disszertációmban az epilepszia betegség különböző formái közül (Ure és Perassolo, 2000; Avoli és mtsai., 2005; Giblin és Blumenfeld, 2010; Crunelli és mtsai., 2020) az alábbiakban csak a genetikusan generalizált epilepsziát, illetve azon belül is az abszensz epilepsziát mutatom be részletesebben.

3.2. Az abszensz epilepszia

3.2.1. Az abszensz epilepszia általános jellemzése

Az abszensz epilepszia (amelyben az eredeti *absence* szó a „távollétre” utal) gyermekkorban, 3 és 15 éves kor között jelenik meg, de leggyakrabban 6 és 10 éves kor között fordul elő. A betegség megjelenésének időpontjától függően és a rohamok jellemzői alapján többek között gyermekkori és fiatalkori (juvenilis, pubertáskori) abszensz epilepsziát különíthetünk el (Scheffer és mtsai., 2017; Katyayan és Diaz-Medina, 2021; Lindquist és mtsai., 2023). Az abszensz epilepszia nem konvulzív, tónusos-klónusos tünetet rendszerint nem mutató, generalizált típusú epilepszia, amelynek kialakulása genetikailag meghatározott. A kialakulásával kapcsolatos pontos mechanizmusok feltárása jelenleg is folyamatban van (Meeren és mtsai., 2002; Matricardi és mtsai., 2014; Crunelli és mtsai., 2020).

Az abszensz epilepszia betegségénél tapasztalható rohamok fő jellemzői a következők: a rövid, hirtelen kezdődő és hirtelen végződő, pár másodperces (maximum 45 másodperces) rohamok elrévedésből, az aktuálisan végzett mozgásban, tevékenységben bekövetkezett szünetből, a környezettel való kapcsolat megszakadásából vagy a kapcsolat beszűküléséből állnak (Danover és mtsai., 1998; Crunelli és Leresche, 2002). A szemeken, a szemhéjakon, a száj környékén, a végtagokban, a fejtartásban és a vállakon időnként kismértékű mozgások figyelhetőek meg a rohamok során. Az abszensz roham az elektroencefalogram (EEG) regisztrátumon 3-4 Hz frekvenciájú ún. túske-hullám kisülések (*spike-wave discharges*; SWD-

k) formájában jelenik meg, amely SWD-k előtt és után is normál EEG mintázat figyelhető meg. Naponta jelentős számban fordulhatnak elő rohamok – bizonyos esetekben akár napi 50 vagy több roham is megfigyelhető –, amelyek hirtelen és más epilepszia-típusoktól eltérően rendszerint előjelek nélkül jelennek meg. Ugyanakkor egyes esetekben minimális figyelmeztető jelek tapasztalhatóak, például kismértékű szemmozgások léphetnek fel (Danover és mtsai., 1998; Crunelli és Leresche, 2002; Callenbach és mtsai., 2009). A fent felsorolt jellemzők a tipikus (típusos) abszensz epilepsziás rohamok esetén tapasztalhatóak. Az atípusos abszensz rohamok ezzel szemben alacsonyabb frekvenciájú SWD-ket mutatnak (2-2,5 Hz). Valamint a rohamok hosszabbak, mint 15 másodperc – akár egy perc időtartamú rohamok is előfordulhatnak – és a páciensek testének különböző pontjain automatikus mozgások is megfigyelhetőek (Morrell, 1997).

A rohamok lezajlását követően általában gond nélkül folytatható az aktuálisan végzett tevékenység, de ha a rohamok iskoláskorú gyermekeknél, fiataloknál nagyszámban, rendszeresen fordulnak elő, akkor az negatívan hathat az iskolai teljesítményre. További kutatások kimutatták, hogy az abszensz epilepszia betegsége jellemző rohamokon kívül gyermekkorban a páciensek jelentős részénél (25-60%) megfigyelhetők még különböző típusú kognitív problémák is, így például a rövid távú emlékezetzavar, a memóriakapacitás és a nyelvhasználat problémái, a figyelemzavar, az információk feldolgozásának lassulása, valamint a bonyolult és magas szintű kognitív feladatok elvégzése esetén probléma-megoldási nehézségek. Továbbá akár bizonyos pszichiátriai betegségek, például a szorongás és a depresszió, valamint a szociális és interperszonális készségek területén megjelenő nehézségek, például beilleszkedési problémák is gondot jelenthetnek a betegeknek (Caplan és mtsai., 2008; Lin és mtsai., 2012; Boison és Aronica, 2015; Crunelli és mtsai., 2020).

A gyermekkori abszensz epilepszia betegségnek általában kétféle lehetséges kimenetele tapasztalható. A páciensek nagyjából 70%-ánál az életkor előrehaladtával a rohamok teljesen megszűnnek. Azonban az e betegségben szenvedők nagyjából 50%-a tónusos-klónusos rohamokat is mutat, így náluk fokozottan fennáll annak a veszélye, hogy ezek a rohamok válnak jellemzővé, és az abszensz epilepszia betegség az idő előrehaladtával súlyosabb epilepszia-típussá alakul át (Callenbach és mtsai., 2009).

A fentiekben ismertetett adatok is megerősítik a korai és megbízható diagnosztikus eljárások, valamint a hatékony, biztonságos, differenciált terápiás módszerek kifejlesztésének szükségességét.

3.2.2. Az abszensz epilepsziás rohamok genezisének elméletei

Az abszensz epilepszia patofiziológiája régóta kutatott terület. A folyamatosan zajló kutatásoknak köszönhetően egyre több információ áll rendelkezésre e betegségről és egyre átfogóbb képet kapunk a betegség háttérében álló mechanizmusokról is. Ugyanakkor a rohamok keletkezésének pontos részletei még nem teljesen tisztázottak. A rohamgenezis magyarázatára jelenleg ötféle elmélet áll rendelkezésre, amelyek a rohamok kialakulásában szerepet játszó agyterületeknek részben eltérő funkciót tulajdonítanak (Meeren és mtsai., 2002, 2005).

A „*centrencephalic hypothesis*” (Penfield és Jasper, 1954) szerint az SWD-k az agy szubkortikális területeiről indulnak ki, amely területekben lévő idegsejtcsoportok az agytörzs felett, a talamusz középvonalánál találhatóak meg és ingerképző-ritmusgeneráló (*pacemaker*) tulajdonsággal rendelkeznek. Az elmélet szerint az agykéreg (*cortex cerebri*, kortex) nem játszik szerepet az SWD-k kialakításában. A „*corticoreticular hypothesis*” (Gloor, 1968) azt valószínűsíti, hogy az SWD-k kialakításában a kortikális és szubkortikális régiók is részt vesznek olyan módon, hogy talamo-kortikális ingerlés hatására a kortex hiperexcitábilis idegsejtjei SWD-ket hoznak létre. A „*cortical hypothesis*” (Bancaud, 1972) a kortextet jelöli meg a rohamok kialakításáért felelős területként, ahol egy vagy több idegsejtcsoport alkotja a rohamfókuszt. Ezen elmélet a szubkortikális régiókat tekinti passzív, másodlagos szerepű résztvevőnek a rohamgenezis folyamatában. Ugyanakkor a „*thalamic clock hypothesis*” (Buzsáki, 1991) szerint a rohamgenezisért a *nucleus reticularis thalami* (nRT) felelős, ahol a *pacemaker* tulajdonsággal rendelkező neuronok indukálják az SWD-ket. Ez az elmélet szintén az állítja, hogy a rohamok nem kortikális eredetűek.

A jelenleg legelfogadottabb elmélet, azaz a „*cortical focus theory*” (a későbbiekben: kortikális fókuszmélett) (Meeren és mtsai., 2002, 2005) leírja, hogy a spontán generálódó SWD-k keletkezésében a kortikális elhelyezkedésű rohamfókusznak van központi szerepe. A humán abszensz epilepszia egyik modellállatán, *Wistar Albino Glaxo/Rijswijk* (WAG/Rij) patkányokon végzett vizsgálatok eredményei szerint a szomatoszenzoros kortexben található hiperexcitábilis területen van az epileptikus rohamfókuszm (kortikális fókuszm). Kimutatták, hogy a spontán rohamgenezis első 500 milliszekundumában először a kortikális fókuszm aktív – az SWD-k első tüskéje a kortikális fókuszm aktivitásának hatására alakul ki –, majd ennek köszönhetően jön létre a talamuszm aktiválódása. A talamuszm-ban található ventrobazális relémagoknak (VPM: *nucleus ventralis posteromedialis*; VPL: *nucleus ventralis posterolateralis*) és az nRT-nak jellemzően a rohamaktivitás fenntartásában van fontos szerepe, így ezek a régiók nem funkcionálnak rohamfókuszmként. A roham további részében a kortiko-

talamikus és talamo-kortikális rostok oszcillációs hálózatának (*oscillatory network*) egységes működése biztosítja a roham fenntartását. A roham ezen részében a kortex és a talamusz együttműködő, egymást aktiváló struktúraként funkcionál. A kortiko-kortikális (intrakortikális) és talamo-kortikális rostoknak köszönhetően a rohamaktivitás a talamusz és a kortex különböző (közeli és távoli) területeire nagy sebességgel képes ráterjedni, amit generalizálódásnak nevezünk. A két agyfélteke közötti terjedés a kérges test (*corpus callosum*) rostjain keresztül történik. Az SWD-k a két agyféltekében ugyan szimmetrikusan (bilaterálisan) jelennek meg, de a két agyféltekében mérhető rohamaktivitás között némi időbeli eltérés (látencia) figyelhető meg, ami akár 20 milliszekundum is lehet (Coenen és van Luijtelaar 2003; van Luijtelaar és mtsai., 2011). Így tehát a rohamok során az EEG regisztrátumon megfigyelhető spontán kialakuló SWD-k létrehozásának és fenntartásának hátterében a kortex egy részének – azaz a hiperexcitábilis kortikális fókuszának – és a talamuszának, valamint az azokat összekötő pályáknak, így a talamo-kortikális és kortiko-talamikus kapcsolatoknak, illetve a fenti agyterületekben kialakuló neuronális aktivitás hiperszinkronizációjának is alapvető szerepe van (Badawy és mtsai., 2009a, 2009b; Pitkänen és mtsai., 2015; Crunelli és mtsai., 2020). A kortikális fókusz meglétét és az SWD-k létrejöttében betöltött funkcióját az emberi abszensz epilepszia egy másik patkánymodelljében (*Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg/GAERS*) és emberben is igazolták (Holmes és mtsai., 2004; Polack és mtsai., 2007). Továbbá, azon agyterületek, illetve neuronpopulációk is, amelyeknek nincs közvetlen szerepe az abszensz rohamok létrehozásában, képesek lehetnek befolyásolni a rohamokat. Ilyen agyterület például a hippokampusz (Tolmacheva és van Luijtelaar, 2007).

3.2.3. Az abszensz epilepszia patomechanizmusa

Az SWD-k megjelenése során mérhető szinkronizált, és a normál működéshez képest fokozottabb mértékű, ritmikus oszcillációs aktivitás figyelhető meg a roham létrehozásában és fenntartásában szerepet játszó agyterületekben, illetve a talamo-kortiko-talamikus neuronális hálózatban, amely idegrendszeri struktúrák viszonylag részletesen tanulmányozottak (Blumenfeld, 2005). A talamusz egy rendkívül fontos átkapcsoló struktúra az agyban, amelyből a receptorok segítségével felvett érzékszervi információk a kortex felé futnak, majd kapcsolódnak át. A talamuszban található, úgynevezett relé (átkapcsoló) idegsejtek kortexbe futó rostjai excitátorosak – alapvetően glutamátergek –, és főképp a kéreg IV. rétegében lévő idegsejtekkel képeznek szinapszisokat. A kortex VI. rétegéből excitátoros glutamáterg rostok futnak a talamuszba, ahol a talamo-kortikális relésejtekkel és az nRT neuronjaival kapcsolódnak (Blumenfeld, 2005; Depaulis és van Luijtelaar, 2006). A kortexben és a

talamuszban is vannak inhibitoros hatású gamma-amino-vajsav-erg (GABA-erg; GABA: *gamma-aminobutyric acid*, gamma-amino-vajsav) interneuronok, azonban az nRT nagyrészt GABA-erg neuronokból épül fel. Továbbá az nRT neuronjait a talamo-kortikális és kortiko-talamikus, excitátoros, glutamáterg neuronok rostjai (illetve axon-kollaterálisai) is eléri. Bár az nRT GABA-erg neuronjai egymással is kapcsolatban állnak és rostjaik a ventrobazális magok relésejtjeivel is szinaptizálnak, de az nRT rostok nem jutnak el a kortexbe (de Biasi és mtsai., 1988; de Curtis és mtsai., 1989).

Az SWD-k excitátoros „*spike*” szakaszában nagy frekvenciájú neuronális aktivitás regisztrálható, míg az inhibitoros „*wave*” fázisban jóval alacsonyabb frekvenciájú vagy akár teljesen gátolt idegi működés mérhető. A rohamaktivitás során ez a két szakasz ciklikusan váltakozik (talamo-kortikális oszcilláció) (Kostopoulos és mtsai., 1981; Blumenfeld, 2005). Ez a jelenség alapvetően a talamo-kortikális kapcsolatok szerveződésének köszönhető (Steriade és mtsai., 1993). Az SWD-k keletkezésekor a relé- és a kortikális fókuszban lévő neuronok szinkronizált tüzelési sorozatokat („*burst*”) hoznak létre, amik az nRT neuronokon excitátoros posztszinaptikus potenciálokat (*excitatory postsynaptic potential*, EPSP) generálnak (Blumenfeld, 2005; Avoli, 2012). Ezen EPSP-k a GABA-erg nRT neuronokon is szinkronizált tüzelési sorozatokat alakítanak ki. Az utóbbiak – a GABA_A és a GABA_B típusú receptorain (GABA_AR és GABA_BR) át – a relésejteken inhibitoros posztszinaptikus potenciálokat (*inhibitory postsynaptic potential*, IPSP) hoznak létre, amik e neuronok tüzelését időlegesen meggátolják. Ugyanakkor az IPSP-k végül aktiválják a reléneuronok alacsony küszöbű Ca²⁺ csatornáit (T-típusú Ca²⁺ csatornák), amelyek révén alacsony küszöbű Ca²⁺ „*spike*”-ok alakulnak ki. Utóbbiak a reléneuronokban akciós potenciálok sorozatát váltják ki, amik e neuronok axon-kollaterálisain át serkenteni képesek a kortikális és a GABA-erg nRT neuronokat is. Mindennek következtében, valamint az ezt követően az nRT sejtek révén a reléneuronokon kiváltott újabb és újabb IPSP-k segítségével, beindulhat a ritmikus neuronális oszcilláció soron következő ciklusa. Mindemellett a kortikális fókusz neuronjainak glutamáterg rostjai az nRT neuronok és a reléneuronok egyre nagyobb részét vonják be a szinkron tüzelési aktivitásba (McCormick és Pape, 1990; Blumenfeld, 2005).

Az SWD-k kialakulásának hátterében a neuronális hálózatokban bekövetkező olyan változások állhatnak, amelyek a serkentés és gátlás egyensúlyának megbontásán keresztül a normál, fiziológias neuronális aktivitás abnormális oszcillátoros aktivitássá történő átalakítását válthatják ki. Ilyen a gyermekkori abszensz epilepszia, illetve az SWD-k kialakulásával nagy valószínűséggel kapcsolatban lévő változás, például a GABA_AR $\gamma 2$ alegységének, valamint a feszültségfüggő P/Q-típusú Ca²⁺ csatorna $\alpha 1A$ alegységének mutációja (Jouveneau és mtsai.,

2001; Wallace és mtsai., 2001; Crunelli és Leresche, 2002). Ugyanakkor patkánymodellekben – így WAG/Rij patkányokban is –, például a feszültségfüggő Na^+ csatornák (Nav1.1 és Nav1.6 altípus) fokozott kortikális expresszióját mutatták ki (Klein és mtsai., 2004). Két hónapos korig e feszültségfüggő Na^+ csatornák expressziójának szintje a kontroll, nem epilepsziás Wistar patkányokban mért szintekkel egyező volt. Azonban a rohamokat már produkáló, 4 hónapos WAG/Rij patkányokban a fentnevezett csatornák expressziója megemelkedett, majd pedig 6 hónapos korukra szignifikánsan magasabb volt e csatorna expressziója a kontroll állatokhoz viszonyítva. Mindezen és azon eredményekre alapozva, amelyek a kortexben bekövetkező GABA-erg gátlás csökkenését támasztják alá valószínűsíthető, hogy a kortikális hiperexcitabilitás, illetve annak fokozódása kiemelt szerepet játszhat az abszensz rohamok létrejöttében (Klein és mtsai., 2004; van Luijtelaar és mtsai., 2011). Ugyanakkor e rohamok kialakításában a T-típusú Ca^{2+} áram nRT neuronokban történő megnövekedése is szerepet kaphat, amit az is alátámaszt, hogy az antiepileptikum etosuximid éppen a T-típusú Ca^{2+} csatornák gátlásán keresztül fékezi az abszensz epilepsziás aktivitást (Tsakiridou és mtsai., 1995; Manning és mtsai., 2003). A fentiekkel összefüggésben, a GABA_A -ok és a GABA_B -ok agonistái (pl. a muscimol, illetve a baklofen), valamint a GABA visszavételének gátlása (pl. tiagabinnal) WAG/Rij és GAERS patkányokban egyaránt növeli, azonban a GABA_A és a GABA_B antagonisták (pl. a bikukullin, illetve a CGP35348) – valószínűleg az egyes talamikus agyterületek működésének megváltoztatásán át – mérsékli az abszensz rohamokat. Ezen eredmények alátámasztják, hogy a talamuszban bekövetkező GABA_A és GABA_B „túlműködés” kiemelt szerepet játszhat a talamikus szinkronizáció fokozódásában és így a rohamgenezisben is (Peeters és mtsai., 1989; Danober és mtsai., 1998; Depaulis és van Luijtelaar, 2006; Bazyan és van Luijtelaar, 2013). Ugyanezen patkánymodellekben igazolták, hogy az N-metil-D-aszparaginsav (NMDA) receptor (NMDAR) agonisták és antagonisták is fékezik az abszensz rohamokat. Előbbiek depolarizálhatják a talamikus neuronokat, aminek révén a T-típusú Ca^{2+} csatornák aktiválódásának valószínűsége csökken. Az utóbbiak (NMDA antagonisták) az EPSP-k gátlásával – amely EPSP-k az oszcillátoros aktivitás elindításához elengedhetetlenek – mérsékelhetik az abszensz rohamok gyakoriságát (Peeters és mtsai., 1989; Marescaux és mtsai., 1992).

3.2.4. A WAG/Rij patkánytörzs

A WAG/Rij a WAG patkánytörzs egyik beltenyésztett altörzse, amelyet a XX. század elején Wistar patkányokból tenyésztettek ki (Festing és Bender, 1984; Coenen és van Luijtelaar, 2003). A WAG/Rij patkánytörzs a humán abszensz epilepszia egyik legjobban ismert

modellállata, amely genetikai modell esetén az abszensz epilepszia betegség, illetve az abszensz rohamaktivitásra való hajlam genetikailag adott. Mivel az abszensz epilepszia az emberek esetén is jelentős részben genetikai megalapozottságú, ezért ezek a modellek rendkívül hasznosak és egyben népszerűek is e betegség kutatásában (Coenen és van Luijtelaar, 2003; Manning és mtsai., 2003; Depaulis és van Luijtelaar, 2006). Az abszensz epilepszia WAG/Rij patkányok esetén autoszómális, domináns öröklődést mutat. Feltételezhető, hogy egyetlen domináns génnek köszönhető a rohamok megjelenése. Más gének a rohamok időtartamáért és gyakoriságáért felelősek, továbbá azt határozzák meg, hogy az egyedfejlődés során mikor kezdődik el a krónikusan ismétlődő, spontán rohamaktivitás (Peeters és mtsai., 1990; Danober és mtsai., 1998; Coenen és van Luijtelaar, 2003). A WAG/Rij patkánytörzs egyedei esetén 2-3 hónapos korban jelenik meg az abszensz epilepsziás rohamaktivitás, és 6 hónapos korukra már naponta akár több 100 SWD is megfigyelhető az EEG regisztrátumokon. Ezen SWD, vagyis az úgynevezett egyes (első) típusú SWD a leggyakrabban tanulmányozott típus, amelynek megfelelően ezen SWD-k regisztrációja történt meg a jelen disszertáció alapját képező publikációk kapcsán is. Az SWD-k e típusban általában 1-30 másodperc időtartamúak (az átlagos egyedi időtartam 5 másodperc), előjel nélkül, hirtelen jelennek meg, és hirtelen szűnnek meg. Frekvenciájuk 7-11 Hz, amplitúdójuk – agyterülettől függően – 300 és 1000 μ V közötti lehet, és belőlük óránként 16-20 darab regisztrálható. Az SWD-k bilaterálisan (kétoldali szimmetriát mutatva), szinkron módon jelennek meg, és a kortex teljes területére ráterjednek. Jellemzően a frontális agyi régiók területén regisztrálható több, és akár hosszabb SWD, ami egyezik az embereken végzett EEG mérések esetén kapott adatokkal, ahol a frontális régió premotoros területén maximális a rohamaktivitás (Drinkenburg és mtsai., 1993; Meeren és mtsai., 2002; Coenen és van Luijtelaar, 2003). A kettes vagy második típusú SWD-k elsősorban a kortex occipitális és parietális régióinak területén regisztrálhatóak, időtartamuk mindössze 1-2 másodperc, frekvenciájuk 6-7 Hz és óránként 3-5 alkalommal figyelhetőek meg (Depaulis és van Luijtelaar, 2006).

Az SWD-k előfordulásának gyakorisága a korrallal nő, és – a humán abszensz epilepsziával ellentétben – az egyedek életének végéig fennmarad a rohamaktivitás. Bár WAG/Rij patkányokban is az SWD-k mindkét nemben hasonló életkorban és jellemzőkkel jelennek meg (Coenen és van Luijtelaar, 2003; Kovács és mtsai., 2006, 2017a), bizonyos paraméterekben az SWD-k nemi különbségeket mutatnak: a hím egyedek magasabb SWD számot produkálnak, mint a velük megegyező életkorú nőstények, és a hímelekben mérhető rohamok egyedi- és összéidőtartama hosszabb, mint a nőstényekben (Lazarini-Lopes és mtsai., 2021).

Az SWD-k előfordulása a cirkadián ritmusnak megfelelően változik embereken és WAG/Rij patkányokban is. Ezért a rohamaktivitást befolyásoló egyik fontos tényező, hogy az egyed az alvás-ébrenléti ciklus melyik fázisában van. Ugyanis WAG/Rij patkányokban a rohamok nagy része, nagyjából 80%-a, passzív ébrenléti szakaszban és a felszínes lassú-hullámú alvás időszakában (*light slow-wave sleep*), valamint az alvás-ébrenlét átmenetei (nyugalmi állapotok) során mérhető (Drinkenburg és mtsai., 1991). Ugyanakkor SWD-k megfigyelhetők más fázisokban is, így az aktív ébrenléti szakaszban, a mély lassú-hullámú alvás fázisában (*deep slow-wave sleep*), továbbá a gyors szemmozgásos (*rapid eye movement*, REM) alvás során is. Az alvási orsók és az SWD-k részben hasonló cirkadián fázisokban jelennek meg WAG/Rij patkányok és emberek esetén is. Ezért feltételezhető, hogy az SWD-k és az alvási orsók létrehozásának mechanizmusa valószínűleg részben azonos (Burr és mtsai., 1991; Coenen és mtsai., 1991; Blumenfeld, 2003; Pinault, 2004). Ugyanakkor igazolták, hogy bár a talamusz, és benne az nRT nemcsak az SWD-k, hanem az alvási orsók létrehozásában is rendkívül fontos struktúra, de a két jelenség kialakulásában feltehetően más-más intratalamikus hálózatok játszanak szerepet (Steriade és mtsai., 1993; Pinault és mtsai., 2001; Depaulis és van Luijtelaar, 2006).

Az SWD-k megjelenésével egyidőben a WAG/Rij patkányok viselkedésében is megfigyelhetőek bizonyos változások, akár csak a humán abszensz epilepszia esetén: az állatok mozdulatlanok válnak, a légzésük felgyorsul, a fej bólogató mozgása, továbbá a szemmozgás, illetve a bajuszszálak remegése is tapasztalható, valamint bizonyos esetekben a pofaizmok és a törzs izmainak rángása is előfordulhat (Coenen és van Luijtelaar, 2003; Depaulis és van Luijtelaar, 2006). További hasonlóság, hogy WAG/Rij patkányok és emberek esetén is kimutathatóak bizonyos neuropatológiai, strukturális elváltozások: a patkányok esetén például a szomatoszenzoros és a motoros cortex felszíni rétegében található piramissejtek elhelyezkedésében és a dendritek fejlődésében állapítottak meg rendellenességet, míg a humán, gyermekkori abszensz epilepsziás betegeknél a frontális lebeny fehérállományában találtak rendellenes idegsejteket (Meencke, 1983, 1989; Karpova és mtsai., 2005).

A WAG/Rij patkányok és az ember abszensz rohamai, illetve SWD-i közötti legfontosabb különbséget azok frekvenciájában való eltérés jelenti. WAG/Rij-ban e frekvencia 7-11 Hz, míg emberben – tipikus gyermekkori abszensz epilepsziában – 3-4 Hz. Valamint, mint ahogy arra fent utaltam már, az emberi abszensz epilepsziás esetek zömével ellentétben az SWD-k száma WAG/Rij patkányokban nemcsak nő a korrallal, hanem az SWD-k minden egyed esetén életük végéig fenn is maradnak (Coenen és mtsai., 1992; Danober és mtsai., 1998; Crunelli és Leresche, 2002). Ennek ellenére a WAG/Rij patkányok releváns humán abszensz epilepszia

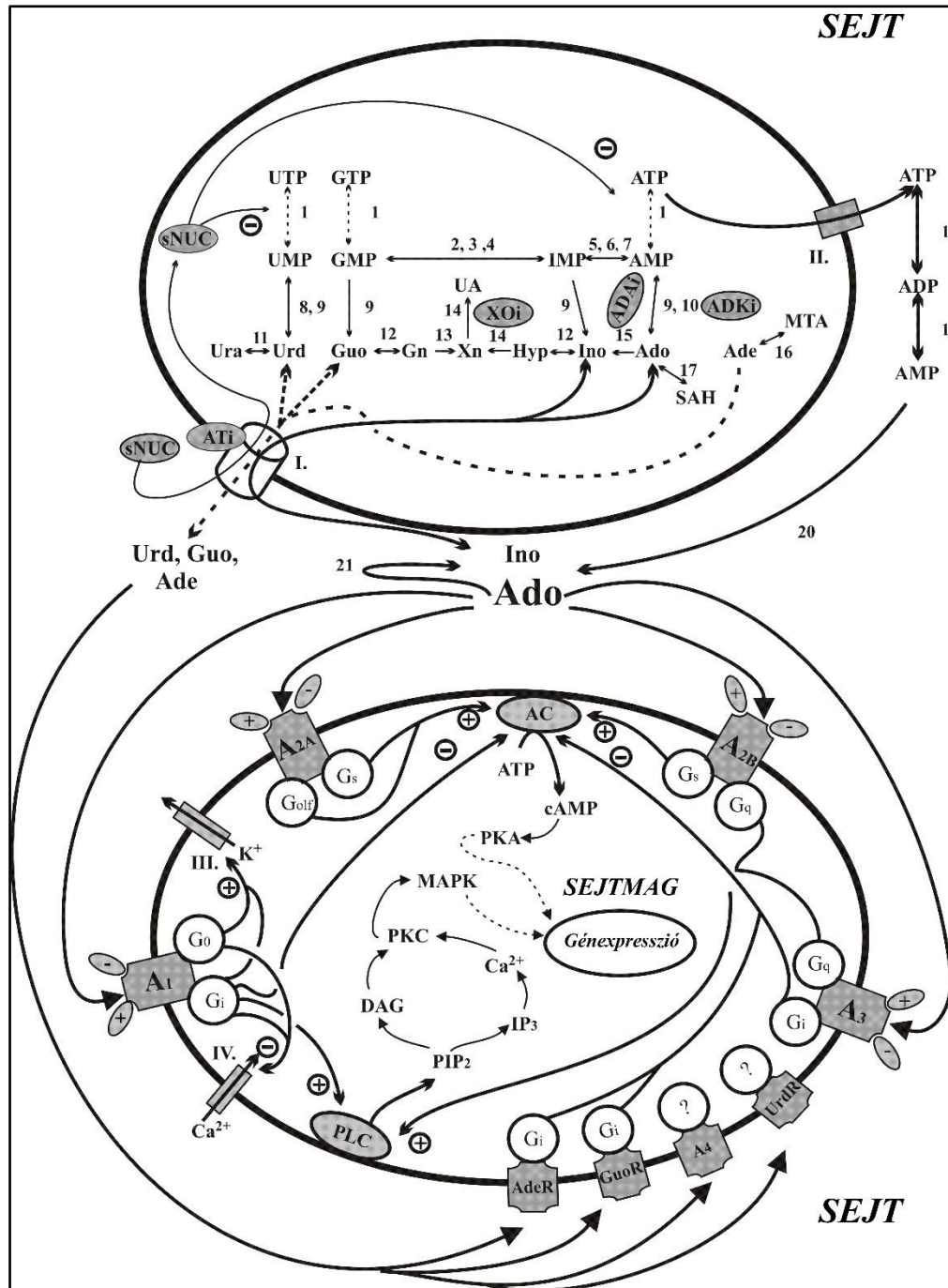
modellállatok, mivel, például (részben utalva a fent már leírtakra is), WAG/Rij patkányokban és emberben is (i) a kortex, a talamusz és a talamo-kortikális pályák részvétele a rohamgenezisben igazolt, (ii) a rohamgenezis hasonló alapokon nyugszik, (iii) a rohamok spontán keletkeznek, (iv) a rohamok során hasonló viselkedési változások lépnek fel és (v) az egyes antiepileptikumok (pl. az etosuximid) hasonló hatást fejtenek ki a rohamokra (Coenen és mtsai., 1992; Danober és mtsai., 1998; Coenen és van Luijtelaar, 2003; Manning és mtsai., 2003).

3.3. A nukleozidok

A nukleozidokat purin és pirimidin bázisok alkotják, amelyekhez pentóz csoportok kapcsolódnak (D-ribóz a ribonukleozidokban, és 2-dezoxi-D-ribóz a dezoxiribonukleozidok esetén). A pirimidin és purin nukleozidok bonyolult és egymással összefüggő intracelluláris metabolikus hálózata számos, a nukleozidok metabolizmusáért felelős enzimet foglal magában (**1. ábra**) (Burnstock, 2007; Ipata és mtsai., 2011; Kovács és mtsai., 2011a, 2014a). A fő purin és pirimidin bázisok és ribonukleozidjaik (egymással párban) a következők: adenin és adenzin, guanin és guanozin, hipoxantin és inozin, citozin és citidin, uracil és uridin, valamint timin és timidin (**1. ábra**) (Linden és Rosin, 2006).

A nukleozidoknak és a metabolizmusuk során képződő származékaiknak fontos szerepük van a sejtek működésének szabályozásában (Burnstock, 2006, 2007). A nukleozidok és a nukleozid metabolitok a DNS és az RNS szintézis, a gén transzkripció, valamint az energiatárolás és az energiaátalakítás folyamataiban is nélkülözhetetlenek. Az adenzin, a guanozin, az inozin és az uridin a legkülönbözőbb élettani és kórélettani folyamatokban vesz részt, amit alátámaszt a nukleoziderg rendszer – azaz a nukleozidok metabolikus enzimeit, transzporterei és receptorai – expressziójának és aktivitásának, valamint a nukleozidok szintjének agyterület-, életkor- és nemfüggő eloszlása is (Kovács és mtsai., 2010a, 2010b, 2011a). Ilyen folyamatok például az alvás szabályozása (Kimura és mtsai., 2001a; Porkka-Heiskanen és mtsai., 2002), az immunrendszer modulálása (Haskó és mtsai., 2004), valamint az epilepszia betegség (Vinadé és mtsai., 2003; Boison, 2008; Beamer és mtsai., 2021; Nascimento és mtsai., 2021), a Parkinson-kór és az Alzheimer-kór (Boison, 2008; Nascimento és mtsai., 2021) patomechanizmusa. A nukleozidok és azok származékai, illetve a nukleozidok transzportereit, receptorait és metabolikus enzimeit ható szerek (**1. ábra**) hatékonynak bizonyultak különféle betegségek, például daganatos betegségek és pszichiátriai rendellenességek (Merighi és mtsai., 2003; Nascimento és mtsai., 2021; Guo és Li, 2022),

valamint a SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) fertőzés kezelésében is (Zenchenko és mtsai., 2021).



1. ábra. Nukleozid metabolizmus, nukleozid transzporterek és nukleozid receptorok, valamint egyes kiváltott jelátviteli folyamatok. Rövidítések: **Transzporterek, illetve csatornák:** I.: Nukleozid transzporterek; II.: ATP csatornák és transzporterek; III.: K^+ csatornák; IV.: Ca^{2+} csatornák; **Metabolikus enzimek:** 1.: nukleozid mono- és difoszfát-kinázok, nukleozid di- és trifoszfát-foszfatazok; 2.: GMPR, GMP-reduktáz; 3.: GMPS, GMP-szintetáz; 4.: IMPDH, IMP-dehidrogenáz; 5.: AMPDA, AMP-dezamináz; 6.: ASL, adenilo-szukcinát-liáz; 7.: ASS, adenilo-

szukcinát-szintetáz; 8.: UCK, uridin-citidin-kináz; 9.: 5'NT, 5'-nukleotidáz; 10.: ADK, adenozin-kináz; 11.: UP, uridin-foszforiláz; 12.: PNP, purin-nukleozid-foszforiláz; 13.: GDA, guanin-dezamináz; 14.: XO, xantin-oxidáz; 15.: ADA, adenozin-dezamináz; 16.: SAHH, adenozil-homociszteináz; 17.: ekto-ATP-áz; 18.: ekto-ADP-áz; 19.: ecto-5'NT, ekto-5'-nukleotidáz; 20.: ecto-ADA, ekto-adenozin-dezamináz; **Nukleotidok, nukleozidok és metabolitjaik:** Ade: adenin; Ado: adenozin; ADP: adenozin-difoszfát; AMP: adenozin-monofoszfát; ATP: adenozin-trifoszfát; GMP: guanozin-monofoszfát; Gn: guanin; GTP: guanozin-trifoszfát; Guo: guanozin; Hyp: hipoxantin; IMP: inozin-monofoszfát; Ino: inozin; MTA: 5'-dezoxi-5'-metiltio-adenozin; SAH: S-adenozil-homocisztein; sNUC: szintetikus nukleozidok/nukleozid analógok; UA: uric acid (húgysav); UMP: uridin-monofoszfát; Ura: uracil; Urd: uridin; UTP: uridin-trifoszfát; Xn: xantin; **Jelátviteli mechanizmusok:** AC: adenilát-cikláz; cAMP: ciklikus-adenozin-monofoszfát; DAG: diacil-glicerol; G_i, G_o, G_s, G_q, G_{ol}: különböző típusú G-fehérjék; IP₃: inozitol-1,4,5-trifoszfát; MAPK: mitogén-aktivált protein-kináz; PIP₂: foszfatidil-inozitol-biszfoszfát; PKA: protein-kináz A; PKC: protein kináz C; PLC: foszfolipáz C; **Receptorok:** A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃, A₄: az adenozin receptorok különböző altípusai; AdeR: adenin receptor; GuoR: Guo receptor; UrdR: Urd receptor; **A nukleozid metabolizmus és a nukleozid transzporterek gátlói:** ADA_i: adenozin-dezamináz gátlók, ADK_i: adenozin-kináz gátlók, AT_i: adenozin transzporter gátlók, XO_i: xantin-oxidáz gátlók; Adenozin receptor agonisták és antagonisták: „-” a szürke ellipszisben, antagonisták; „+” a szürke ellipszisben, agonisták (az eredeti ábra alapján; az ábrán látható, de a szövegben le nem írt további információk kapcsán ld. a forrást: Kovács és mtsai., 2011a).

3.3.1. Nukleozid metabolizmus a központi idegrendszerben

Az agy intracelluláris adenin nukleotidjainak lebomlása az adenozin-monofoszfát (AMP), az inozin-monofoszfát (IMP) – inozin – hipoxantin – xantin (IMP útvonal), vagy az AMP – adenozin – inozin – hipoxantin – xantin (adenozin útvonal) egyes lépésein keresztül zajlik le (**1. ábra**). A folyamatban részt vevő enzimek a következők: citoplazmatikus 5'-nukleotidáz, AMP-dezamináz, adeniloszukcinát-liáz, adeniloszukcinát-szintetáz, adenozin-dezamináz, xantin-oxidáz és purin-nukleozid-foszforiláz (**1. ábra**) (Zimmermann, 1992; Brosh és mtsai., 1996; Ipata és mtsai., 2011; Garcia-Gil és mtsai., 2021). A guanin-ribonukleotidok lebomlása főként a guanozin-monofoszfát (GMP) – guanozin – guanin – xantin útvonalon történik (Brosh és mtsai., 1992) a citoplazmatikus 5'-nukleotidáz, a purin-nukleozid-foszforiláz, a guanin-dezamináz, valamint a xantin-oxidáz enzimek közreműködésével (Kovács és mtsai., 2011a). A xantin-oxidáz enzim felelős a húgysav előállításért (Betz, 1985; Redzic és mtsai., 2001). Az emberi agyban nincs urikáz (urát-oxidáz) aktivitás, ezért a purin metabolizmus fenti folyamatainak végterméke minden esetben a húgysav (**1. ábra**) (Kanemitsu és mtsai., 1988). Ugyanakkor más emlősökben, például patkányokban megtalálható az urikáz enzim, aminek hatására a húgysav allantoinná tud metabolizálódni (Álvarez-Lario és Macarrón-Vicente, 2010, 2011). Az uridin nukleotidok lebontásának eredményeképp az uridin-monofoszfát (UMP) előbb uridinná, majd uracillá alakul át a citoplazmatikus 5'-nukleotidáz és

az uridin-foszforiláz enzim segítségével (**1. ábra**) (Ipata és mtsai., 2011; Kovács és mtsai., 2011a).

A nukleozidok *de novo* szintézise az agyban elhanyagolható (Allsop és Watts, 1983). Ezért – a táplálékból és a főként a májban zajló *de novo* szintézisből származó nukleozidoknak a nukleozid transzportereken át történő felvétele mellett, – az intracelluláris mentési (*salvage*) mechanizmus az a metabolikus folyamat, amely lehetővé teszi a purin nukleozidok és bázisok megőrzését, valamint a ribo- és dezoxiribonukleotidok szintézisének fenntartásához szükséges nukleozidszintek kialakítását az agyban (Linden és Rosin, 2006; Ipata, 2011; Ipata és mtsai., 2011). A hipoxantin és a guanin megfelelő purin-nukleozid-monofoszfátokká történő átalakítását, vagyis mentését, a hipoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz (HGPRT) enzim végzi. Az adenzin az adenzin-kináz segítségével alakul át AMP-vé, míg az adenin AMP-vé történő átalakulását – egy kiegészítő mentő útvonalat képezve – az adenin-foszforibozil-transzferáz enzim teszi lehetővé (Brosh és mtsai., 1990; Kovács és mtsai., 2011a). Hasonlóan a purin nukleotidokhoz, a pirimidin nukleotidok is jellemzően a mentési reakciók során képződnek az agyban (Ipata és mtsai., 2011; Kovács és mtsai., 2011a). Az uridinból és a citidinből, a citidin-dezamináz és az uridin-citidin-kináz enzimek segítségével lezajló folyamatokban, UMP és citidin-monofoszfát (CMP) jön létre (van Rompay és mtsai., 2001; Balestri és mtsai., 2007; Kovács és mtsai., 2011a). Kimutatták, hogy az inozin és a guanozin (mint ribóz donorok) adják a ribóz-1-foszfátot az uracil uridinként történő mentési reakciójához (Cappiello és mtsai., 1998), így e folyamatokon át kapcsolat van az agyi purin és pirimidin bázisok mentési mechanizmusai között (Balestri és mtsai., 2007; Kovács és mtsai., 2011a).

Az extracelluláris adenzin koncentráció fenntartása és szabályozása az ekto-5'-nukleotidáz, az ekto-adenzin-kináz és ekto-adenzin-dezamináz, valamint a nukleozid transzporterek segítségével történik meg (Zimmermann, 1996a, 1996b; Ipata és mtsai., 2011; Kovács és mtsai., 2011a).

A nukleozid metabolizmus enzimeivel kapcsolatos rendellenességek metabolikus betegségeket okozhatnak, amelyeket neurológiai és pszichológiai tünetek kísérhetnek. Ilyenek például a rohamok, az önpusztító és az agresszív viselkedés, valamint a mentális retardáció (Camici és mtsai., 2010; Micheli és mtsai., 2011; Guo és Li, 2022). Ezen és további betegségek terápiájában például a nukleozidok metabolizmusát módosító szereket sikerrel alkalmazták. Például az adenzin-kináz és adenzin-dezamináz gátlók, amelyek növelik az extracelluláris adenzin koncentrációt, neuroprotektív, görcsoldó, gyulladáscsökkentő, fájdalomcsillapító és Parkinson-kór ellenes hatásúak, továbbá a skizofrénia kezelésére is használhatók (Weltha és mtsai., 2019; Beamer és mtsai., 2021; Guo és Li, 2022). Az adenzin-kináz hiányos, összejt

eredetű, az adenzin agyi koncentrációjának megnövelését lehetővé tevő implantátum egyike lehet a leghatékonyabb eszközöknek az epilepszia betegség kezelésében (Boison, 2009a, 2009b). A xantin-oxidáz gátló allopurinol hatásosan alkalmazható a fájdalom és bizonyos típusú rohamok kezelésére, továbbá neuroprotektív hatással rendelkezik iszkémiában is, mivel növeli az adenzin és az inozin szintjét az agyban (Marro és mtsai., 2006).

3.3.2. Nukleozid transzporterek a központi idegrendszerben

A nukleozidok és nukleozid analógok hidrofil tulajdonságúak, és így specifikus transzporterek segítségével szállíthatódnak át a sejtmembránon keresztül (**1. és 2. ábra**) (Podgorska és mtsai., 2005; Wright és Lee, 2021). Mind a koncentratív (nátrium-függő, egyirányú, a sejtekbe történő szállítást lehetővé tevő), mind pedig az ekvibratív (kétirányú szállítást facilitált diffúzióval kivitelező) nukleozid transzporterek is jelen vannak az agyban (**1. és 2. ábra**) (Podgorska és mtsai., 2005; Wright és Lee, 2021).

Az ekvibratív nukleozid transzportereket osztályozhatjuk S-(4-nitrobenzil)-6-tioinozin (NBTI) érzékenység szerint. Az NBTI érzékeny transzportereket („es”: ekvibratív, NBTI szenzitív) az NBTI nM-os koncentrációban gátolja, míg az NBTI „érzéketlen” transzportereket az NBTI csak μ M-os koncentrációban képes gátolni („ei”: ekvibratív, NBTI inszenzitív). Az ekvibratív nukleozid transzportereknek négy altípusát (ENT1-ENT4) klónozták. Ezen transzporterek 11 transzmembrán (TM) domént tartalmaznak, és kimutathatók az agyban is (Podgorska és mtsai., 2005). A koncentratív nukleozid transzportereken belül hat típust (N1-N6) különböztethetünk meg a szállított nukleozidok, és a transzportozhoz szükséges nátrium-ion mennyisége alapján (Noji és mtsai., 2004; Podgorska és mtsai., 2005). A nukleozidok és nukleozid bázisok különböző vagy akár közös transzportereken keresztül is szállíthatódnak (Griffith és Jarvis, 1996; Redzic és mtsai., 2002). A koncentratív nukleozid transzporterekhez hasonlóan a nukleozid bázisok transzporterei is jelen vannak az agyban (Podgorska és mtsai., 2005).

Az ekvibratív és a koncentratív nukleozid transzporterek is részt vehetnek a vírus- és daganatellenes hatással rendelkező nukleozid analógok felvételében (Podgorska és mtsai., 2005). Az adenzin transzporter gátlók, hasonlóan az adenzin-kináz és az adenzin-dezamináz inhibitorokhoz, növelhetik az adenzin extracelluláris koncentrációját. A propentofillin, ami egy adenzin transzporter gátló, illetve A_1 típusú adenzin receptor (A_1R) antagonistá vegyület, neuroprotektív hatást képes kifejteni (Noji és mtsai., 2004). E szert a vaszkuláris demencia és az Alzheimer-kór kezelésében is tesztelik. A nukleozid transzport gátlók valószínűleg hatékonyak lehetnek az iszkémia, a rohamok, az álmatlanság és a fájdalom kezelésében is (Noji

és mtsai., 2004; King és mtsai., 2006). A hipoxantin származékok (pl. az AIT-082 és a Cladribin) ígéretesek az Alzheimer-kór és a szklerózis multiplex kezelésében (Grundman és mtsai., 2003; Linker és mtsai., 2008).

3.3.3. Nukleozid receptorok a központi idegrendszerben

A G-fehérje (GTP-kötő fehérje) kapcsolt adenzin receptor altípusok (ún. P1 receptorok: A₁R, A_{2A}R, A_{2B}R és A₃R) jelen vannak a perifériás és a központi idegrendszer neuronjain, asztrocitáin és mikroglia sejtjein is (**1. és 2. ábra**) (Fields és Burnstock, 2006; Effendi és mtsai., 2020). Az ötödik adenzin receptor altípus (A₄R) szintén kifejeződik az agyban (Luthin és Linden, 1995). Az adenzin receptorok pre- és/vagy posztszinaptikusan is kifejeződhetnek (**2. ábra**) (Cunha, 2001; Kovács és mtsai., 2014a). Az A₁R gátló hatást fejt ki, amely receptorhoz a gátló G_{i/o} típusú G-fehérje kapcsolódik, így stimulálva egyes K⁺ csatornákat és gátolva az adenilát-cikláz – és így a ciklikus-adenozin-monofoszfát (cAMP) szintjét, valamint az utóbbihoz a kapcsolódó jelátvitelt –, illetve bizonyos Ca²⁺ csatornák működését. E mellett serkentik a foszfolipáz-C (PLC) indukálta jelátviteli folyamatokat is. Az A_{2A}R serkentő hatású, amely stimulálja az adenilát-cikláz, valamint a Ca²⁺ csatornák működését az excitátoros G_s típusú G-fehérjéken keresztül (**1. és 2. ábra**). Az A_{2B}R szintén stimulálja az adenilát-cikláz működését (**1. ábra**) (Merighi és mtsai., 2003, 2015; Janes és mtsai., 2016), míg az A₃R G_i típusú G-fehérjéhez kapcsolódva gátolni képes ugyanezen enzim működését (Janes és mtsai., 2016). A fentieknek megfelelően a központi idegrendszerben az A₁R- és az A₃R-ok jellemzően gátló hatásúak, azonban az A₂R-ok főképp serkentő hatásúak és szabályozhatják a különböző idegrendszeri működéseket. Például az A₁R-ok gátolják, míg az A_{2A}R-ok serkentik a glutamát felszabadulását (Dunwiddie és Masino, 2001; Ribeiro és mtsai., 2002; Linden és Rosin, 2006; Kovács és Dobolyi, 2013). Az A₁R-okon ható agonisták egyike az N⁶-ciklohexil-adenozin (CHA), míg az antagonisták közül a 8-ciklopentil-1,3-dipropil-xantin (DPCPX) említendő meg. A 2-p-(2-karbonil-etil)-feniletill-aminó-5'-N-etil-karboxamido-adenozin (CGS 21680) az A_{2A}R agonisták, a 7-(2-feniletill)-5-amino-2-(2-furill)-pirazolo-[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidin (SCH 58261) pedig az A_{2A}R antagonisták egyike. A nem szelektív adenzin receptor antagonisták közül kiemelendő a koffein és a teofillin (Kovács és mtsai., 2014a; Nehlig, 2016).

Az uridin (Kimura és mtsai., 2001a; Kovács és mtsai., 2003), a guanozin (Traversa és mtsai., 2003; Schmidt és mtsai., 2007) és az adenin (Von Kügelgen és mtsai., 2008) valószínűleg saját receptorához (is) kötődhet az idegrendszerben (**1. és 2. ábra**). A központi

idegrendszeri betegségek kapcsán feltételezett hatásaik miatt az adenin receptorok és a nem-adenozin nukleozid receptorok vizsgálata ígéretes kutatási iránynak tűnik (Kovács és mtsai., 2011a) például az alvásra, az epilepszia betegségre és a neurodegeneratív betegségekre gyakorolt feltételezhető modulátoros szerepük miatt (Kimura és mtsai., 2001a; Haskó és mtsai., 2004; Schmidt és mtsai., 2007; Zhao és mtsai., 2008).

Számos adenzin receptor agonista és antagonistája van preklinikai vagy klinikai gyógyszerfejlesztési szakaszban. Az A₁R- és A_{2A}R-okon ható szerek hatásosak lehetnek a Huntington-kór, az Alzheimer-kór, a demencia, a fájdalom, a pszichiátriai kórképek – mint például a skizofrénia –, az epilepszia (Ribeiro és mtsai., 2002; Garcia-Gil és mtsai., 2021; Kristof és mtsai., 2022), az iszkémia és a gyulladáshoz kapcsolódó reakciók által kiváltott központi idegrendszeri károsodások (Chen és mtsai., 2007; Melani és mtsai., 2014; Effendi és mtsai., 2020), továbbá a morfin és a kokain elvonási tüneteinek kezelésében (Ribeiro és mtsai., 2002; Hack és Christie, 2003). Például az A_{2A}R-oknak a Parkinson-kór patomechanizmusának modulációjában tulajdonítanak központi szerepet. Ezzel összefüggésben az A_{2A}R antagonistája KW-6002 (*istradefylline*) klinikai használata is elkezdődött (LeWitt és mtsai., 2008).

3.3.4. A nukleozidok szerepe az epilepsziás aktivitás modulálásában

Nemcsak az adenzin (Kovács és mtsai., 2014a, 2015a; Garcia-Gil és mtsai., 2021; Guo és Li, 2022), hanem a nem-adenozin nukleozidok segítségével történő endogén, antiepileptikus mechanizmusok felerősítése is ígéretes terápiás célpontnak ígérkezik a gyógyszer-rezisztens rohamok esetében. Ugyanis a nukleozidok és analógjaik (i) hatékonyan képesek befolyásolni a központi idegrendszeri serkentés és gátlás egyensúlyának eltolódását (hiperexcitáció, túlzott serkentés vagy hipoinhibíció, túl alacsony mértékű gátlás) (Tomé és mtsai., 2010; Kovács és mtsai., 2014a), (ii) módosíthatják nem csupán a neuronális, hanem az asztrocitákban kimutatható működési zavarokat is (Tomé és mtsai., 2010; Héja, 2014), továbbá (iii) valószínűleg nem idézik elő a kezelés hatékonyságát csökkentő mechanizmusok intenzívebbé válását (például a multidroghoz rezisztencia-asszociált fehérjék fokozott expresszációját és működését) (Löschner és mtsai., 2011).

3.3.4.1. Adenzin

Az adenzin funkciói kapcsán széleskörű vizsgálatokat folytattak le, illetve folytatnak napjainkban is (Fields és Burnstock, 2006; Zenchenko és mtsai., 2021; Guo és Li, 2022; Wong és Engel, 2023). Az adenzin, mint endogén neuromodulátor molekula, jellemzően gátolja a

neuronális aktivitást, amely gátló hatást elsősorban az A₁R-ok segítségével fejt ki (**1. és 2. ábra**) (Kovács és mtsai., 2011a, 2014a).

A preszinaptikus A₁R-ok valószínűleg a G_{i/o} fehérjéken keresztül, illetve a feszültségfüggő Ca²⁺ csatornák gátlásával, csökkenthetik a neurotranszmitterek (pl. a glutamát) felszabadulását. A posztzinaptikus A₁R-ok egyes K⁺ csatornák aktivitását képesek fokozni és ezzel a neuronális membránt hiperpolarizálhatják (Ribeiro és mtsai., 2002; Kovács és mtsai., 2011a, 2014a). Mindezek következtében az A₁R-ok kiváltotta gátlás részt vehet (i) a rohamok terjedésének szabályozásában, (ii) az epilepsziás aktivitás csökkentésében és (iii) a rohamok lezárásában is (Weltha és mtsai., 2019; Garcia-Gil és mtsai., 2021; Guo és Li, 2022). Az epilepsziás agyszövetben kimutatták az adenzin szintjének növekedését, ami az adenzin endogén rohamcsillapító hatására utalhat (Schrader és mtsai., 1980; Adén és mtsai., 2004). Tehát az agyi adenzinszint növelése az adenzin metabolizmus enzimeinek – például az adenzin-dezamináz és az adenzin-kináz – gátlásával, valamint a nukleozid transzporterek speciális inhibitorai, az adenzint felszabadító implantátumok, a ketogén diéta vagy a közvetlen adenzin infúzió alkalmazásával az epilepsziás rohamaktivitás csillapítását idézheti elő (Masino és Geiger, 2008; Weltha és mtsai., 2019; Garcia-Gil és mtsai., 2021; Guo és Li, 2022). Ugyanakkor a magas extracelluláris adenzinszintek az A_{2A}R-okon át fokozhatják is az epilepsziás rohamok intenzitását, ezért az adenzin szintjének körültekintő emelése szükséges az A₁R-okon keresztüli rohamcsökkentő hatás eléréséhez (Cunha és mtsai., 2005, 2008; Kovács és mtsai., 2014a). Érdeemes megjegyezni, hogy az adenzin inozinná alakulhat az intracelluláris és az extracelluláris térben egyaránt, ezért elméletileg az inozin által előidézett hatások is szerepet játszhatnak az adenzin epilepszia betegsége gyakorolt hatásában (**1. és 2. ábra**) (Zimmermann, 1996a; Ipata és mtsai., 2011; Kovács és mtsai., 2011a). Jelenleg az epilepsziás rohamok során az agyban felszabadult purinok – például az ATP és az adenzin –, illetve ezek metabolitjai megemelkedett vérszintjének diagnosztikus eszközként történő felhasználhatóságát is tesztelik (Wong és Engel, 2023).

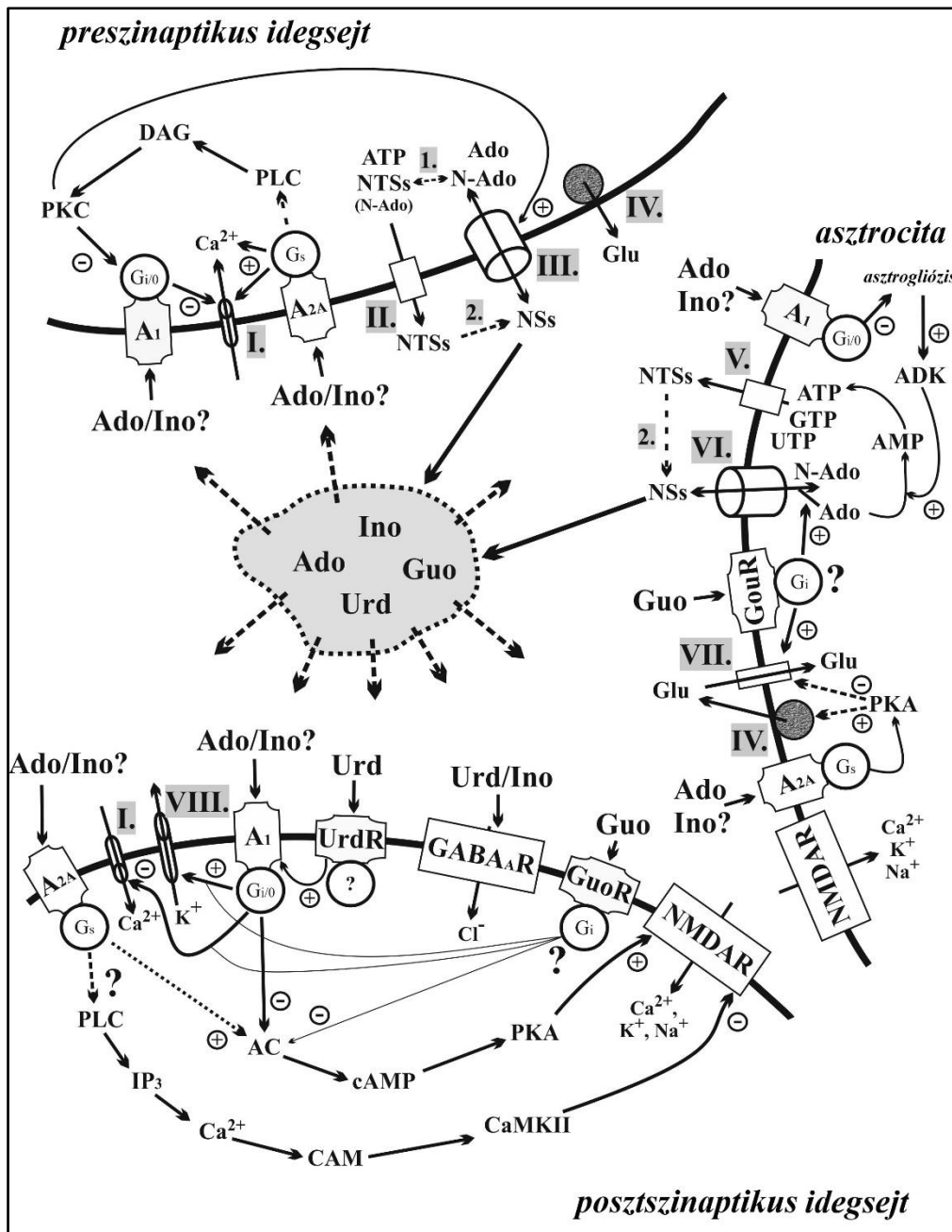
3.3.4.2. Nem-adenzin nukleozidok

3.3.4.2.1. Inozin

A bikukullin-, a kainsav-, az elektrosokk és a pentiléntetrazol által előidézett rohamok, továbbá a 3-aminopiridin által kiváltott epilepszia, és az elektromos vagy kémiai depolarizáció (magas koncentrációjú kálium-klorid oldat alkalmazása) megnöveli az inozin szintjét (Lewin és Bleck, 1983; Berman és mtsai., 2000; Dobolyi és mtsai., 2000; Oses és mtsai., 2004; Slézia

és mtsai., 2004). Az inozin szintjének korai növekedése szerepet kaphat a rohamok generálásában és terjedésében, de az ezt követő inozin és/vagy hipoxantin koncentráció emelkedés részt vehet a rohamok lezárásában is (Lewin és Bleck, 1985; Kovács és mtsai., 2014a). Az inozin (i) növeli a pentiléntetrazol által indukált rohamok látenciáját (Skolnick és mtsai., 1979), (ii) antagonizálja a koffein indukálta rohamokat (Marangos és mtsai., 1981), (iii) szerepet játszik az elektrosokk által előidézett rohamok küszöbértékének növelésében (Lewin és Bleck, 1983), (iv) csillapítja a kinolinsav indukálta rohamaktivitást (Ganzella és mtsai., 2011), továbbá (v) megemeli a pentiléntetrazol, a bikukullin és a pikrotoxin által indukált rohamok küszöbét (Lewin és Bleck, 1985). A pikrotoxin, a pentiléntetrazol és a bikukullin a GABA_AR-ok inhibitorai, amely gátlás rohamokat eredményezhet. Azonban e receptor tartalmaz egy benzodiazepin kötőhelyet is (más néven benzodiazepin receptor, ami egy allosztérikus kötőhely) (McKernan és Whiting, 1996). Így a benzodiazepin receptor ligandok, mint például a diazepam (Treiman, 2001), és valószínűleg az inozin is (Asano és Spector, 1979; Skolnick és mtsai., 1979), e kötőhelyen át hatva növelheti a GABA által közvetített gátlást és csökkentheti a rohamaktivitást (Skolnick és mtsai., 1979; Lewin és Bleck, 1985). Kimutatták, hogy az inozin nemcsak a GABA_AR-ok, hanem az adenzin receptorok endogén ligandja is lehet, és görcsoldó hatásait ezen két receptortípuson keresztül fejtheti ki (**2. ábra**) (Haskó és mtsai., 2004; Ganzella és mtsai., 2011; Kovács és mtsai., 2014a, 2014b; Nascimento és mtsai., 2021). Igazolták, hogy az inozin kötődhet az A₁R-, az A_{2A}R- és A₃R-okhoz is (**2. ábra**) (Haskó és mtsai., 2004). Tehát az inozin rohamcsillapító hatása adenzinerg mechanizmusokon – valószínűleg az A₁R-okon – keresztül is kialakulhat (Haskó és mtsai., 2004). Ugyanis mivel az A₃R-ok rohamaktivitás fokozó hatást mutattak (Etherington és Frenguelli, 2004), így nem valószínű, hogy az inozin az A₃R-okon keresztül fejti ki antiepileptikus hatását. Ugyanakkor egyes vizsgálati eredmények szerint (Ganzella és mtsai., 2011) az inozin rohamaktivitást csökkentő hatása független lehet a benzodiazepin és az adenzin receptoroktól is (Ganzella és mtsai., 2011).

Az inozin – a feltételezhető antiepilepsziás aktivitásával összefüggésben –, a fentnevezett receptorokon kívül elméletileg kötődhet a saját, feltételezett, specifikus inozin receptoraihoz is, továbbá az inozin és más transzmitter rendszerek kölcsönhatása is feltételezhető (**2. ábra**). Azonban az inozin által aktivált pontos jelátviteli mechanizmusok jelenleg nem ismertek (Ganzella és mtsai., 2011; Kovács és mtsai., 2014a, 2014b).



2. ábra. Az adenosin és a nem-adenosin nukleozidok (Guo, Urd, Ino) hatásmechanizmusai
 Rövidítések: 1: Ado - ATP és nem-adenosin nukleozidok (N-Ado) - nem-adenosin nukleozid-trifoszfátok (N-Ado NTSs) metabolizmus; 2: a nukleozid-trifoszfátok (NTSs) megfelelő nukleozidjaikká (NSs) történő extracelluláris lebomlása; I: feszültségérzékeny Ca^{2+} csatornák; II: a nukleozid-trifoszfátok transzportja/felszabadulása; III: a nukleozidok neuronális transzportja/felszabadulása; IV: neuronális/gliális (asztrócita) glutamát (Glu) felszabadulás; V: a nukleozid-trifoszfátok gliasejtekből (asztrócitákból) történő transzportja/felszabadulása; VI: a nukleozidok gliasejtek (asztróciták) általi transzportja/felszabadulása; VII: Glu transzport (felvétel) a gliális (asztrócita) Glu transzporterekén keresztül; VIII: K^+ csatornák; A_1 , A_{2A} : adenosin receptor altípusok; AC: adenilát-cikláz; ADK: adenosin-kináz; Ado: adenosin; AMP: adenosin-monofoszfát; ATP: adenosin trifoszfát; CAM: kalmodulin; CaMKII: kalmodulin-kináz II; cAMP: ciklikus-adenosin-monofoszfát; DAG: diacil-glicerol; GABA_AR: GABA_A receptor; G_s, G_{i/o}: G-fehérje altípusok; Glu: glutamát; GTP: guanosin-trifoszfát; Guo: guanosin; GuoR: guanosin receptor; Ino: inozin; IP₃: inozitol-1,4,5-trifoszfát; N-Ado: nem-

adenozin nukleozidok; NMDAR: N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor; NSs: nukleozidok; NTSs: nukleozid-trifoszfátok; PKA: protein-kináz A; PKC: protein-kináz C; PLC: foszfolipáz C; Urd: uridin; UrdR: uridin receptor; UTP: uridin-trifoszfát; + vagy -: stimuláció vagy gátlás; ?: bizonytalan hatás (az eredeti ábra alapján; az ábrán látható, de a szövegben le nem írt további információk kapcsán ld. a forrást: Kovács és mtsai., 2014b).

3.3.4.2.2. Guanozin

A guanozin is rendelkezik rohamaktivitást csillapító hatással különböző epilepszia modellekben, ami nagy valószínűséggel annak köszönhető, hogy ezen nukleozid befolyásolja a glutamáterg rendszer működését (**2. ábra**) (Schmidt és mtsai., 2000, 2007). A guanozin feltételezett – egyelőre még meg nem klónozott –, G-fehérje kapcsolt receptoraihoz kötődhet az agyban (**1. és 2. ábra**) (Traversa és mtsai., 2003; Schmidt és mtsai., 2007). Ezen receptorok aktivációja fokozhatja az asztrociták általi glutamátfelvételt, ezáltal csökkentve a glutamát extracelluláris szintjét (Schmidt és mtsai., 2000, 2007). Emellett a guanozin kifejtheti hatásait a szinaptikus vezikulák általi glutamátfelvétel gátlásán keresztül is (Tasca és mtsai., 2004; Tavares és mtsai., 2008). Igazolták, hogy a guanozinszint megnő pentiléntetrazol-indukált rohamokat követően (Oses és mtsai., 2004), és a guanozin védő hatást fejt ki kinolinsav által előidézett rohamok esetén (Schmidt és mtsai., 2000). Továbbá az α -dendrotoxin indukálta rohamok során is megfigyelték a guanozin jótékony hatását (Vinadé és mtsai., 2003), amely valószínűleg az asztrociták általi glutamátfelvétel stimulálásának köszönhető (Frizzo és mtsai., 2003; Vinadé és mtsai., 2003).

Kimutatták, hogy a GMP és a GTP is csillapíthatja az epilepsziás aktivitást, amely hatás a guanozinná történő átalakulásukkal lehet összefüggésben (Frizzo és mtsai., 2003; Soares és mtsai., 2004). A guanozin antiepileptikus hatásaiban elméletileg részt vehet az adenozinerg rendszer is, mivel a guanozin adenozin felszabadulást indukál az asztrocitákból (**2. ábra**) (Cicarelli és mtsai., 2000), azonban az adenzin szerepét a guanozin indukálta rohamcsökkentő hatásban kinolinsav indukálta rohamokban kizárták (Frizzo és mtsai., 2003).

A guanozin tehát elsősorban a glutamát extracelluláris szintjének csökkentésén keresztül fejtheti ki jótékony hatását az epilepsziás aktivitásra, azonban mindebből az adenozinerg rendszer részvétele nem zárható ki teljes mértékben. Mindezen hatások révén a guanozin a serkentés és gátlás egyensúlyát a gátlás felé tolhatja el (Schmidt és mtsai., 2007). A fenti és további eredmények is arra utalnak, hogy a guanozin hatékony és biztonságos szer lehet az epilepszia betegség kezelésében (Vinadé és mtsai., 2003; Schmidt és mtsai., 2007).

3.3.4.2.3. Uridin

Az uridin csökkentette például a penicillin-, a bikukullin- és a pentiléntetrazol által indukált rohamokat, de nem biztosított védelmet a 3-aminopiridin indukálta rohamokkal szemben (Piccoli és mtsai., 1971; Roberts, 1973; Guarneri és mtsai., 1985; Slézia és mtsai., 2004; Al-Otaibi és mtsai., 2021). Újabb kísérletek során kimutatták, hogy az uridin antiepileptogén hatású *kindling* modellben és lítium-pilokarpin indukálta státusz epileptikus esetén patkányban (Zhao és mtsai., 2006, 2008). Megnövekedett uridinszintet mértek 3-aminopiridin által előidézett epilepsziás rohamok során, ami gátolhatja a neuronális aktivitást (Dobolyi és mtsai., 1999; Slézia és mtsai., 2004; Kovács és mtsai., 2013). Ugyanakkor az uridin kísérletes bevitele nincs hatással az extracelluláris adenzin koncentrációra (Dobolyi és mtsai., 1999), így az általa kiváltott epilepsziás aktivitás csökkenésben az adenzinerg rendszer közvetlen részvétele nem valószínű. Azonban közvetett kölcsönhatást mutattak ki a feltételezett G-fehérje kapcsolt uridin receptorok és az adenzin receptorok között (**2. ábra**) (Kimura és mtsai., 2001a, 2001b), ami e két receptortípus együttes görcsoldó aktivitására utal. Az uridin hatása a feltételezett saját receptorán kívül a GABA_AR-okhoz is kötődhet (**2. ábra**) (Guarneri és mtsai., 1985; Kimura és mtsai., 2001a; Kovács és mtsai., 2003), amely receptoraktiváció csökkent rohamaktivitást idézhet elő. Mindemelett a megnövekedett uridinszint fokozott uridin-trifoszfát (UTP) szintet eredményezhet (Richardson és mtsai., 2003; Alves és mtsai., 2018), amely UTP megváltoztathatja a neuronális aktivitást a saját receptorain keresztül (Brunscheiger és Muller, 2006). Ennek megfelelően igazolásra került, hogy az UTP a kortexben és a talamuszban is jellemzően csökkenti a neuronális aktivitást patkánymodellekben (Kovács és mtsai., 2013). Mindezek következtében az uridin közvetett gátló (antiepileptikus) hatást idézhet elő feltételezhetően az UTP/UDP (uridin-difoszfát) (Zimmermann, 1996b; Yegutkin, 2008) receptorokon keresztül is. Ugyanakkor az UTP hatástalan volt a 4-aminopiridin indukálta epileptiform aktivitással szemben (Ross és mtsai., 1998).

Az uridin humán vizsgálatokban is hatékonyan csökkentette a rohamaktivitást (Connolly és Duley, 1999; Al-Otaibi és mtsai., 2021). Továbbá az uridin megtalálható az anyatejben, hatékonyságát táplálékkiegészítőként is igazolták (Wurtman, 2008; Cansev és mtsai., 2009), és jól tolerálható, alacsony toxicitást mutató szernek bizonyult (Van Groeningen és mtsai., 1991; Zhao és mtsai., 2006, 2008). Mindezen eredmények szerint az uridin és analógjai (Kimura és mtsai., 2001a, 2001b; Wang és mtsai., 2018; Al-Otaibi és mtsai., 2021) hatékony és biztonságos szerek lehetnek az epilepszia betegség kezelésében (Kovács és Dobolyi, 2013).

4. CÉLKITÚZÉS

A célkitűzések a három kísérletcsoportban az alábbiak voltak (az egyes célkitűzések alatt található meg azon publikációk, amelyek az adott kérdések megválaszolása kapcsán születtek meg, illetve amelyek disszertációm alapját képezik).

4.1. Első kísérletcsoport

E kísérletcsoportban a következő kérdésre kerestük a választ: az intraperitoneális (i.p.) injekcióban alkalmazott inozin, guanozin és uridin befolyásolja-e az abszensz epilepsziás rohamaktivitást WAG/Rij patkányokban?

*Kovács, Z.; Kékesi, K.A.; Dobolyi, Á.; **Lakatos, R.**; Juhász, G. Absence epileptic activity changing effects of non-adenosine nucleoside inosine, guanosine and uridine in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rats. Neuroscience, 2015b, 300, 593–608. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.054.*

4.2. Második kísérletcsoport

A jelen kísérletsorozatban arra voltunk kíváncsiak, hogy a guanozin magasabb dózisa hatékonyabban csillapítja-e az abszensz epilepsziás rohamaktivitást, mint az alacsonyabb dózisok és e hatást az A_{2A}R-ok módosítják-e.

***Lakatos, R.K.**, Dobolyi, Á., Todorov, M.I., Kékesi, K.A., Juhász, G., Aleksza, M., Kovács, Z. Guanosine may increase absence epileptic activity by means of A_{2A} adenosine receptors in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rats. Brain Res. Bull., 2016, 124, 172-181. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.05.001*

4.3. Harmadik kísérletcsoport

E kísérletsorozatban fel kívántuk deríteni, hogy a húgysav és az allopurinol képes-e modulálni az abszensz epilepsziás rohamaktivitást.

***Lakatos, R.K.**; Dobolyi, Á.; Kovács, Z. Uric acid and allopurinol aggravate absence epileptic activity in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rats. Brain Res., 2018, 1686, 1-9. doi: 10.1016/j.brainres.2018.02.012.*

5. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

5.1. Kísérleti állatok

A kezelések és a műtétek során az ide vonatkozó nemzetközi és hazai szabályozásnak megfelelően (Az állatok védelméről és kíméletéről szóló 1998. évi XXVIII. törvény és a 40/2013. Korm. rendelet az állatkísérletekről; EU Directive 2010/63/EU; European Communities Council Directive, 86/609/EEC), valamint a hatályos projektengedélyek alapján jártunk el (a projektengedélyek száma: 00332/0004/2011, VA/ÉBNTF02/85-8/2016). Törekedtünk az állatok által átélt szenvedés és fájdalom mértékének minimalizálására, továbbá arra, hogy csak a feltétlenül szükséges mennyiségű állatot használjunk fel kísérleteinkhez.

A kísérleteket 9-10 hónapos hím WAG/Rij patkányokon végeztük el (a három kísérletcsoportban: n=230; testtömeg 270-360 gramm). Az állatokat az ELTE SEK BDPK (Szombathely) Biológiai Tanszékének állatházában, 3-4 fős csoportokban, standard laboratóriumi körülmények között tartottuk (12–12 óra sötét-világos ciklus, világos ciklus 8:00 és 20:00 között; szabad hozzáférés a normál rágcsáló táphoz – SSNIFF RM-Z+H, TOXI-COOP Ltd., Budapest, Magyarország – és az ivóvízhez; állatházi hőmérséklet 22 ± 2 °C). A műtétek után az állatokat egymástól elkülönítve gondoztuk.

5.2. Az EEG elektródák beültetése

Az állatokat a műtétet megelőzően előaltattuk, majd sztereotaxikus készülékbe (Stoelting Co., USA) helyeztük őket. Az előaltatás és az altatás is halotán (1%)-levegő keverék (első kísérletcsoport) vagy izoflurán (2,0-2,5%)-levegő keverék (második és harmadik kísérletcsoport) segítségével történt meg. Az EEG elvezetéséhez, a koponyatető megtisztítása után, rozsdamentes acél csavarból és szigetelt rézdrótból készült csavarelektrodákat ültettünk a koponyaacsontokba (epidurálisan). A csavarelektrodákat az első kísérletcsoport esetén a frontális kortex (AP: 2,0 mm; L: 2,1 mm) és a parietális kortex (AP: -6,5 mm; L: 2,1 mm), míg a második és harmadik kísérletcsoportban az elsődleges (primer) motoros kortex (A: 0,8 mm, L: 1,8 mm) és a szomatoszenzoros kortex (A: 0,2 mm, L: 6,2 mm) (Paxinos és Watson, 1998) fölé ültettük be. A referencia elektród az egyik oldalán fogászati cementtel szigetelt rozsdamentes acéllemez volt (3 x 4 mm), amelyet a bőr alá, a rágóizom (*musculus masseter*) fölé ültettünk be. A föld elektródát a cerebelláris kortex fölé helyeztük el. Minden elektródát egy csatlakozóhoz forrasztottunk, és mindezeket fogászati cementtel (Ivoclar, Liechtenstein) rögzítettük a koponyához. Végül a cementsapka körül összefogtuk, majd összevarrtuk a bőrt.

A műtét utáni fájdalom csillapítására Lidocain kenőcsöt (5%, EGIS, Budapest, Magyarország) alkalmaztunk. Az állatoknak két hét felépülési időt biztosítottunk.

5.3. Az EEG regisztrálása

Az EEG regisztrátumok rögzítése szabadon mozgó állatokból történt, amely állatokat Faraday-kalitkában helyeztünk el. Az egyes kísérletsorozatokban az EEG regisztrálásához EEG készüléket (*NIHON-KOHDEN*, Japán) vagy biológiai erősítőt (Supertech Ltd., Bioamp 4, Pécs, Magyarország) csatlakoztattunk az A/D konverterhez (CED 1401 mkII, Cambridge Electronic Design Ltd., UK; mintavételi frekvencia: 500 Hz; sávszűrők beállítása: 0,3 Hz - 150 Hz).

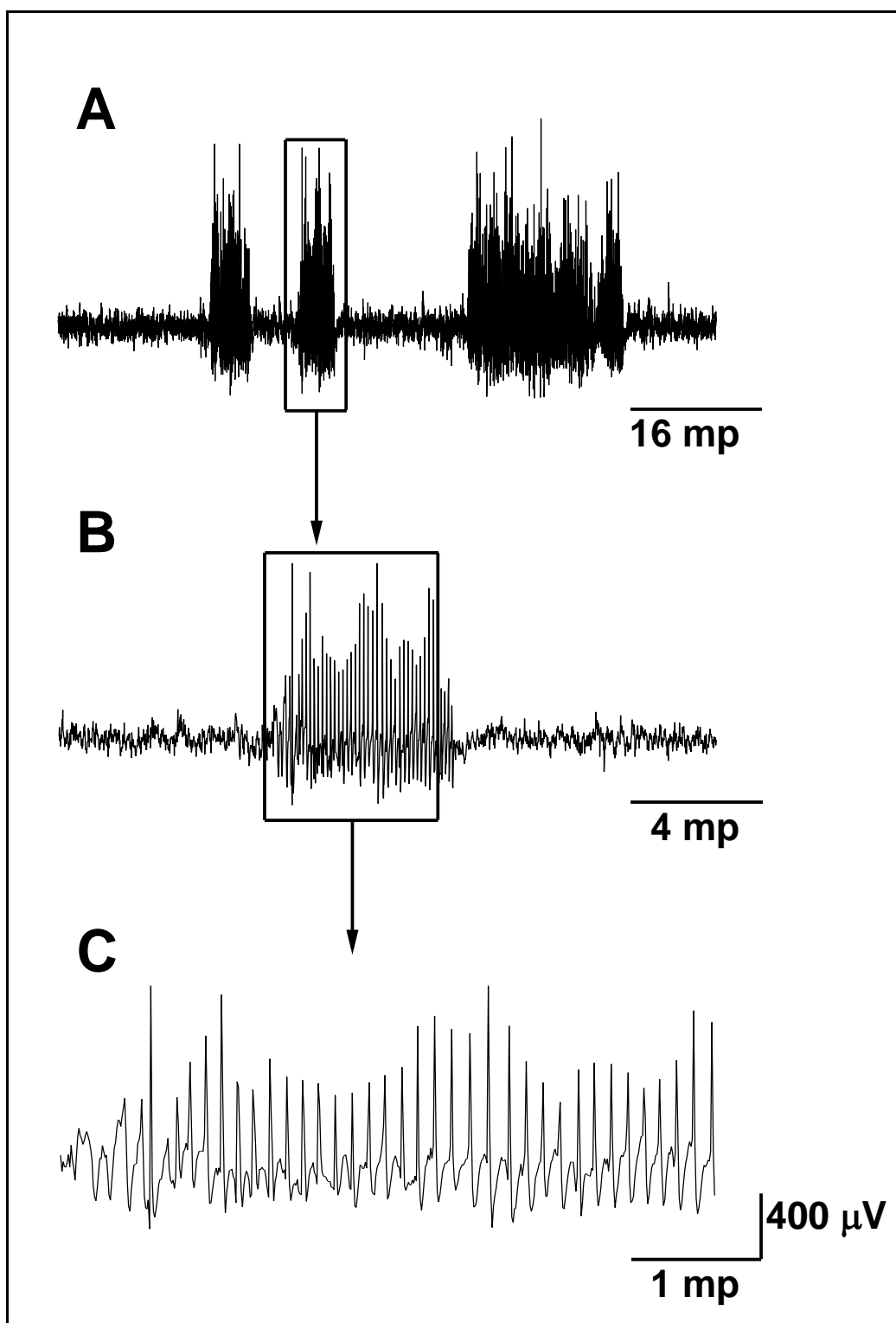
Mivel az alvás-ébrenléti ciklus változása modulálhatja az SWD számot WAG/Rij patkányokban is (Coenen és Van Luijtelaar, 2003; Depaulis és Van Luijtelaar, 2006), így az EEG regisztrálása ugyanazon időintervallumban, 15³⁰ és 20⁰⁰ között történt meg.

Az állatokban a kísérleti procedúra, illetve az injekciók beadása stresszt és viselkedésbeli változásokat idézhet elő, ami az EEG regisztrálás körülbelül első 30 percében az SWD számban és időtartamban is változásokat okozhat (Coenen és Van Luijtelaar, 2003; Depaulis és Van Luijtelaar, 2006; Kovács és mtsai., 2006). Ugyanakkor mindhárom kísérletsorozatban 20-25 perc elteltével normál viselkedést és tisztálkodást (*grooming*), valamint az alább leírt SWD jellemzőket figyelhettük meg (**3. ábra**). Mindezek miatt az EEG regisztrátumok első 30 perces szakaszát kizártuk az értékelésből, így az SWD-k egyedi és összesített időtartamát, valamint az alvás-ébrenléti ciklus egyes fázisainak időtartamát a kezelések utáni 30. és 270. perc között határoztuk meg. Az SWD-k morfológiája a különböző szerek önálló vagy kombinált beadása után sem változott meg (**4-6. ábra**).

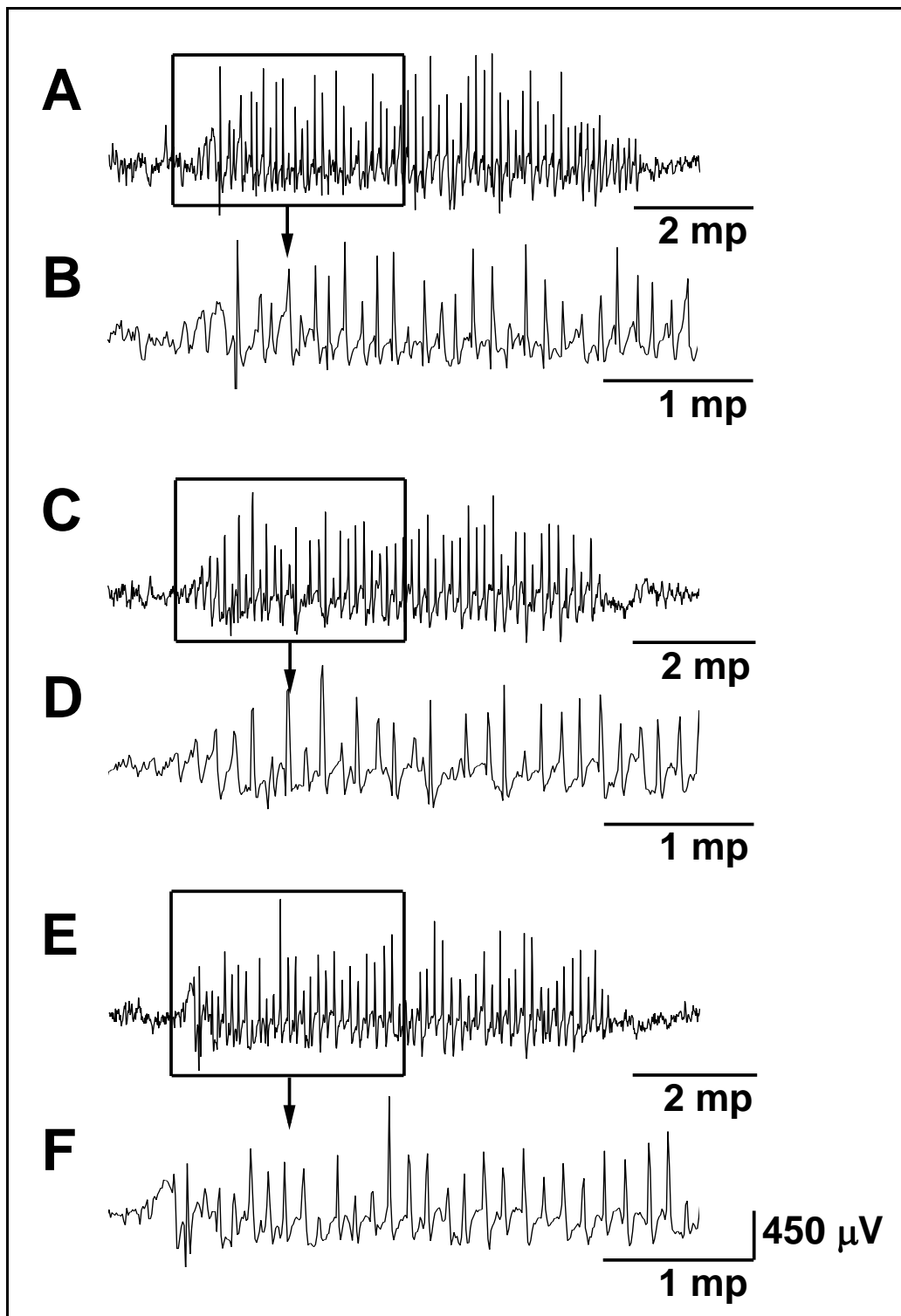
A számítógépen rögzített EEG felvételeket a manuális kiértékelés során 60 perces szakaszokra osztottuk. Az SWD-eket – amik aszimmetrikus tüskék és hullámok sorozatai, éles kezdő és lezáró „tüskével”, átlag amplitúdójuk legalább kétszerese az alap EEG aktivitásnak, és frekvenciájuk 7-11 Hz – *Fast Fourier Transform* (FFT) analízis, illetve a Spike2 szoftver segítségével elemeztük.

Az első és második kísérletsorozatban az alvás-ébrenléti ciklus egyes fázisait – FFT analízist is alkalmazva – a következőképpen határoztuk meg: ébrenlét (dominánsan béta/20-40 Hz és théta/6-8 Hz aktivitás); aktív vagy passzív ébrenlét (nagy amplitúdójú motoros műtermékek megjelenésével vagy ezek nélkül); lassú hullámú alvás (*slow wave sleep*), felületes lassú hullámú alvás (10-16 Hz-es alvási orsók, théta hullámok és néhány 2-4 Hz-es lassú hullám megjelenése), mély lassú hullámú alvás (az alvási orsók eltűnése, és a nagy amplitúdójú 0,5-4

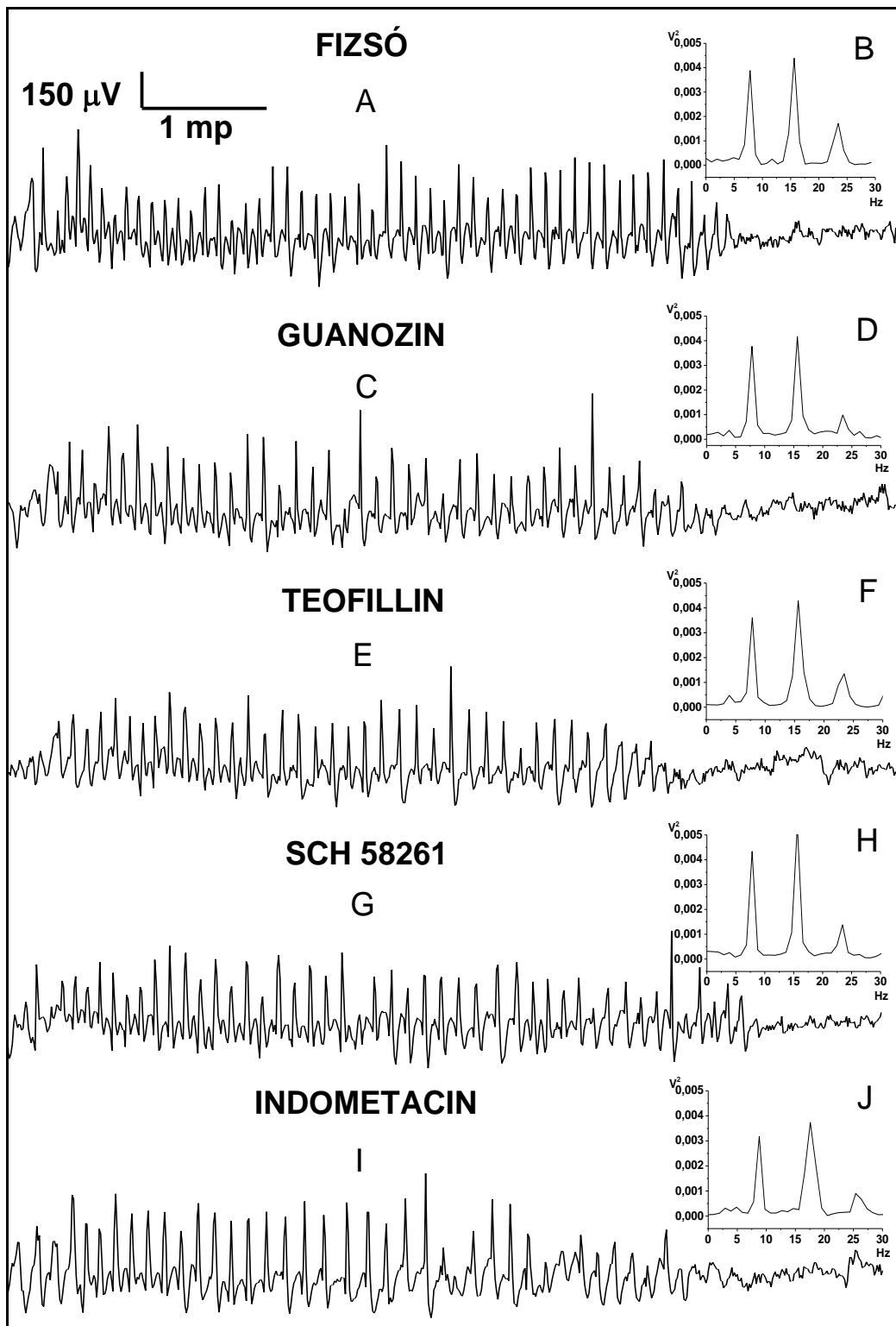
Hz-es delta hullámok arányának növekedése); REM alvás (folytonos théta aktivitás motoros műtermékek nélkül) (Kovács és mtsai., 2006).



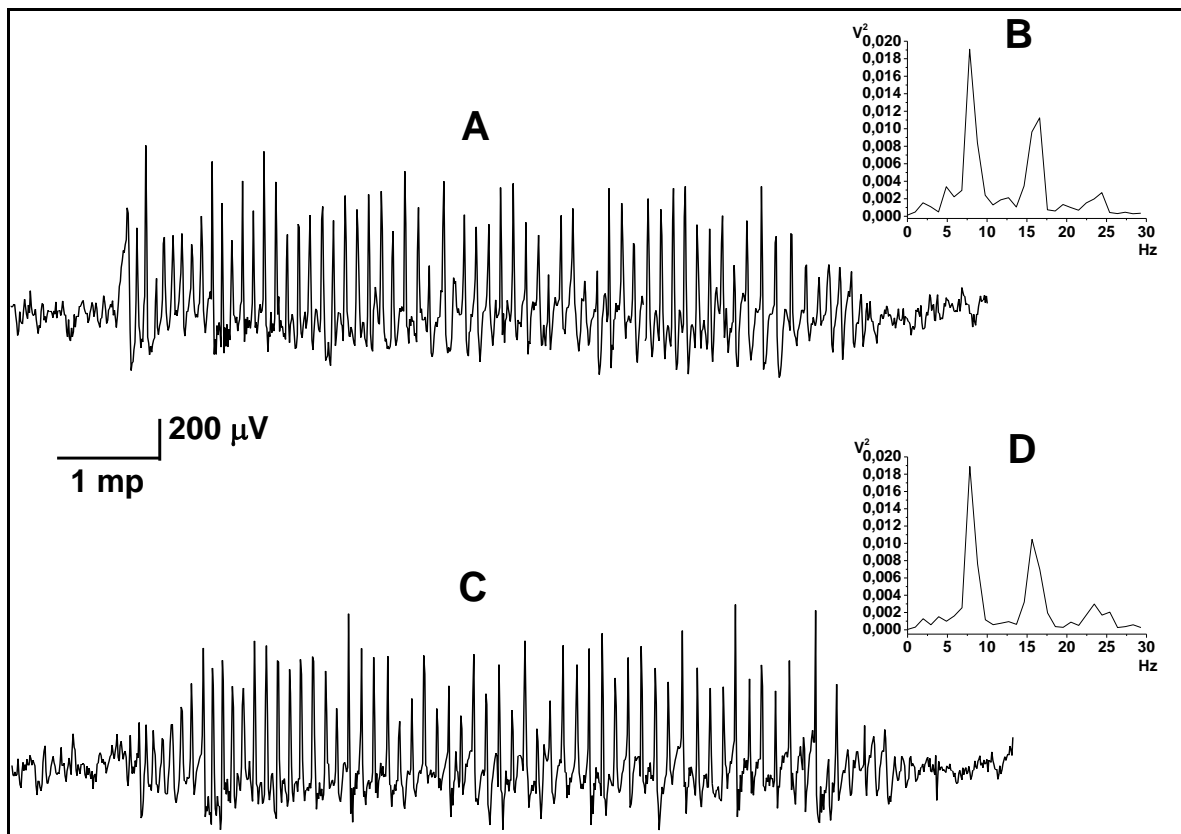
3. ábra. Tipikus SWD-k (A) és egyikük kinagyított képe (B), illetve részlete (C) WAG/Rij patkányból, a kontroll napok egyikén regisztrálva (első kísérletsorozat). Rövidítések: mp, másodperc.



4. ábra. Az inozin (i.p. 1000 mg/kg; A és B), illetve a musz cimol (i.p. 3 mg/kg; C és D) önmagában történő bevitelét követően, valamint ezek kombinált alkalmazása (E és F) után regisztrált SWD-k (30-90 perc között; első kísérletsorozat). Rövidítések: mp, másodperc.



5. ábra. WAG/Rij patkányokból regisztrált SWD-k morfológiája és frekvenciája i.p. fízsó (A és B), guanozin (i.p. 100 mg/kg; C és D), teofillin (5 mg/kg; E és F), SCH 58261 (i.p. 1 mg/kg; G és H), és indometacin (i.p. 10 mg/kg; I és J) bevitele után (30-90 perc között; második kísérletsorozat). Rövidítések: fízsó, fiziológias sóoldat; mp, másodperc; SCH 58261, 7-(2-feniletil)-5-amino-2-(2-furil)-pirazolo-[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidin.



6. ábra. WAG/Rij patkányokból regisztrált tipikus SWD-k morfológiája és frekvenciája i.p. fizsó (A és B) valamint hűgysav (i.p. 200 mg/kg; C és D) bevitelét követően (90-150 perc között; harmadik kísérletsorozat).

5.4. A kísérletek lebonyolítása

Mindhárom kísérletcsoportban az alkalmazott szerek (Sigma-Aldrich Inc., Magyarország, Budapest) hatékony dózisát használtuk, amely dózisokat előzetes vizsgálatok során kapott eredményeink és szakirodalmi adatok alapján határoztunk meg. A szerek kombinált alkalmazásakor a kisebb, de hatékony dózist használtuk a lehetséges mellékhatások, például az alvás-ébrenléti ciklus befolyásolásának és a rohamgenerátor talamo-kortikális rendszer telítődésének elkerülése érdekében (Peeters és mtsai., 1989; Salim, 1994; Coenen és Van Luijtelaa, 2003; Kovács és mtsai., 2006, 2014c; Bezerra és mtsai., 2007; Schmidt és mtsai., 2010a; Uchiyama és mtsai., 2010).

5.4.1. Első kísérletcsoport

A kísérleti állatokat 22 csoportba osztottuk, csoportonként 5-5 állattal (n=110) (**1. táblázat**). A kontroll SWD szám és időtartam megállapításához egymást követő három napon (3 napos kontroll időszak) az állatok i.p. 0,3 ml/100 g fiziológiás sóoldatot (1. injekció;

fiziológiás sóoldat a későbbiekben: fizsó), majd 30 perccel később i.p. 1 ml/100 g fizsót kaptak (2. injekció, 1-3. nap). A 16-18. csoport egyedei először i.p. 1 ml/100 g fizsót kaptak, amit 30 perccel később i.p. 0,3 ml/100 g fizsó beadása követett (1-3. nap).

Az 1-6. csoport egyedei a negyedik napon i.p. 0,3 ml/100 g fizsót kaptak, majd 30 perccel később i.p. 500 mg/testsúlykilogramm (a későbbiekben: mg/kg) vagy 1000 mg/kg inozint, i.p. 20 mg/kg vagy 50 mg/kg guanozint, illetve i.p. 500 mg/kg vagy 1000 mg/kg uridint kaptak 1 ml/100 g fizsóban feloldva (**1. táblázat**).

A negyedik napon a GABA_AR agonista muszcimol (i.p. 1 mg/kg vagy 3 mg/kg), a GABA_AR antagonistá bikukullin (i.p. 2 mg/kg vagy 4 mg/kg) és a nem szelektív adenosin receptor antagonistá teofillin (i.p. 5 mg/kg vagy 10 mg/kg) önmagában történő beadása következett. Mindegyik szert 0,3 ml/100 g fizsóban oldottuk fel és adtuk be. Ezt követően, 30 perccel később, a fenti állatok mindegyike i.p. 1 ml/100 g fizsót kapott (4. nap) (**1. táblázat**).

Az alacsonyabb dózisú muszcimolt (i.p. 1 mg/kg), bikukullint (i.p. 2 mg/kg) és teofillint (i.p. 5 mg/kg) 0,3 ml/100 g fizsóban feloldva (1. injekció, 4. nap) kombinálva is alkalmaztuk az inozin 1 ml/100 g fizsóban feloldott alacsonyabb (i.p. 500 mg/kg) koncentrációjával (2. injekció, 4. nap) (**1. táblázat**).

Az i.p. 1 ml/100 g fizsó alkalmazása után 30 perccel a 16. csoport egyedei nem kompetitív NMDAR antagonistá, azaz i.p. 0,0625 mg/kg (+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) cikloheptén-5,10-imin maleát (MK-801; 0,3 ml/100 g fizsóban), míg a 17. csoport egyedei i.p. 0,1250 mg/kg MK-801 (0,3 ml/100 g fizsóban) kezelést kaptak a negyedik napon. A 18. csoport esetén az első i.p. injekció 1 ml/100 g fizsóban feloldott 20 mg/kg guanozint, míg a 30 perc múlva rákövetkező injekció i.p. 0,0625 mg/kg MK-801-et tartalmazott (0,3 ml/100 g fizsóban; 4. nap) (**1. táblázat**).

A teofillin alacsonyabb dózisát alkalmaztuk a 19. és 20. csoport egyedei esetén (i.p. 5 mg/kg teofillin 0,3 ml/100 g fizsóban), majd 30 perc elteltével a 19. csoport egyedei i.p. 20 mg/kg guanozint (4. nap), míg a 20. csoport egyedei i.p. 500 mg/kg uridint kaptak (4. nap) 1 ml/100 g fizsóba beoldva (**1. táblázat**).

A 21. csoport 0,3 ml/100 g fizsóban oldott i.p. 1 mg/kg muszcimolt (4. nap), míg a 22. csoport 0,3 ml/100 g fizsóban oldott i.p. 2 mg/kg bikukullint kapott (4. nap). Mindkét csoport (21. és 22.) első injekcióját 30 perc múlva 1 ml/100 g fizsóban oldott i.p. 500 mg/kg uridin követte (4. nap) (**1. táblázat**).

A különböző anyagok abszensz epilepsziás aktivitásra gyakorolt lehetséges hosszú távú hatásának vizsgálata érdekében a 22 csoport minden egyede ugyanazt a kezelést kapta az ötödik napon (kezelés utáni kontroll nap: utókontroll), mint az első három kontroll napon (**1. táblázat**).

Csoportok	A kísérletek lebonyolítása		
	1-3. nap (kontroll)	4. nap	5. nap (utókontroll)
1. csoport (n=5)	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 500 mg/kg INO 1 ml/100 g fizsóban i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.
2. csoport (n=5)	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1000 mg/kg INO 1 ml/100 g fizsóban i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.
3. csoport (n=5)	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 20 mg/kg GUO 1 ml/100 g fizsóban i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.
4. csoport (n=5)	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 50 mg/kg GUO 1 ml/100 g fizsóban i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.
5. csoport (n=5)	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 500 mg/kg URD 1 ml/100 g fizsóban i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.
6. csoport (n=5)	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1000 mg/kg URD 1 ml/100 g fizsóban i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.
7. csoport (n=5)	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.	1. kezelés: 1 mg/kg MUSC 0,3 ml/100 g fizsóban i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.
8. csoport (n=5)	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.	1. kezelés: 3 mg/kg MUSC 0,3 ml/100 g fizsóban i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.
9. csoport (n=5)	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.	1. kezelés: 1 mg/kg MUSC 0,3 ml/100 g fizsóban i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 500 mg/kg INO 1 ml/100 g fizsóban i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.

20. csoport (n=5)	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.	1. kezelés: 5 mg/kg THEOP 0,3 ml/100 g fizsóban i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 500 mg/kg URD 1 ml/100 g fizsóban i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.
21. csoport (n=5)	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.	1. kezelés: 1 mg/kg MUSC 0,3 ml/100 g fizsóban i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 500 mg/kg URD 1 ml/100 g fizsóban i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.
22. csoport (n=5)	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.	1. kezelés: 2 mg/kg BICUC 0,3 ml/100 g fizsóban i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 500 mg/kg URD 1 ml/100 g fizsóban i.p.	1. kezelés: 0,3 ml/100 g fizsó i.p. 2. kezelés: 30 perc múlva, 1 ml/100 g fizsó i.p.

1. táblázat. A kísérletek menete. Rövidítések: BICUC, bikukullin; fizsó, fiziológiás sóoldat; GUO, guanozin; INO, inozin; i.p., intraperitoneális; MK-801, (+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) cikloheptén-5,10-imin maleát; MUSC, musz cimol; THEOP, teofillin; URD, uridin.

Az EEG felvételeket 60 perces szakaszokra osztva értékeltük ki. Az SWD számot minden csoport minden egyedénél (1-22. csoport), míg az SWD időtartamot az 1-6. csoport állatai esetén határoztuk meg. Ezen túl megvizsgáltuk a magasabb inozin (i.p. 1000 mg/kg), guanozin (i.p. 50 mg/kg) és uridin (i.p. 1000 mg/kg) dózis hatását is az alvás-ébrenléti ciklus egyes fázisai időtartamának esetleges változására is (rendre 2., 4. és 6. csoport).

5.4.2. Második kísérletcsoport

A kísérleti állatokat 10 csoportba osztottuk, csoportonként 6-6 állattal (n=60) (**2. táblázat**). Korábbi vizsgálatainkban (Kovács és mtsai., 2006, 2011b) kimutattuk, hogy az 5%-os (v/v) etanol (etil-alkohol) oldatnak és az 1-30%-os (v/v) dimetil-szulfoxid (DMSO) oldatnak nincs szignifikáns hatása a WAG/Rij patkányok abszensz epilepsziás rohamaktivitására. Így 10%-os DMSO-t alkalmaztunk a szelektív A_{2A}R antagonistá SCH 58261 és 5%-os etil-alkoholt a ciklooxygenáz-1 és 2 (COX-1/COX-2) inhibitor indometacin (nem szteroid gyulladáscsökkentő) feloldásához, míg a teofillint fizsóban oldva alkalmaztuk (i.p.). A guanozin feloldására 0,05 mM-os nátrium-hidroxid (NaOH) oldatot használtunk, ugyanis a guanozin magasabb dózisa (i.p. 100 mg/kg) fizsóban már nem oldódik fel megfelelően (Schmidt és mtsai., 2010b).

A kontroll SWD szám (1-10. csoport) és időtartam (1-3. csoport), valamint az alvás-ébrenléti ciklus egyes fázisai időtartamának (3. csoport) megállapításához egymást követő

három napon (3 napos kontroll időszak, 1-3. nap) az állatokat a kísérletek következő fázisában alkalmazott különböző szerek oldószereivel kezeltük (1-3. nap): i.p. 0,5 ml/100 g fizsó, i.p. 0,5 ml/100 g 10% DMSO oldat, és i.p. 0,5 ml/100 g 5%-os etil-alkohol oldat. A rákövetkező, második kezelés – 30 perccel később – a következő volt (1-3. nap): i.p. 0,7 ml/100 g fizsó, illetve i.p. 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat (**2. táblázat**).

A negyedik napon az állatokat i.p. 0,5 ml/100 g fizsóval (1-3. csoport) vagy i.p. 5 mg/kg teofillinnel (0,5 ml/100 g fizsóban), i.p. 1 mg/kg SCH 58261-gyel (0,5 ml/100 g 10%-os DMSO oldatban), illetve i.p. 10 mg/kg indometacinnal (0,5 ml/100 g 5%-os etil-alkohol oldatban) kezeltük. Ezt követően – 30 perccel később – a következő kezeléseket alkalmaztuk: i.p. 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat, i.p. 50 mg/kg guanozin 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldatban, i.p. 100 mg/kg guanozin 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldatban. Az ötödik napon utókontroll kezelést alkalmaztunk, ami ugyanaz volt, mint az első három kontroll napon (**2. táblázat**).

Az EEG felvételeket 60 perces szakaszokra osztottuk, majd meghatároztuk az SWD-k számát (1-10. csoport) és az SWD-k egyedi, valamint összesített időtartamát (1-3. csoport) is. Mivel nem rendelkezünk információval arról, hogy a 0,05 mM NaOH oldat hatással lehet-e az abszensz epilepsziás rohamaktivitásra WAG/Rij patkányokban, ezért megvizsgáltuk a 0,05 mM NaOH oldat SWD számra, valamint az SWD-k egyedi és összesített időtartamára gyakorolt hatását is (1. csoport). Ugyanezen okból megvizsgáltuk azt is, hogy a guanozin magasabb dózisa (i.p. 100 mg/kg) befolyásolja-e az alvás-ébrenléti ciklus egyes fázisainak időtartamát (3. csoport).

Csoportok	A kísérletek lebonyolítása		
	1-3. nap (kontroll)	4. nap	5. nap (utókontroll)
1. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g fizsó i.p.	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g fizsó i.p.
2. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 50 mg/kg GUO 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldatban i.p.	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.
3. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 100 mg/kg GUO 0,7 ml/100 g	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.

		0,05 mM-os NaOH oldatban i.p.	
4. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.	- 5 mg/kg THEOP 0,5 ml/100 g fizsóban i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.
5. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g 10%-os DMSO oldat i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.	- 1 mg/kg SCH 58261 0,5 ml/100 g 10%-os DMSO oldatban i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.	- 0,5 ml/100 g 10%-os DMSO oldat i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.
6. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g 5%-os etil-alkohol oldat i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.	- 10 mg/kg IND 0,5 ml/100 g 5%-os etil-alkohol oldatban i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.	- 0,5 ml/100 g 5%-os etil-alkohol oldat i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.
7. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.	- 5 mg/kg THEOP 0,5 ml/100 g fizsóban i.p. - 30 perccel később, 50 mg/kg GUO 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldatban i.p.	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.
8. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.	- 5 mg/kg THEOP 0,5 ml/100 g fizsóban i.p. - 30 perccel később, 100 mg/kg GUO 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldatban i.p.	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.
9. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g 10%-os DMSO oldat i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.	- 1 mg/kg SCH 58261 0,5 ml/100 g 10%-os DMSO oldatban i.p. - 30 perccel később, 100 mg/kg GUO 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldatban i.p.	- 0,5 ml/100 g 10%-os DMSO oldat i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.
10. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g 5%-os etil-alkohol oldat i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.	- 10 mg/kg IND 0,5 ml/100 g 5%-os etil-alkohol oldatban i.p. - 30 perccel később, 100 mg/kg GUO 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldatban i.p.	- 0,5 ml/100 g 5%-os etil-alkohol oldat i.p. - 30 perccel később, 0,7 ml/100 g 0,05 mM-os NaOH oldat i.p.

2. táblázat. A kísérletek menete. Rövidítések: DMSO, dimetil-szulfoxid; GUO, guanozin; IND, indometacin; i.p., intraperitoneális; SCH 58261, 7-(2-feniletil)-5-amino-2-(2-furil)-pirazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidin; THEOP, teofillin.

5.4.3. Harmadik kísérletcsoport

A kísérleti állatokat 10 csoportba osztottuk, csoportonként 6-6 állattal (n=60) (**3. táblázat**). Az allopurinolt 0,005 mM-os NaOH oldatban, a húgysavat és az inozint fizsóban, míg az indometacint 5%-os etil-alkohol oldatban oldva alkalmaztuk.

Az kontroll SWD szám és időtartam megállapításához egymást követő három napon (3 napos kontroll időszak, 1-3. nap) az állatokat a különböző szerek oldószereivel kezeltük. E kezelések a következők voltak: i.p. 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat, i.p. 0,5 ml/100 g 5%-os etil-alkohol oldat, illetve 0,5 ml/100 g fizsó. A második kezelés 30 perccel később következett (1-3. nap), ami minden csoport esetében i.p. 0,5 ml/100 g fizsó volt (**3. táblázat**).

A negyedik napon az első injekció i.p. 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat volt (1., 2. és 5. csoport), majd 30 perccel később a második injekció i.p. 100 mg/kg húgysavat (0,5 ml/100 g fizsóban) vagy i.p. 200 mg/kg húgysavat (0,5 ml/100 g fizsóban), illetve i.p. 500 mg/kg inozint (0,5 ml/100 g fizsóban) tartalmazott. A többi csoport esetén a negyedik nap első injekciója i.p. 50 mg/kg allopurinol (0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldatban) vagy i.p. 100 mg/kg allopurinol (0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldatban), i.p. 10 mg/kg indometacin (0,5 ml/100 g 5%-os etil-alkohol oldatban), illetve i.p. 500 mg/kg inozin (0,5 ml/100 g fizsóban) volt. A 30 perccel később következő második kezelése az alábbiak voltak: i.p. 0,5 ml/100 g fizsó, i.p. 100 mg/kg húgysav (0,5 ml/100 g fizsóban), valamint i.p. 500 mg/kg inozin (0,5 ml/100 g fizsóban). Az előző kísérletsorozatokhoz hasonlóan, az ötödik napon utókontroll kezeléseket következtek (**3. táblázat**).

Csoportok	A kísérletek lebonyolítása		
	1-3. nap (kontroll)	4. nap	5. nap (utókontroll)
1. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 100 mg/kg UA 0,5 ml/100 g fizsóban i.p.	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.
2. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 200 mg/kg UA 0,5 ml/100 g fizsóban i.p.	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.
3. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.	- 50 mg/kg ALLOP 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldatban i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.

4. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.	- 100 mg/kg ALLOP 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldatban i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.
5. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 500 mg/kg INO 0,5 ml/100 g fizsóban i.p.	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.
6. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g 5%-os etil-alkohol oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.	- 10 mg/kg IND 0,5 ml/100 g 5%-os etil-alkohol oldatban i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.	- 0,5 ml/100 g 5%-os etil-alkohol oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.
7. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.	- 50 mg/kg ALLOP 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldatban i.p. - 30 perccel később, 100 mg/kg UA 0,5 ml/100 g fizsóban i.p.	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.
8. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.	- 50 mg/kg ALLOP 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldatban i.p. - 30 perccel később, 500 mg/kg INO 0,5 ml/100 g fizsóban i.p.	- 0,5 ml/100 g 0,005 mM-os NaOH oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.
9. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g 5%-os etil-alkohol oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.	- 10 mg/kg IND 0,5 ml/100 g 5%-os etil-alkohol oldatban i.p. - 30 perccel később, 100 mg/kg UA 0,5 ml/100 g fizsóban i.p.	- 0,5 ml/100 g 5%-os etil-alkohol oldat i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.
10. csoport (n=6)	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.	- 500 mg/kg INO 0,5 ml/100 g fizsóban i.p. - 30 perccel később, 100 mg/kg UA 0,5 ml/100 g fizsóban i.p.	- 0,5 ml/100 g fizsó i.p. - 30 perccel később, 0,5 ml/100 g fizsó i.p.

3. táblázat. A kísérletek menete. Rövidítések: ALLOP, allopurinol; IND, indometacin; INO, inozin; i.p., intraperitoneális; UA, uric acid (húgsav).

Az EEG felvételeket 60 perces szakaszokra bontva értékeltük ki, amelynek során meghatároztuk az SWD-k számát (1-10. csoport) és egyedi, illetve összesített időtartamát (1-4. csoport).

5.5. Statisztikai analízis

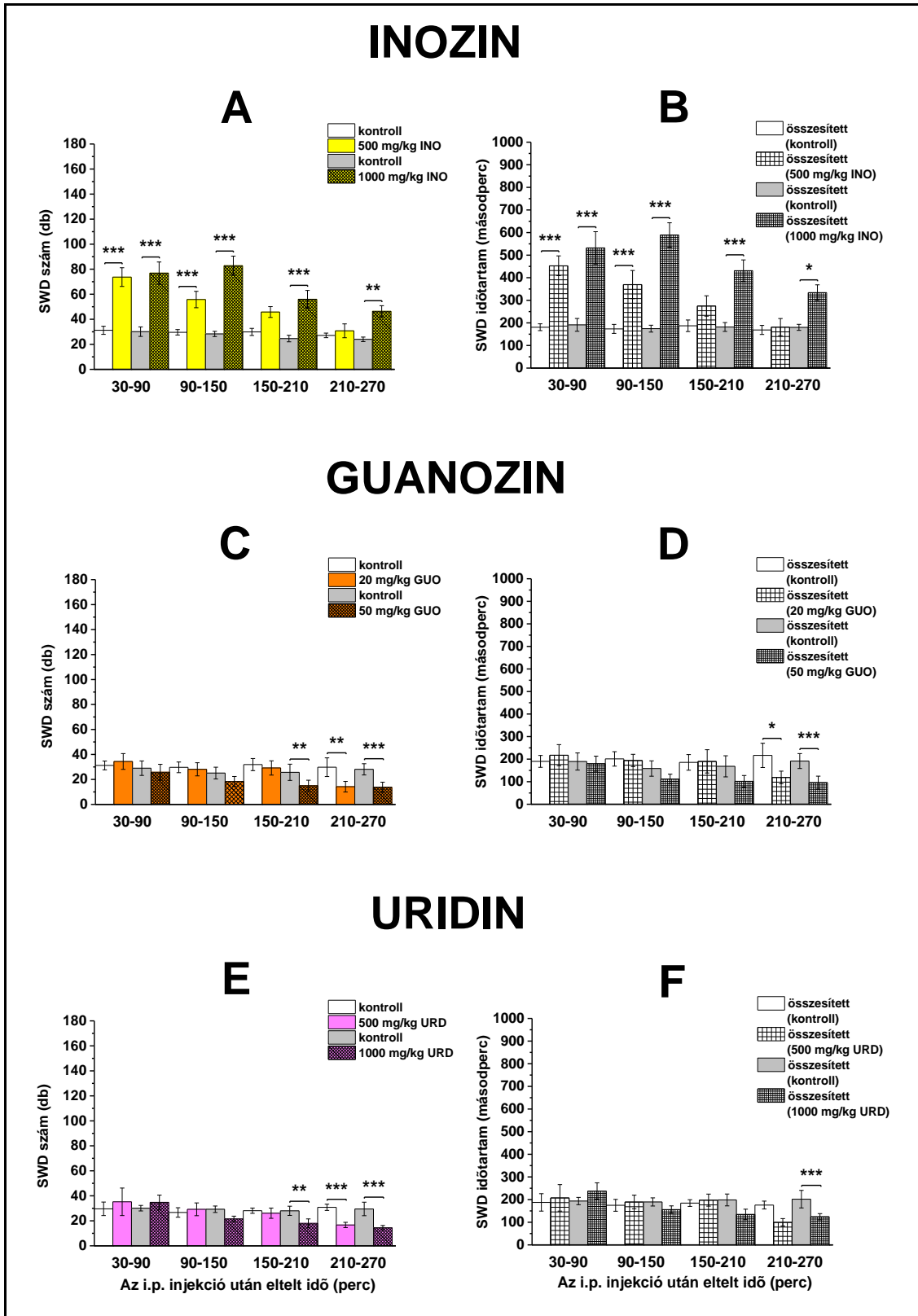
A különböző szerek önmagában történő, illetve kombinált alkalmazásának az SWD számra, az egyedi és az összesített SWD időtartamra, valamint az alvás-ébrenléti ciklus egyes fázisai időtartamára gyakorolt hatását a kontrollal, azaz a kezelés előtti három kontroll nap (3 napos kontroll időszak) eredményeinek átlagával (minden kísérlet önkontrollos volt), valamint a különböző szerek önmagában történő alkalmazásának hatásával hasonlítottuk össze. Az adatok értékeléséhez kétszemponos varianciaanalízist (*Two-Way Repeated Measures Analysis of Variance/ANOVA*), majd Bonferroni-féle post hoc tesztet végeztük el. Az adatokat (SWD szám, SWD időtartam, illetve az alvás-ébrenléti ciklus egyes fázisainak időtartama) átlag \pm S.E.M. (*standard error of the mean*) formában fejeztük ki. Az adatok ábrázolásához az Origin 8.0 szoftvert használtuk. Az eredményeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

6. EREDMÉNYEK

6.1. Első kísérletcsoport

Az inozin, a guanozin és az uridin abszensz epilepsziás aktivitásra gyakorolt hatása

Az inozin mindkét dózisa szignifikánsan növelte az SWD számot 30-150 perc (500 mg/kg inozin) és 30-270 perc között (1000 mg/kg inozin). Az SWD szám 30-90 perc (500 mg/kg inozin) és 30-150 perc közötti (1000 mg/kg inozin) gyors emelkedése után az SWD szám fokozatosan csökkent (**7.A ábra; 1. melléklet**). A 20 mg/kg guanozin csak az injekció beadása utáni 4. órában csökkentette szignifikánsan az SWD számot. Ugyanakkor a guanozin magasabb dózisa (50 mg/kg) már a mérés 3., majd pedig 4. órájában is szignifikánsan csökkentette az SWD számot (**7.C ábra**). Az uridin dózisfüggő módon és szignifikánsan csökkentette az SWD számot 210-270 perc (500 mg/kg uridin) és 150-270 perc (1000 mg/kg uridin) között (**7.E ábra**). Az inozin és guanozin különböző dózisainak (1-4. csoport) alkalmazását követően az SWD szám az utókontroll napon visszatért a kontroll szintjére (nem ábrázoltuk; **1. melléklet**). Azonban az uridin alacsonyabb és magasabb dózisának (5. és 6. csoport) alkalmazása esetén is SWD szám csökkenést mértünk az utókontroll napon az utolsó, illetve mind a négy órában (kontrol SWD szám \pm S.E.M./SWD szám \pm S.E.M. az i.p. 500 mg/kg uridin alkalmazása után: 210-270 perc: $27,8 \pm 2,3/16,1 \pm 2,1$; kontrol SWD szám/SWD szám az 1000 mg/kg uridin bevitele után: 30-90 perc: $30,1 \pm 2,2/17,5 \pm 1,5$; 90-150 perc: $29,3 \pm 2,6/18,7 \pm 1,7$; 150-210 perc: $28,0 \pm 3,1/14,6 \pm 1,6$; 210-270 perc: $29,5 \pm 2,4/16,2 \pm 1,5$) (nem ábrázoltuk; **1. melléklet**).



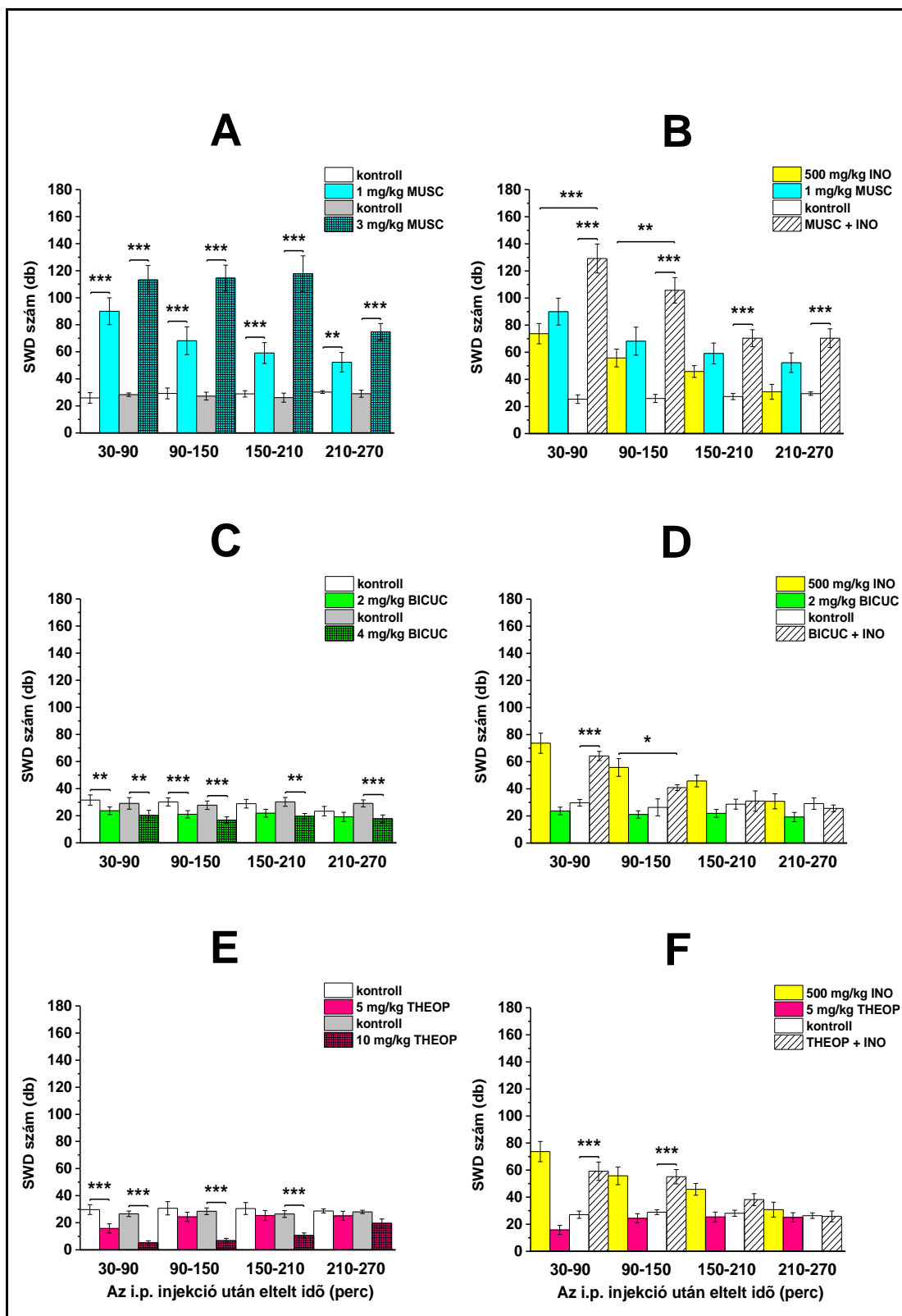
7. ábra. Az inozin, a guanozin és az uridin SWD számra (A, C és E) és időtartamra (B, D és F) gyakorolt hatása (átlag \pm S.E.M.; kontroll: a három napos kontroll időszak eredményeinek átlaga). Rövidítések: GUO, guanozin; INO, inozin; i.p., intraperitoneális; SWD, spike-wave discharge; URD, uridin; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Az SWD-k összesített időtartamában szignifikáns növekedést tapasztaltunk az inozin bevitelét követő 30. és 150. (500 mg/kg inozin), valamint 30. és 270. (1000 mg/kg inozin) perce között. A guanozin és az uridin szignifikánsan csökkentette az SWD összzidőtartamot a mérés 210. és 270. perce közötti időintervallumban a 20 mg/kg guanozin, az 50 mg/kg guanozin és az 1000 mg/kg uridin alkalmazása esetén (**7.B, D és F ábra; 1. melléklet**). Az SWD összzidőtartamban és az SWD számban bekövetkező változások hasonlóak voltak – amennyiben mindkettő egymással párhuzamosan csökkent vagy növekedett –, mivel az egyedi SWD-k átlagos időtartama nem változott meg szignifikánsan (**7.A-F ábra**). Az utókontroll napokon csak az 1000 mg/kg uridin idézett elő változást (csökkenést) az SWD összzidőtartamban (másodperc \pm S.E.M.; kontroll/1000 mg/kg uridin: 30-90 perc: $193,6 \pm 16,1/99,2 \pm 10,7$; 90-150 perc: $189,6 \pm 17,1/108,2 \pm 9,9$; 150-210 perc: $198,5 \pm 18,1/117,3 \pm 10,8$; 210-270 perc: $201,9 \pm 21,7/121,5 \pm 11,2$) (nem ábrázoltuk; **1. melléklet**). Ugyanakkor az egyes SWD-k átlagos időtartamában szignifikáns változást ez esetben sem tapasztaltunk.

Az inozin, a guanozin és az uridin muszcimollal és/vagy bikukullinnal, teofillinnel és MK-801-gyel történő kombinált alkalmazásának abszensz epilepsziás aktivitásra gyakorolt hatása

Az önmagában alkalmazott muszcimol (1 mg/kg és 3 mg/kg) szignifikánsan növelte, míg a bikukullin (2 mg/kg és 4 mg/kg) és a teofillin (5 mg/kg és 10 mg/kg) dózisfüggő módon, szignifikánsan csökkentette az SWD számot (**8.A, C és E ábra; 1. melléklet**).

A nukleozidok (inozin, guanozin, uridin) más szerekkel (muszcimol, bikukullin, teofillin, MK-801) történő kombinált alkalmazása időfüggő és szignifikáns növekedést (muszcimol + inozin, bikukullin + inozin, teofillin + inozin, muszcimol + uridin) (**8.B, D és F ábra; 9.E ábra; 1. és 2. melléklet**) vagy csökkenést (guanozin + MK-801, teofillin + guanozin, teofillin + uridin, bikukullin + uridin) (**9.B, C, D és F ábra**) idézett elő az SWD számban, a kontroll SWD számmal összehasonlítva. A muszcimol (1 mg/kg) és inozin (500 mg/kg) kombinált alkalmazását követően az inozin felerősítette a muszcimol hatását a mérés 30. és 150. perce között, amely időintervallumban szignifikáns SWD szám növekedést tapasztaltunk az inozin önmagában történt alkalmazásával összehasonlítva (**8.B ábra**).



8. ábra. A muszcol, a bikukullin és a teofillin önmagában történő beadásának (A, C és E), valamint ezek alacsonyabb dózisa inozinnal (i.p. 500 mg/kg) történő kombinált alkalmazásának (B, D és F) SWD számra gyakorolt hatása (átlag ± S.E.M.; kontroll: a három napos kontroll időszak eredményeinek átlaga). Rövidítések: BICUC, bikukullin; INO, inozin; i.p., intraperitoneális; MUSC, muszcol; THEOP, teofillin; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

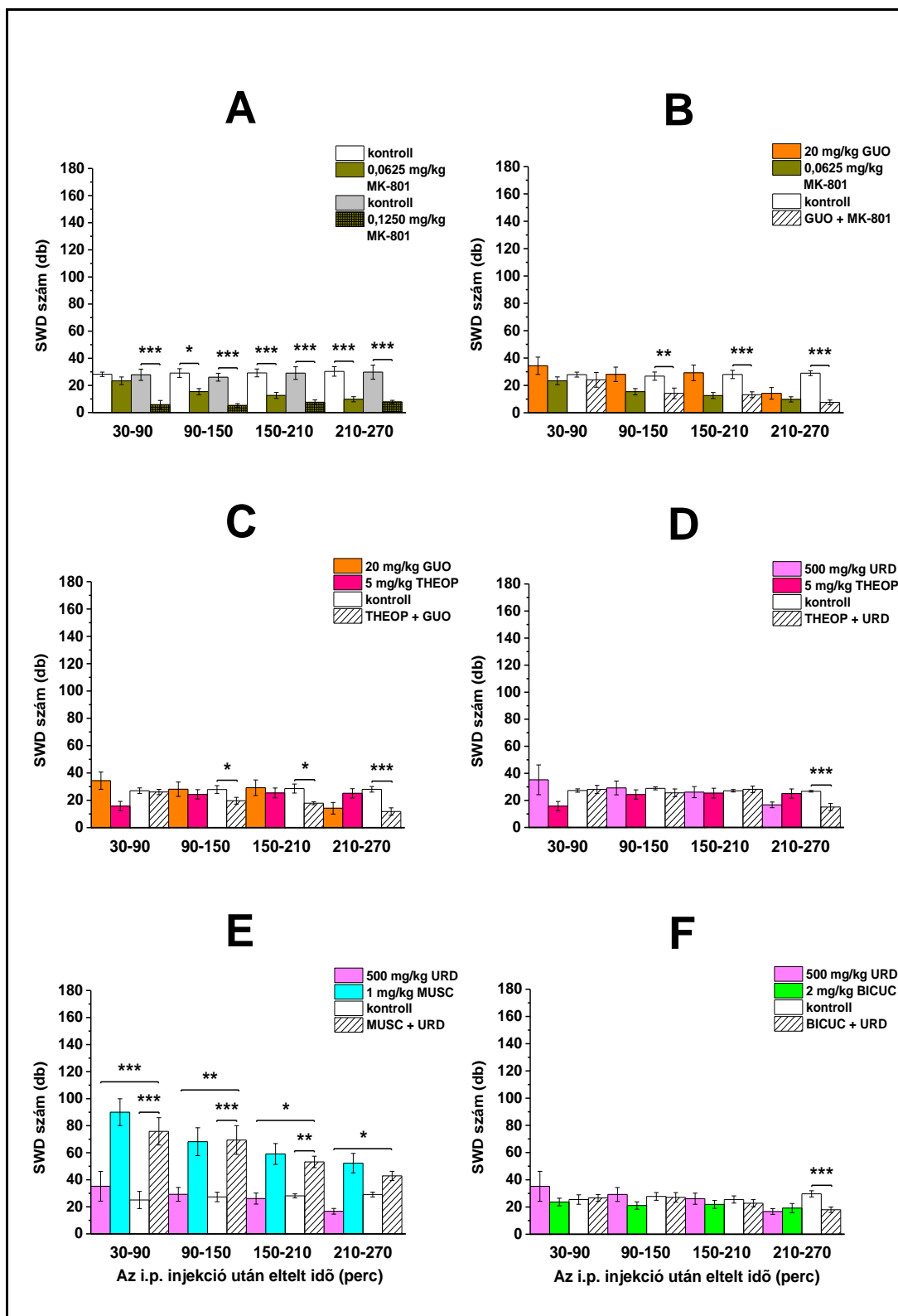
A bikukullin előkezelés (2 mg/kg), majd az inozin alkalmazása (500 mg/kg) szignifikánsan csökkentette az SWD számot 90-150 perc között az inozin önmagában történt alkalmazásával összehasonlítva (**8.D ábra**), míg a teofillin (5 mg/kg) és az inozin (500 mg/kg) kombinált alkalmazása nem okozott változást az SWD számban az önmagában bevitt inozin hatásával összehasonlítva (**8.F ábra**). Az MK-801 két dózisának (0,0625 mg/kg és 0,1250 mg/kg) önmagában történő alkalmazása dóziszfüggő módon és szignifikánsan csökkentette az SWD számot (**9.A ábra; 1. melléklet**). A guanozin előkezelés (20 mg/kg) az MK-801 (0,0625 mg/kg) SWD számot csökkentő hatását nem befolyásolta, mivel az MK-801 önmagában történt alkalmazásakor kapott eredményekhez hasonló SWD számokat detektáltunk a guanozinnal kombinált alkalmazás során is (**9.B ábra; 1. és 2. melléklet**). A teofillin előkezelés (5 mg/kg), majd a guanozin (20 mg/kg) vagy az uridin (500 mg/kg) alkalmazása után kapott SWD számok nem mutattak eltérést az önmagában alkalmazott guanozin, illetve uridin SWD számra gyakorolt hatásához képest (**9.C és D ábra; 1. és 2. melléklet**).

A muszcimol (1 mg/kg) és az uridin (500 mg/kg) együttes alkalmazása hasonló SWD szám emelkedést eredményezett, mint amit az önmagában beinjektált muszcimol esetén megfigyeltünk, viszont az uridin önmagában történő bevitelének hatásához képest a muszcimol és az uridin együttes alkalmazása szignifikáns SWD szám növekedést okozott (**9.E ábra**). A bikukullin (2 mg/kg) előkezelést követően alkalmazott uridin (500 mg/kg) hatására kialakuló SWD szám nem mutatott eltérést az önmagában alkalmazott uridin bevitelét követően kialakuló SWD számhoz képest (**9.F ábra**).

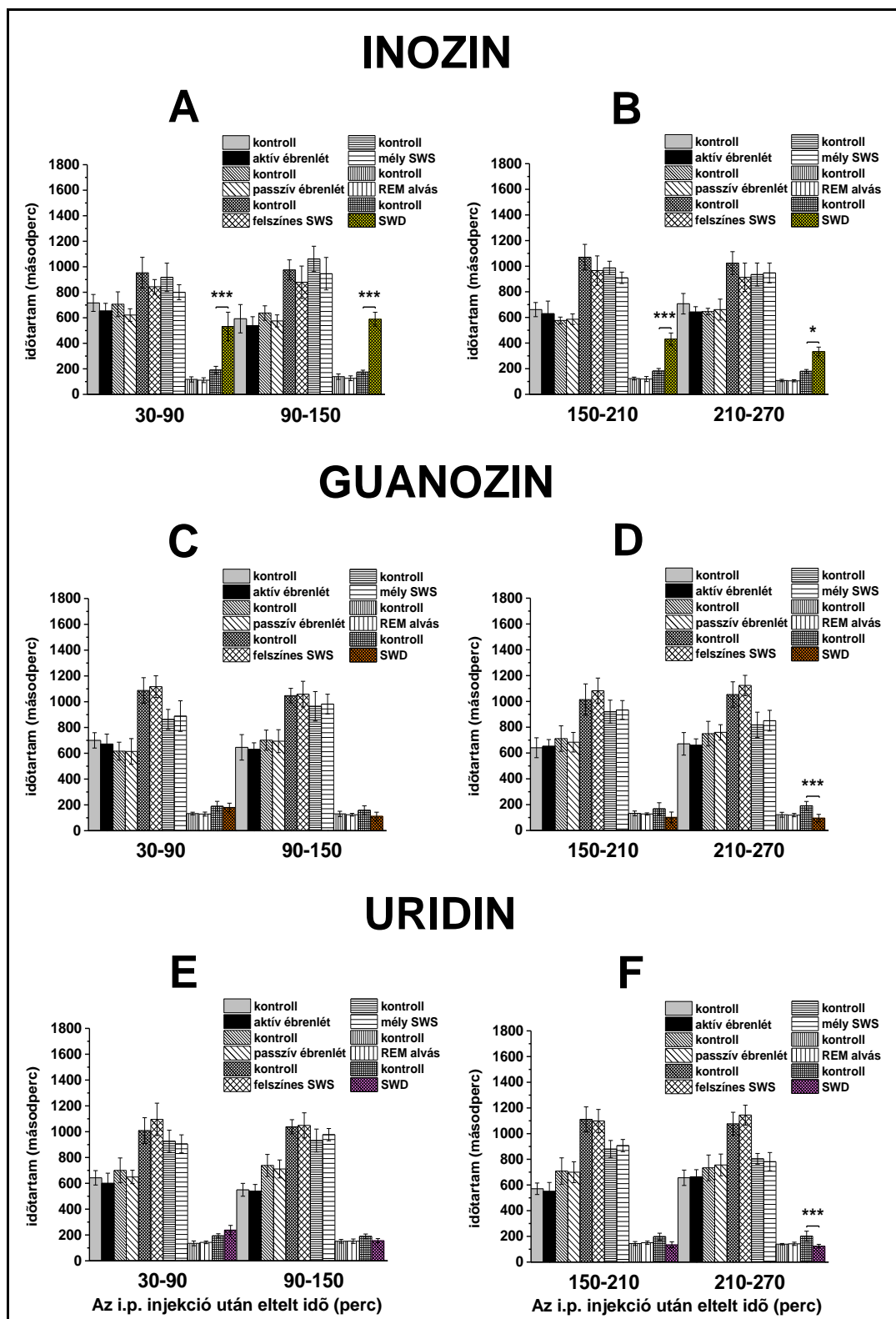
A 7-22. csoport esetén az utókontroll napon az SWD szám visszatért a kontroll szintjére (nem ábrázoltuk; **1. melléklet**).

Az inozinnak, a guanozinnak és az uridinnak az alvás-ébrenléti ciklus egyes stádiumai időtartamára gyakorolt hatása

Nem találtunk szignifikáns változást az alvás-ébrenléti ciklus egyes stádiumainak időtartamában az inozin (1000 mg/kg), a guanozin (50 mg/kg) és az uridin (1000 mg/kg) bevitelét követően sem a kontrollhoz képest (**10.A-F ábra; 1. melléklet**).



9. ábra. Az önmagában alkalmazott MK-801 (A), illetve a kombináltan injektált guanozin és MK-801 (B), teofillin és guanozin (C), teofillin és uridin (D), muszcimol és uridin (E), valamint bikukullin és uridin (F) SWD számra kifejtett hatása (átlag \pm S.E.M.; kontroll: a három napos kontroll időszak eredményeinek átlaga). Rövidítések: BICUC, bikukullin; GUO, guanozin; i.p., intraperitoneális; MK-801, (+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) cikloheptén-5,10-imin maleát; MUSC, muszcimol; THEOP, teofillin; URD, uridin; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.



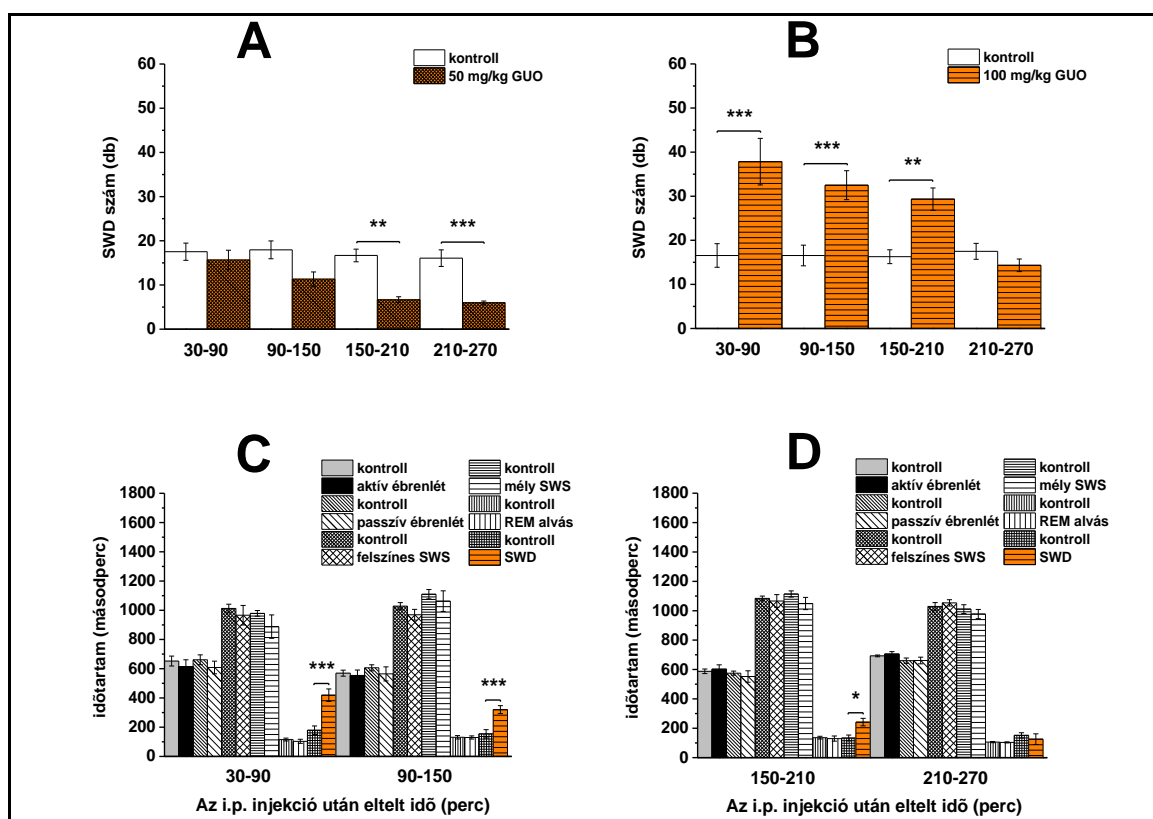
10. ábra. Az inozinnak, a guanozinnak és az uridinnak az alvás-ébrenléti ciklus egyes stádiumai időtartamára, valamint az SWD-k összesített időtartamára gyakorolt hatása (30-150 perc: A, C és E; 150-270 perc: B, D és F) (átlag ± S.E.M.; kontroll: a három napos kontroll időszak eredményeinek átlaga). Rövidítések: i.p., intraperitoneális; REM, rapid eye movement; SWD, spike-wave discharge; SWS, slow wave sleep; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

6.2. Második kísérletcsoport

A NaOH oldat és a guanozin önmagában történő alkalmazásának hatása az SWD számra, az SWD időtartamra és az alvás-ébrenléti ciklus egyes stádiumainak időtartamára

A 0,05 mM NaOH oldat sem az SWD számra, sem az SWD időtartamra nem volt szignifikáns hatással a kontroll értékekkel összehasonlítva (nem ábrázoltuk; **3. melléklet**).

Az 50 mg/kg guanozin önmagában alkalmazva – az első kísérletsorozatban kapott eredményeknek megfelelően (**7.C ábra**) – csökkentette az abszensz epileptiás rohamaktivitást a mérés 150. és 270. perce között (**11.A ábra; 3. melléklet**), míg a guanozin magasabb dózisa (100 mg/kg) növelte az SWD számot 30-210 perc között (**11.B ábra**) a kontrollhoz képest.



11. ábra. A guanozin SWD számra (i.p. 50 mg/kg: A; i.p. 100 mg/kg: B), valamint az SWD-k és az alvás ébrenléti ciklus egyes stádiumainak összesített időtartamára (C és D; C: 30-150 perc; D: 150-270 perc; i.p. 100 mg/kg) kifejtett hatása a kontrollhoz képest (átlag ± S.E.M.; kontroll: a három napos kontroll időszak eredményeinek átlaga). Rövidítések: GUO, guanozin; i.p., intraperitoneális; REM, rapid eye movement; SWD, spike-wave discharge; SWS: slow wave sleep; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

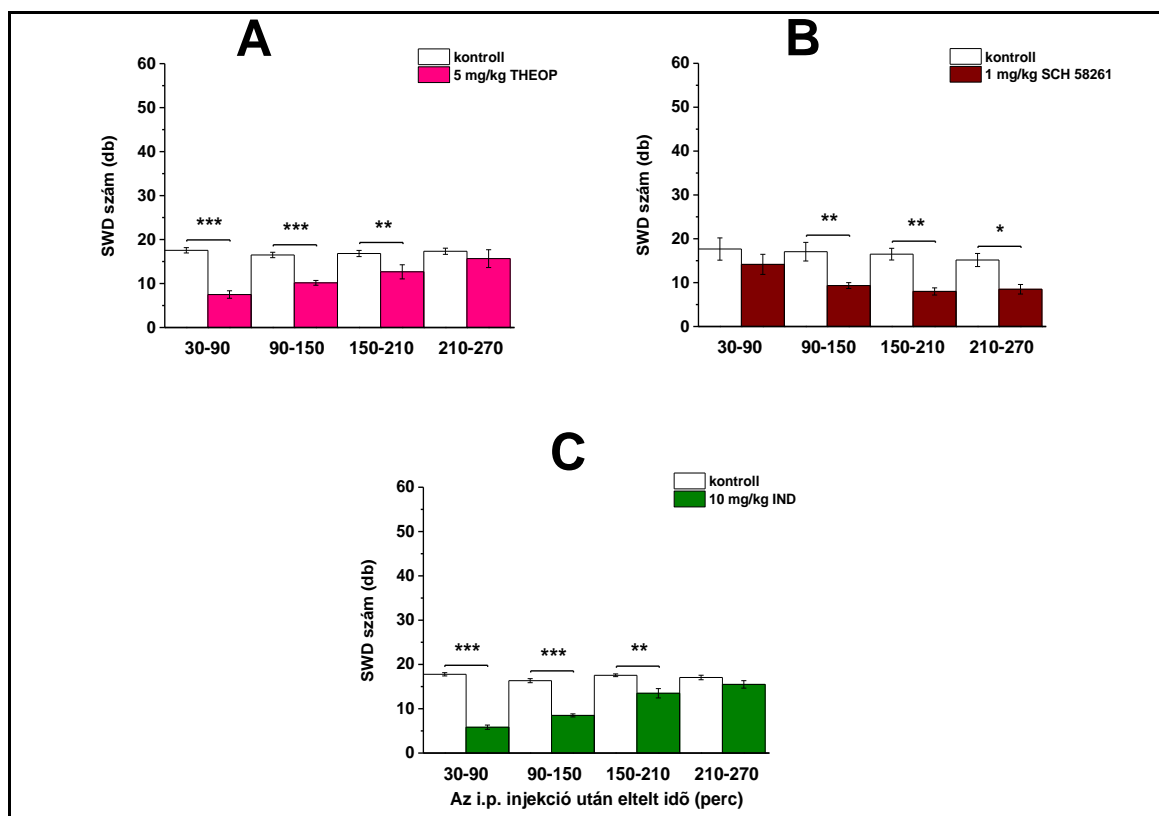
A 100 mg/kg guanozin önmagában történő bevitelének hatására az egyedi SWD-k átlagos időtartama nem változott meg szignifikánsan (nem ábrázoltuk; **3. melléklet**). Ezért az SWD számban bekövetkező növekedés és az SWD összidőtartam emelkedése egymással

párhuzamosan zajlott, azaz az SWD össziđtartam is szignifikánsan nőtt a mérés 1., 2. és 3. órájában a kontrollhoz képest (**11.C és D ábra**). Az utókontroll napon az SWD szám és az SWD időtartam értékei is visszatértek a kontroll szintjére (nem ábrázoltuk; **3. melléklet**).

A 100 mg/kg guanozin önmagában történő alkalmazása nem volt szignifikáns hatással az alvás-ébredléti ciklus egyes stádiumainak összesített időtartamára a kontroll értékekkel összehasonlítva (**11.C és D ábra; 3. melléklet**).

A teofillin, az SCH 58261 és az indometacin önmagában történő alkalmazásának SWD számot csökkentő hatása

A teofillin (5 mg/kg) – az első kísérletsorozatban kapott eredményekhez hasonlóan, de annál kiterjedtebb időintervallumban (**8.E ábra**) –, illetve az indometacin (10 mg/kg) önmagában alkalmazva szignifikánsan csökkentette az SWD számot a mérés 30. és 210. perce között a kontroll értékekkel összehasonlítva (**12.A és C ábra; 4. melléklet**).

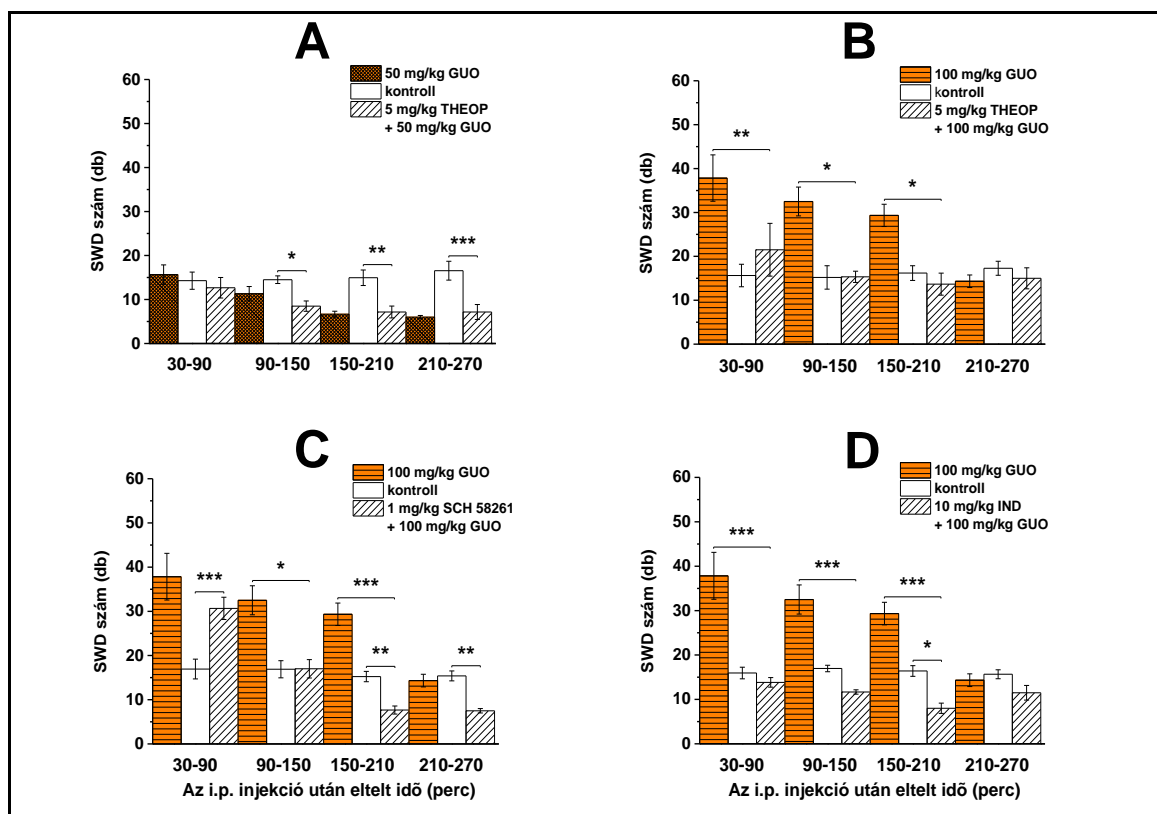


12. ábra. A teofillin (A), az SCH 58261 (B) és az indometacin (C) hatása az SWD számra a kontrollhoz képest (átlag ± S.E.M.; kontroll: a három napos kontroll időszak eredményeinek átlaga). Rövidítések: IND, indometacin; i.p., intraperitoneális; SCH 58261, 7-(2-feniletil)-5-amino-2-(2-furil)-pirazolo-[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidin; SWD, spike-wave discharge; THEOP, teofillin; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Az 1 mg/kg SCH 58261 önmagában történő bevitele szignifikánsan csillapította az SWD számot a mérés 2., 3. és 4. órájában (**12.B ábra**). Ugyanakkor a teofillin, az SCH 58261 és az indometacin bevitelét követően, az utókontroll napon, az SWD szám visszatért a kontroll szintjére (nem ábrázoltuk; **4. melléklet**).

A guanozin és a teofillin, a guanozin és az SCH 58261, valamint a guanozin és az indometacin kombinált alkalmazásának hatása az SWD számra

A különböző szerek kombinált alkalmazása szignifikánsan csökkentette az SWD számot 90-270 perc (5 mg/kg teofillin + 50 mg/kg guanozin), 150-270 perc (1 mg/kg SCH 58261 + 100 mg/kg guanozin), és 150-210 perc között (10 mg/kg indometacin + 100 mg/kg guanozin), kivéve az 1 mg/kg SCH 58261 és a 100 mg/kg guanozin kombinált alkalmazása utáni 1. órát, amikor SWD szám növekedést tapasztaltunk a kontroll értékekhez képest (**13.A, C és D ábra**; **5. melléklet**).



13. ábra. A teofillinnek a guanozin két dózisával (A és B), valamint az SCH 58261-nek (C) és az indometacinnak (D) a guanozin nagyobb (i.p. 100 mg/kg) dózisával történt kombinált beadásának SWD számra gyakorolt hatása (átlag \pm S.E.M.; kontroll: a három napos kontroll időszak eredményeinek átlaga). Rövidítések: GUO, guanozin; IND, indometacin; i.p., intraperitoneális; SCH 58261, 7-(2-feniletil)-5-amino-2-(2-furil)-pirazolo-[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidin; SWD, spike-wave discharge; THEOP, teofillin; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Az 5 mg/kg teofillin és a 100 mg/kg guanozin együttes bevitele nem okozott szignifikáns változást az SWD számban a kontroll értékekkel összehasonlítva (**13.B ábra**). A teofillin előkezelés (5 mg/kg), majd ezt követően az alacsonyabb guanozin dózis (50 mg/kg) bevitele nem okozott szignifikáns változást az SWD számban az 50 mg/kg guanozin önmagában történő alkalmazásának hatásával összehasonlítva (**13.A ábra; 5. melléklet**). A teofillin, az SCH 58261 és az indometacin előkezelés a 100 mg/kg guanozinnal kombinálva szignifikánsan csökkentette az SWD számot 30-210 perc (5 mg/kg teofillin + 100 mg/kg guanozin, 10 mg/kg indometacin + 100 mg/kg guanozin), valamint 90-210 perc között (1 mg/kg SCH 58261 + 100 mg/kg guanozin) az önmagában alkalmazott 100 mg/kg guanozin hatásához képest (**13.B, C és D ábra**). A fent leírt kombinált kezeléseket követő utókontroll napon az SWD szám visszatért a kontroll szintjére (nem ábrázoltuk; **5. melléklet**).

6.3. Harmadik kísérletcsoport

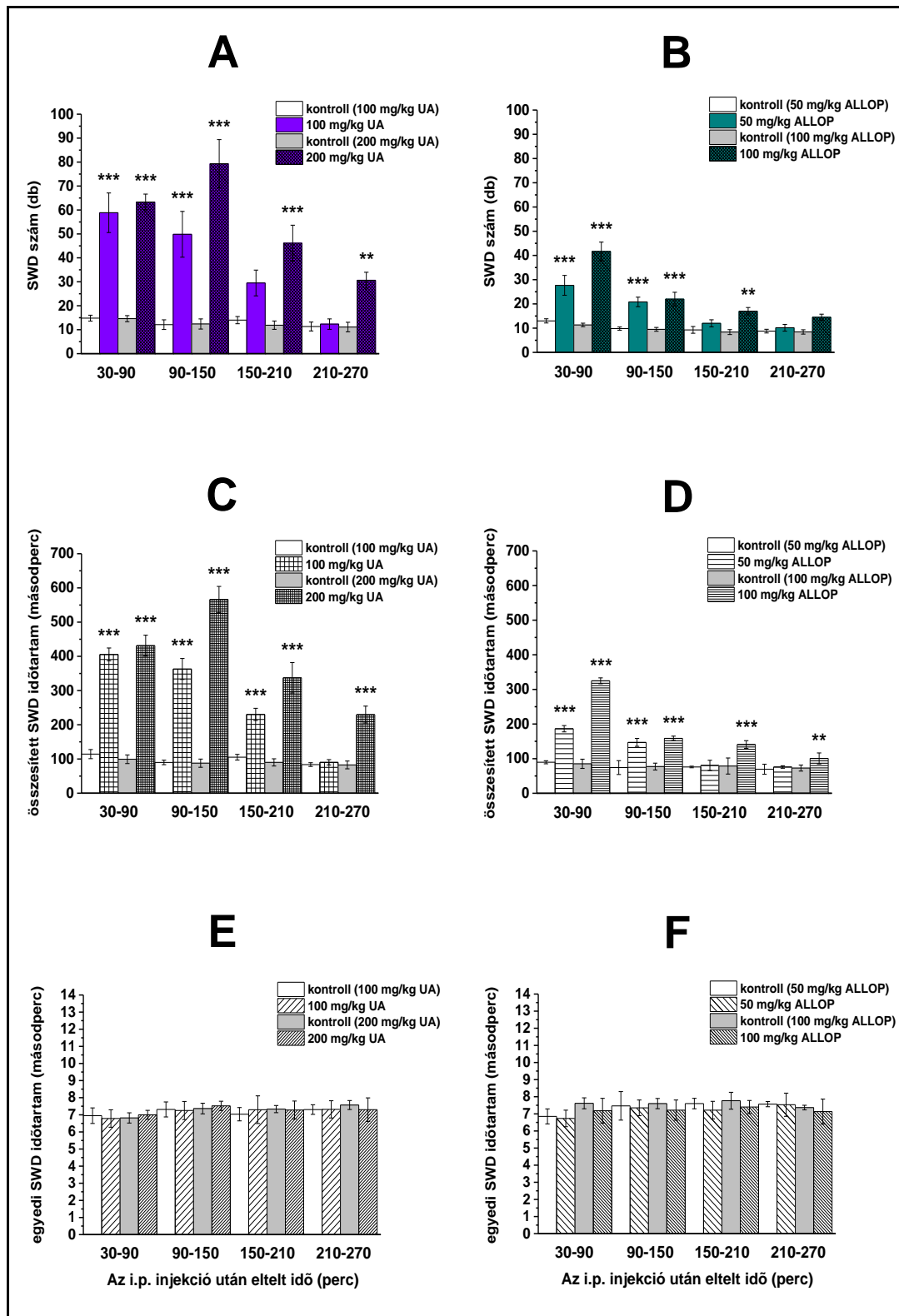
A húgysav önmagában történő alkalmazásának SWD számra és SWD összidőtartamra kifejtett hatása

A húgysav mindkét dózisa (100 mg/kg és 200 mg/kg) szignifikánsan növelte az SWD számot a mérés 30. és 150. (100 mg/kg), illetve 30-270. (200 mg/kg) perce között a kontroll értékekkel összehasonlítva (**14.A ábra**).

Az egyedi SWD-k átlagos időtartama nem változott szignifikánsan sem a 100 mg/kg, sem pedig a 200 mg/kg húgysav önmagában történő alkalmazása esetén (**14.E ábra**). Így az SWD-k összidőtartama az SWD szám növekedésével párhuzamosan emelkedett meg: az SWD összidőtartam szignifikánsan nőtt 30-210. perc (100 mg/kg húgysav) és 30-270. perc között (200 mg/kg húgysav) a kontroll SWD időtartam értékekhez képest (**14.C ábra**). Az utókontroll napon az SWD szám és SWD időtartam értékek is visszatértek a kontroll szintjére (nem ábrázoltuk).

Az önmagában alkalmazott allopurinol hatása az SWD számra és összidőtartamra

Az önmagában alkalmazott allopurinol dózisfüggő módon és szignifikánsan növelte az SWD számot: az 50 mg/kg allopurinol a mérés 30. és 150. perce közötti időintervallumban, míg a 100 mg/kg allopurinol 30-210. perc között növelte meg az SWD-k számát (**14.B ábra**).



14. ábra. Az önmagában alkalmazott húgysav és allopurinol SWD számra (A és B), valamint az SWD-k összesített (C és D) és egyedi (E és F) időtartamára gyakorolt hatása (átlag \pm S.E.M.; kontroll: a három napos kontroll időszak eredményeinek átlaga). A közvetlenül az oszlopok fölött megjelenő csillagok a kontrollhoz képesti szignifikáns eltérést jelzik. Rövidítések: ALLOP, allopurinol; i.p., intraperitoneális; SWD, spike-wave discharge; UA, uric acid (húgysav); ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

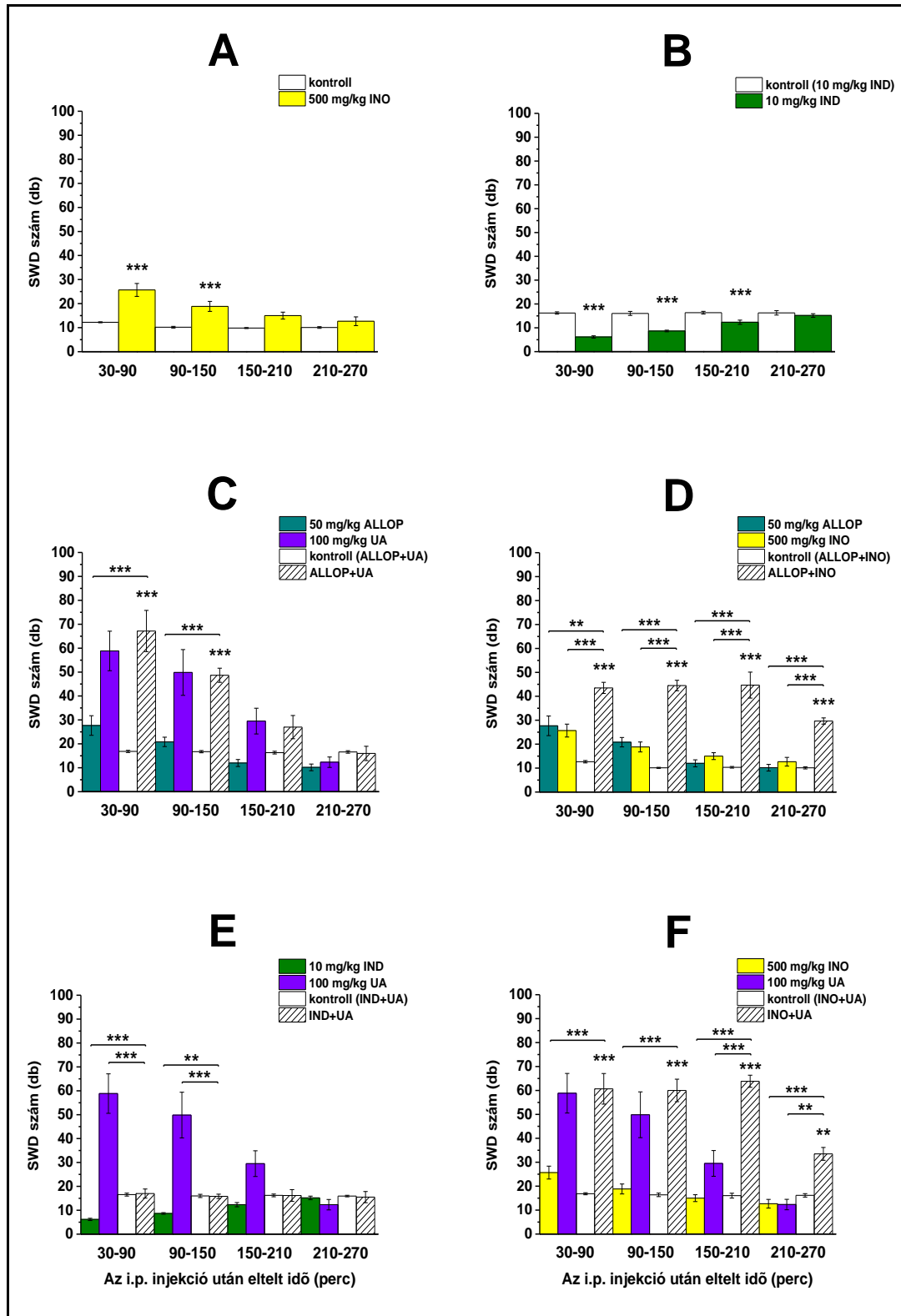
Mindkét allopurinol dózis (50 mg/kg és 100 mg/kg) önmagában való bevitelét követően szignifikánsan nőtt az SWD-k összigidőtartama, de az egyedi SWD-k átlagos időtartama nem változott meg szignifikánsan (**14.D és F ábra**). Az SWD-k összigidőtartama szignifikáns mértékben emelkedett meg 30-150. perc (50 mg/kg allopurinol) és 30-270. perc között (100 mg/kg allopurinol) a kontroll értékekkel összehasonlítva (**14.D ábra**). Az utókontroll napon az SWD szám és SWD időtartam értékek is a kontroll szintjére tértek vissza (nem ábrázoltuk).

Az önmagában alkalmazott inozin növeli, míg az önmagában beinjektált indometacin csökkenti az SWD számot

Az első és második kísérletsorozat eredményeihez hasonlóan (**7.A és 12.C ábra**) az önmagában alkalmazott 500 mg/kg inozin szignifikánsan növelte meg az SWD számot a mérés 30. és 150. perce közötti időintervallumban (**15.A ábra**). A szintén önmagában bevitt 10 mg/kg indometacin szignifikánsan csökkentette az SWD számot 30-210. perc között (**15.B ábra**) a kontroll értékekkel összehasonlítva. Az utókontroll napon az SWD-k száma a kontroll szintjére tért vissza (nem ábrázoltuk).

Az allopurinol és a húgysav, az allopurinol és az inozin, az indometacin és a húgysav, valamint az inozin és a húgysav kombinált alkalmazásának SWD számra gyakorolt hatása

Az allopurinol (50 mg/kg) és a húgysav (100 mg/kg) kombinált alkalmazása szignifikánsan növelte az SWD számot a mérés 30. és 150. perce között a kontroll értékekkel és az allopurinol önmagában történő alkalmazásának hatásával összehasonlítva (**15.C ábra**). Ugyanakkor a fenti kombinált kezelést követően a húgysav önmagában történő alkalmazásának hatásához képest nem találtunk szignifikáns eltérést (**15.C ábra; 6. melléklet**). Az allopurinol (50 mg/kg) és az inozin (500 mg/kg) kombinált alkalmazása a mérés mind a négy órájában szignifikánsan növelte meg az SWD számot a kontroll értékekkel, valamint az allopurinol és az inozin önmagában történő bevitelének hatásával összehasonlítva (**15.D ábra; 6. melléklet**). Az indometacin (10 mg/kg) és a húgysav (100 mg/kg) kombinált alkalmazása megszüntette a húgysav által kiváltott SWD szám emelkedést: a kombinált kezelés szignifikánsan csökkentette az SWD számot a mérés 30. és 150. perce között a húgysav önmagában történő alkalmazásának hatásával összehasonlítva (**15.E ábra; 6. melléklet**).



15. ábra. Az önmagában alkalmazott inozin (A) és indometacin (B), valamint a kombináltan alkalmazott allopurinol és húgysav (C), allopurinol és inozin (D), indometacin és húgysav (E), illetve inozin és húgysav (F) SWD számra kifejtett hatása (átlag \pm S.E.M.; kontroll: a három napos kontroll időszak eredményeinek átlaga). A közvetlenül az oszlopok fölött megjelenő csillagok a kontrollhoz képesti szignifikáns eltérést jelzik. Rövidítések: ALLOP, allopurinol; IND, indometacin; INO, inozin; i.p., intraperitoneális; SWD, spike-wave discharge; UA, uric acid (húgysav); ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Azonban az indometacin és a húgysav kombinált bevitele az indometacin önmagában történő beinjektálásának hatásához képest növelte az SWD számot a mérés 30. és 150. perce között (**15.E ábra**). Az inozin (500 mg/kg) és a húgysav (100 mg/kg) kombinált bevitele szignifikánsan növelte az SWD számot az inozin önmagában történő alkalmazásának hatásával összehasonlítva (30-270. perc között), valamint a húgysav önmagában történő beinjektálásának hatásához (150-270. perc között) és a saját kontroll értékekhez viszonyítva is (30-270. perc között) (**15.F ábra; 6. melléklet**). Az utókontroll napon az SWD szám visszatért a kontroll szintjére (nem ábrázoltuk).

7. AZ EREDMÉNYEK MEGVITATÁSA

7.1. Első és második kísérletcsoport

Az inozin abszensz epilepsziás aktivitásra kifejtett hatása

Az inozin, az előzőekben leírt antikonvulzáns, illetve antiepilepsziás hatása (Skolnick és mtsai., 1979; Marangos és mtsai., 1981; Lewin és Bleck, 1985; Ganzella és mtsai., 2011) ellenére, a GABA_AR-ok és az A_{2A}R-ok stimulációján keresztül (Skolnick és mtsai., 1979; Haskó és mtsai., 2004) súlyosbíthatja az abszensz epilepsziás rohamaktivitást. Ugyanis a GABA_AR-ok stimulációja annak agonistáival, például a muszcimollal (Peeters és mtsai., 1989) vagy a GABA-erg jelátvitel felerősödése a talamuszban az A_{2A}R-ok expressziójának fokozódásával (D'Alimonte és mtsai., 2009) növelheti az SWD számot a serkentés és gátlás egyensúlyának a gátlás irányába történő elmozdításával. A GABA-erg transzmisszió erősödése révén fokozódhat a talamikus relésejtek T-típusú Ca²⁺ csatornáinak aktiválódása, ami az SWD-k számának növekedését válthatja ki (McCormick és Pape, 1990; Blumenfeld, 2005). Mindez arra utalhat, illetve megerősíti azt, hogy a talamusz GABA-erg rendszerének túlműködése állhat – legalábbis részben – az abszensz epilepszia rohamgenézisének hátterében WAG/Rij patkányokban is (Peeters és mtsai., 1989; Liu és mtsai., 1992; Pisu és mtsai., 2008; Cope és mtsai., 2009; D'Alimonte és mtsai., 2009). Továbbá (i) a muszcimol és az inozin kombinált alkalmazása nagyobb mértékben növelte meg az SWD számot, mint az inozin önmagában történő alkalmazása (**7.A és 8.B ábra**), (ii) a bikukullin csökkentette az SWD számot (Peeters és mtsai., 1989) (**8.C ábra**), és (iii) a bikukullin részben antagonizálta az inozin SWD számot fokozó hatását (szignifikáns hatást a mérés 90. és 150. perce között tapasztaltunk) (**8.D ábra**),

ami alapján feltételezhető, hogy a GABA_AR-oknak szerepe lehet az inozin SWD számra gyakorolt súlyosbító hatásában.

Az A_{2A}R-ok fokozott mértékű expresszióját kimutatták a rohamokat már produkáló korú WAG/Rij patkányok szomatoszenzoros kortexében is (D'Alimonte és mtsai., 2009). A kortikális fókusz elmélettel összhangban (Coenen és Van Luijtelaar, 2003; Depaulis és Van Luijtelaar, 2006; Lüttjohann és mtsai., 2011), az A_{2A}R-ok fokozott expressziója a glutamát felszabadulásának elősegítésével előidézheti, illetve növelheti a szomatoszenzoros kortex excitációját WAG/Rij patkányokban, amely folyamatok az abszensz epilepsziás rohamok kiváltásában, fenntartásában és terjedésében is központi szerepet kaphatnak (D'Alimonte és mtsai., 2009; Kovács és mtsai., 2014a, 2014b). Ezt a hipotézist megerősítették azon kísérletek, amelyek során az i.p. alkalmazott teofillin (Ates és mtsai., 2004) (**8.E ábra**), valamint az SCH 58261 VPM-be, nRT-ba és a szomatoszenzoros kortexbe történő bevitele (fokális mikroinjekciók révén) (D'Alimonte és mtsai., 2009) csökkentette az SWD számot. Ugyanakkor az i.p. adenzin (Ilbay és mtsai., 2001) és az A_{2A}R agonista CGS 21680 fokális mikroinjekciója az nRT-ba (D'Alimonte és mtsai., 2009) növelte az SWD számot WAG/Rij patkányokban. Továbbá, a CGS 21680 fokális mikroinjekciója a VPM-be és a szomatoszenzoros kortexbe bár csökkentette az SWD számot, de növelte az SWD-k időtartamát (D'Alimonte és mtsai., 2009). Tehát egyfelől lehetséges, hogy az i.p. adenzin abszensz epilepsziás rohamaktivitást súlyosbító hatását (Ilbay és mtsai., 2001) legalábbis részben az inozinná történő degradációja okozhatja (Zimmermann, 1996b; Ipata, 2011; Kovács és mtsai., 2011a), amely inozin az A_{2A}R-okon keresztül is kifejtheti hatását (Haskó és mtsai., 2004). Másfelől pedig, az i.p. önmagában alkalmazott inozin az A_{2A}R-okon keresztül növelheti az SWD számot. Annak ellenére, hogy nem találtunk változást az SWD számban a teofillin és az inozin kombinált alkalmazását követően az inozin önmagában történő beadása után kapott eredményekkel összehasonlítva (**8.E ábra**), nem zárhatjuk ki teljesen annak a lehetőségét, hogy az inozin az adenzinerg rendszeren keresztül is befolyásolhatja az abszensz epilepsziás rohamaktivitást.

Az inozin muscimollal, bikukullinnal és teofillinnel kombinált alkalmazása során kapott adatok (**8.B, D és F ábra**) alapján feltételezhetjük, hogy az inozin abszensz epilepsziás rohamaktivitásra gyakorolt súlyosbító hatása, valószínűleg, főleg a talamikus GABA_AR-okon keresztül létrejövő inhibitoros folyamatok fokozódásának és/vagy a talamikus A_{2A}R-ok által kiváltott GABA-erg működésfokozódásnak köszönhető WAG/Rij patkányokban. Az inozin abszensz epilepsziás rohamaktivitásra kifejtett hatásával kapcsolatban érdemes megjegyezni, hogy az excitátoros tónust fokozó GABA-erg antagonisták csillapíthatják az abszensz epilepsziás rohamaktivitást, míg az abszensz rohamokat súlyosbítja a GABA-erg agonisták és

a GABA újrafelvétel gátlók által előidézett inhibitoros működésfokozódás (Peeters és mtsai., 1989; Coenen és mtsai., 1995). Mindezek, így az inozin SWD számot fokozó hatása mögött is végső soron az állhat, hogy a talamikus reléneuronokban bekövetkező membrán hiperpolarizáció szükséges az SWD-k kiváltásához (Sherman, 2001; Blumenfeld, 2005; Cope és mtsai., 2009; Crunelli és mtsai., 2012). Továbbá kimutatásra került az is, hogy a talamikus relémagok GABA_AR alegységeinek ($\alpha 4$ és δ) fokozott expressziója által a talamusz neuronjain kiváltott tónusos gátlásfokozódás kapcsolatban állhat az abszensz epilepsziás rohamok súlyosbodásával WAG/Rij patkányokban (Pisu és mtsai., 2008).

A guanozin abszensz epilepsziás aktivitásra kifejtett hatása

Bár a guanozin metabolizálódhat GTP-vé guaninon, GMP-n és guanozin difoszfáton (GDP) keresztül (Ipata, 2011), az előzetes kísérleti eredmények arra utalnak, hogy a jelen kísérleteink során az SWD számban megfigyelt idő- és dózisfüggő csökkenés feltehetően az i.p. alkalmazott guanozin közvetlen hatásának köszönhető. Ugyanis a guanozin rohamaktivitást csillapító hatása rágsálókban valószínűleg a glutamátfelvétel serkentésével, és ennek következtében a glutamátszint csökkenésével valósulhat meg (Schmidt és mtsai., 2000, 2005; Frizzo és mtsai., 2003; De Oliveira és mtsai., 2004). Ezek a hatások a szomatoszenzoros kortex hiperexcitabilitásának szintjét csökkenthetik, így csillapíthatják az abszensz epilepsziás rohamaktivitást WAG/Rij patkányokban (Van Luijtelaar és mtsai., 2011). A guanozin glutamátfelvételt fokozó hatásának ellenére a guanozin előkezelés nem változtatta meg az MK-801 glutamátfelszabadulást indukáló és SWD számot csökkentő hatását (Moghaddam és Adams, 1998; Filakovszky és mtsai., 2001) (**9.A és B ábra**). Ezen eredmények alapján feltételezhetjük, hogy a guanozin két, kísérleteink során alkalmazott kisebbik dózisa által kiváltott SWD szám csökkenés (**7.C ábra**) nincs egyértelmű összefüggésben a guanozin által okozott megnövekedett glutamátfelvétellel. Az MK-801 alkalmazása következtében kialakuló glutamátfelszabadulás-növekedés a talamikus relésejteken serkentő hatást indukálhat, amelynek révén fokozódó depolarizáció meggátolhatja e sejtek T-típusú Ca²⁺ csatornáinak aktiválódását (Snead, 1995). Utóbbi az SWD-k számának csökkenését eredményezheti. Ezt a hatást a guanozin alkalmazása következtében kialakuló glutamátszint-csökkenés elméletileg mérsékelhetné (McCormick és Pape, 1990; Schmidt és mtsai., 2000, 2005; Blumenfeld, 2005). Ugyanakkor az MK-801 az NMDA receptorok gátlásával a kortikális fókuszbán csökkentheti az excitabilitást, ami szintén elvezethet az SWD-k számának mérséklődéséhez (Van Luijtelaar és mtsai., 2011). E hatást a guanozin alkalmazása és az így kiváltott glutamátszint-, illetve excitáció-csökkenés fokozhatná. Annak eldöntéséhez, hogy (i) az MK-801 mely hatásán

keresztül képes csökkenteni az SWD számot és (ii) a guanozin SWD számot mérséklő hatásában a glutamátszint-csökkenésnek van-e szerepe további kísérletek elvégzése szükséges.

Ugyanakkor elméletileg, a guanozin SWD számra gyakorolt hatását saját receptorain keresztül is kifejthette (Traversa és mtsai., 2003; Volpini és mtsai., 2011), lévén e receptorok expresszióját patkányok kortexében kimutatták (Johansson és Fredholm, 1995; Traversa és mtsai., 2003). A guanozin receptorok gátló típusú G-fehérjével (G_i) kapcsolódhatnak (Di Iorio és mtsai., 2004), amely G-fehérje típus a K^+ és Ca^{2+} csatornák működésének modulációjával csillapíthatja az kortikális excitabilitást (Kovács és mtsai., 2011a, 2014b), és ennek révén a guanozin két kisebbik dózisa (20 és 50 mg/kg) csökkenthette az SWD számot.

Az i.p. bevitt guanozin stimulálhatja az adenozin asztrocitákból történő felszabadulását (Ciccarelli és mtsai., 2000) és növelheti az adenozin szintjét az agyszövetben (Ipata, 2011; Kovács és mtsai., 2011a, 2014b), amely eredmények arra utalnak, hogy a guanozin az adenozinerg rendszeren keresztüli közvetett hatást is kifejthet (Rathbone és mtsai., 1991) az (abszensz) epilepsziás rohamaktivitásra. Valamint igazolták azt is, hogy az adenozin proepilepsziás hatást válthat ki WAG/Rij patkányokban (Ilbay és mtsai., 2001; Ates és mtsai., 2004; D'Alimonte és mtsai., 2009). Eredményeink alapján a kisebb guanozin dózisok (i.p. 20 és 50 mg/kg) esetén valószínűsíthető, hogy a guanozin által indukált adenzinfelszabadulás és az SWD számot csökkentő hatás között feltehetően nincs kapcsolat. Ugyanis nem találtunk különbséget a teofillin és a guanozin kombinált alkalmazását követően kapott eredmények (SWD számok) és a guanozin önmagában történő alkalmazását követően detektált SWD számok között (**9.C és 13.A ábra**). Mindamellet kimutatásra került, hogy az A_1R -ok aktiválása – nagy valószínűséggel a kortikális hiperexcitabilitás mérséklésén át – csökkentheti az SWD-k számát WAG/Rij patkányokban (Kovács és mtsai., 2017b; Brunner és mtsai., 2021a), így elméletileg a kisebb guanozin dózisok kiváltotta rohamszámcsökkenésnek (**7.C és 11.A ábra**) a megnövekvő adenzinszinten és az A_1R -okon keresztüli érvényesülése nem zárható ki. A fenti, ellentmondásos eredmények arra is utalnak, hogy a guanozin adenozin receptorokon keresztüli esetleges hatásának minden kétséget kizáró megerősítéséhez vagy elvetéséhez újabb kísérletekre van szükség.

A fentiekkel ellentétben, az i.p. 100 mg/kg guanozin megnövelte az SWD-k számát WAG/Rij patkányokban (**11.B ábra**), míg a teofillin előkezelés szignifikánsan csökkentette a 100 mg/kg guanozin SWD számra gyakorolt hatását a guanozin önmagában történő alkalmazásához képest (**13.B ábra**). Mindezen eredmények alapján feltételezhetjük, hogy a 100 mg/kg guanozin kezelés után tapasztalt SWD szám növekedés valószínűleg az adenozinerg rendszeren – a megnövekedett adenzinszinten, illetve az $A_{2A}R$ -okon – keresztül jöhetett létre.

Mindezt alátámasztja, hogy az SCH 58261 előkezelés – a teofillinhez hasonlóan – csökkentette az SWD számot az önmagában bevitt 100 mg/kg guanozin hatásához képest (**13.C ábra**). Valamint a fiziológiás extracelluláris adenoszinszint (Fredholm és mtsai., 2001), illetve az adenoszin szintjének kismértékű emelkedése jellemzően az A₁R-okat aktiválja, ami például a glutamát felszabadulásának csökkentésén át gátló hatásokat közvetít a központi idegrendszerben (Ciruela és mtsai., 2006). A kisebb guanozin dózisok (20 és 50 mg/kg) esetén – mint arra fentebb már utaltam – mindez az SWD-k számának csökkenését válthatja ki. Ugyanakkor az adenoszin szintjének nagyobb mértékű emelkedése aktiválhatja az A₁R-ok és A_{2A}R-ok alkotta heterodimer-receptorok A_{2A}R-ait, ami maga után vonhatja az A₁R-ok mediálta funkciók gátlását, illetve a fokozott glutamátfelszabadulást (Ciruela és mtsai., 2006; Cunha és mtsai., 2008; Ferre és mtsai., 2008). Azaz lehetséges, hogy a magasabb guanozin dózisok (pl. az i.p. 100 mg/kg) az alacsonyabb guanozin dózisok indukálta szintnövekedésnél magasabb adenoszin szintet válthatnak ki, amely adenoszinszint már elégséges lehet ahhoz, hogy főképp az A_{2A}R-ok aktiválódjanak (Cunha, 2005). Az A_{2A}R-ok fokozott aktiválódása megnövelheti a glutamát felszabadulását (Ciruela és mtsai., 2006), valamint a glutamát kiváltotta excitabilitás fokozódást a kortikális fókuszban, ami SWD szám növekedést okozhat.

Kimutatták, hogy a lipopoliszacharid (LPS) – ami a Gram-negatív baktériumok egyik sejtalkomponense – (Vezzani és mtsai., 2011) és a proinflammatorikus citokinek, például az interleukin-1 β (IL-1 β) fokozhatják az A_{2A}R-ok expresszióját mikroglia sejtekben és az adenoszin szintjét is emelhetik (Sperlágh és mtsai., 2004; Saura és mtsai., 2005). Mindezek alapján feltételezhető, hogy az A_{2A}R-ok fontos szerepet játszhatnak az LPS által kiváltott neuroinflammatorikus folyamatok modulációjában (Haskó és mtsai., 2005; Csóka és mtsai., 2008; Rebola és mtsai., 2011; Beamer és mtsai., 2016). Az A_{2A}R-ok indukálhatják a COX-2/prostaglandin E₂ (PGE₂) rendszert (Fiebich és mtsai., 1996), ami SWD szám növekedést idézhet elő a WAG/Rij patkányok kortikális rohamfokuszában található neuronok excitabilitásának gyors fokozásával (Wang és White, 1999; D’Alimonte és mtsai., 2009; Kovács és mtsai., 2015b, 2015c). Az antiinflammatorikus szerek abszensz epilepsziás aktivitásra gyakorolt csillapító hatásának COX gátláson keresztüli megvalósulását WAG/Rij patkányokban kimutatták: az indometacin és az etorikoxib (szelektív COX-2 gátlószer) csillapította a spontán abszensz epilepsziás rohamaktivitást, az indometacin csökkentette az LPS által indukált SWD szám növekedést, valamint az etorikoxib hosszútávú antiepileptogén hatást is kifejtett (Kovács és mtsai., 2006, 2011c, 2014c; Citraro és mtsai., 2015). Mindez arra utalhat, hogy az inflammatorikus (gyulladásos) folyamatoknak, illetve az adenoszin/A_{2A}R/COX/PGE₂ rendszernek szerepe lehet az abszensz epilepsziás aktivitás

modulálásában. Következésképpen eredményeink alapján feltételezhető, hogy az önmagában, i.p. alkalmazott 100 mg/kg guanozin az adozin/ $A_{2A}R$ /COX/PGE2 rendszeren keresztül kifejtett hatásával emelheti az SWD számot. Ezen feltételezést alátámasztja azon eredményünk, ami szerint az i.p. 100 mg/kg guanozin alkalmazása előtti indometacin előkezelés szignifikáns mértékben csökkentette az SWD számot az önmagában bevitt 100 mg/kg guanozin kiváltotta SWD szám növekedéshez képest (**13.D ábra**).

Az uridin abszensz epilepsziás aktivitásra kifejtett hatása

Az uridin SWD számot csökkentő hatását WAG/Rij patkányokban előzetesen már igazoltuk (Kovács és mtsai., 2013). Mivel az adozin receptorok és a feltételezett uridin receptorok között közvetett kölcsönhatást írtak le (Kimura és mtsai., 2001a), ezért valószínűsíthető volt, hogy az adozin receptoroknak is szerepe lehet az uridin abszensz epilepsziás rohamaktivitásra gyakorolt hatásában. Azonban mivel az i.p. alkalmazott teofillin nem volt hatással az uridin által előidézett SWD szám változásra (**9.D ábra**), így az adozinerg rendszer részvétele az uridin antiepileptikus hatásában ezen eredmény alapján nem valószínű WAG/Rij patkányokban. Ugyanakkor előzetes eredményeink azt igazolták, hogy az uridin SWD számot csökkentő hatását az A_{1R} -ok gátlása eltörli, míg $A_{2A}R$ -ok blokkolása nem (Brunner és mtsai., 2021b), így ennek alapján az A_{1R} -ok részvétele az uridin abszensz epilepsziás aktivitást csökkentő hatásában nem zárható ki.

Korábban leírták, hogy az uridin hatásában saját, feltételezett excitátoros uridin receptora és a $GABA_A$ R-ok is szerepet kaphatnak (Guarneri és mtsai., 1985; Kimura és mtsai., 2001a). Kimutattuk, hogy az uridin csökkenti az SWD számot WAG/Rij patkányokban (Kovács és mtsai., 2013) (**7.E ábra**) és az uridin növelheti és csökkentheti is a kortikális és talamikus neuronok tüzelési aktivitását (Kovács és mtsai., 2013), ami kapcsolatban lehet az i.p. bevitt uridin abszensz epilepsziás rohamaktivitást csillapító hatásával. Mindez az uridin receptorok és/vagy a $GABA_A$ R-ok stimulációján keresztül valósulhatott meg (Kovács és mtsai., 2013). Az uridin abszensz epilepsziás rohamaktivitásra gyakorolt hatásával kapcsolatos korábbi megállapításainkat (Kovács és mtsai., 2013) jelen kísérleteink (az uridin musz cimollal, illetve bikukullinnal kombinált alkalmazása) segítségével tovább bővítettük. Azaz eredményeink arra utalnak, hogy a $GABA_A$ R-ok részvétele az uridin abszensz epilepsziás rohamaktivitást csillapító hatásában nem valószínű: hasonló mértékű SWD szám növelő hatása volt az önmagában bevitt musz cimolnak, mint a musz cimol és uridin kombinált alkalmazásának, illetve nem találtunk különbséget az önmagában vagy kombinálva alkalmazott uridin és bikukullin SWD számra gyakorolt hatásában sem (**9.E és F ábra**). Következésképpen

feltételezhetjük, hogy az uridin SWD számot csökkentő hatását – legalábbis részben – az uridin receptorokon át fejtheti ki. Az alacsony küszöbű Ca^{2+} áramok szerepet kapnak a talamo-kortiko-talamikus hálózatban kiváltott oszcillációs aktivitás generálásában, illetve az SWD-k megjelenésében. Ugyanakkor bár a kezdeti excitáció elengedhetetlen az alacsony küszöbű Ca^{2+} áramok megjelenéséhez, azonban a talamikus neuronok túlzott stimulációja csökkentheti az alacsony küszöbű Ca^{2+} potenciálok és így az abszensz rohamok kialakulását is (Snead, 1995). Tehát az uridin – a feltételezett talamikus excitátoros uridin receptorokon keresztül – az excitátoros tónus fokozásával csökkentheti az SWD számot. Az uridin receptorok talamikus jelenléte valószínűsíthető (Kimura és mtsai., 2001b), ami megerősíti az uridin receptorok szerepét az uridin abszensz epilepsziás rohamaktivitásra gyakorolt hatásában. Az i.p. uridin növelheti az UTP szintjét az agyban, ami módosíthatja a neuronális aktivitást (Brunschweiler és Muller, 2006). Következésképp elméletileg az uridin SWD számot csökkentő hatása az UTP-n és saját receptorain keresztül is megvalósulhat (Kovács és mtsai., 2013).

Jelenleg nincs elegendő ismeretünk azon mechanizmusok kapcsán, amelyek révén az uridin kifejti hosszútávú hatását az abszensz epilepsziás rohamaktivitásra (utókontroll napok). Mindamellet kimutatták, hogy az uridin (i) növeli a dendrittüskék sűrűségét, valamint a pre- és poszt-szinaptikus fehérjék mennyiségét (Sakamoto és mtsai., 2007; Wurtman és mtsai., 2009; Wurtman, 2014), továbbá (ii) fokozza az axonok növekedését patkány feokromocitóma (PC12) sejtekben (Pooler és mtsai., 2005). Ezek alapján feltételezhető, hogy az uridin hosszútávú, abszensz epilepsziás rohamaktivitást csökkentő hatása az uridin szinaptikus plaszticitásra gyakorolt hatásának (is) köszönhető (Wurtman, 2014).

Az inozin, a guanozin és az uridin hatása az alvás-ébrenléti ciklus egyes szakaszainak időtartamára

Igazolták, hogy az i.p. uridin átmenetileg – a kísérlet 0. és 60. perce között – növelte meg a felszínes lassú-hullámú alvás és a REM alvás arányát, de csak abban az esetben, ha az uridint röviddel a sötét időszak kezdete előtt injekciózták be (Honda és mtsai., 1985). Továbbá sem az inozin, sem a guanozin nem váltott ki nyugtató hatást és/vagy más olyan viselkedésbeli változást, például spontán mozgást, amely potenciálisan módosíthatta volna az SWD számot az alvás-ébrenléti ciklus szakaszai időtartamának befolyásolásán keresztül (Schmidt és mtsai., 2007; Ganzella és mtsai., 2011). Tehát az i.p. bevitt nem-adenozin nukleozidok alvás-ébrenléti ciklusra gyakorolt hatásával kapcsolatos fenti szakirodalmi adatok és saját eredményeink alapján (**10.A-F, 11.C és D ábra**) feltételezhetjük, hogy az i.p. inozin, guanozin és uridin által az SWD számban és időtartamban előidézett változások nem az alvás-ébrenléti mintázatra

gyakorolt hatásuk következménye (legalábbis WAG/Rij patkányok esetén). Ugyanakkor azt is kimutatták, hogy az adenzin szerepet játszik az alvás-ébrenléti ciklus szabályozásában: az adenzin alvást indukálhat elsősorban az A_{2A}R-okon és részben az A₁R-okon keresztül (Huang és mtsai., 2011). Az i.p. guanozin különböző dóziszai kísérleteink során történő alkalmazásának nem volt szignifikáns hatása az alvás-ébrenléti ciklus egyes szakaszainak időtartamára (**10.C és D, 11.C és D ábra**) így valószínűsíthető, hogy a guanozin hatására feltételezhetően megemelkedett adenzinszint nem volt elegendő az alvást, illetve ébrenléti szabályozó agyterületek (pl. *nucleus preopticus ventrolateralis*) aktivitásának megváltoztatásához (Huang és mtsai., 2011). Azonban a fentiek ellenére nem zárhatjuk ki teljesen annak a lehetőségét, hogy például a guanozin abszensz epilepsziás rohamaktivitást moduláló hatása – legalább részben – az adenzinerg rendszer által kiváltott, az alvás-ébrenléti ciklus egyes szakaszai időtartamában bekövetkező változásoknak köszönhetően valósult meg.

7.2. Harmadik kísérletcsoport

Bár a húgysav – mint természetes antioxidáns és gyökfogó (*scavenger*) molekula – neuroprotektív hatással rendelkezik (Pacher és mtsai., 2007), a húgysav megnövekedett szintje prooxidáns hatást válthat ki a proinflammatorikus molekulák szintézisének stimulációján keresztül (Glantzounis és mtsai., 2005). A proinflammatorikus citokin molekulák, például az IL-1 β , epilepsziás rohamokat idézhetnek elő, illetve súlyosbíthatják azokat (Vezzani és mtsai., 2011) például WAG/Rij patkányokban is (Kovács és mtsai., 2006, 2011c, 2014c; Russo és mtsai., 2014; Citraro és mtsai., 2015). Kimutatták, hogy a húgysavnak közvetlen proinflammatorikus hatása van (Kanellis és mtsai., 2003), így a húgysav szintjének megemelkedése, illetve kísérletes megemelése, inflammatorikus folyamatokat aktiválhat. Ennek következtében a húgysav több betegség, például az (abszensz) epilepszia kialakulásában, illetve modulálásában is szerepet játszhat (Lühdorf és mtsai., 1978; Stover és mtsai., 1997; Layton és mtsai., 1998; Oses és mtsai., 2007; Thyrión és mtsai., 2016). Ugyanis a húgysav kiváltotta inflammatorikus válaszok (Kanellis és mtsai., 2003; Glantzounis és mtsai., 2005), fokozhatják például a kaspáz-1 aktivitását, amely növeli többek között az IL-1 β szintjét és így a kortikális excitabilitást is az interleukin-1 receptor (IL-1R)/COX-2/PGE2 rendszeren keresztül (Vezzani és mtsai., 2011). Ezen hatások a serkentés és gátlás egyensúlyát a serkentés irányába tolhatják el a kortikális fókuszbán, amely hiperexcitabilitás növelheti az SWD számot WAG/Rij patkányokban (Coenen és Van Luijtelaar, 2003; Kovács és mtsai., 2006, 2011c, 2014c; Van Luijtelaar és mtsai., 2012). Az indometacin önmagában történő alkalmazása csökkentette az SWD számot (Kovács és mtsai., 2006, 2011c, 2014c; Rimoli és mtsai., 2009)

(**15.B ábra**), és az indometacin húgysavval kombinált alkalmazása megszüntette a húgysav által előidézett SWD szám növekedést (**14.A és 15.E ábra**). Mindezen eredmények megerősítik, hogy az inflammatorikus folyamatoknak szerepe lehet az abszensz epilepszia genézisében (Kovács és mtsai., 2006; Van Luijteleaar és mtsai., 2012; Russo és mtsai., 2013, 2014; Citraro és mtsai., 2015), illetve valószínűsítik azt is, hogy a húgysav abszensz epilepsziás rohamaktivitást súlyosbító hatását az IL-1R/COX-2/PGE2 rendszeren keresztül válthatta ki.

Az allopurinol – és annak metabolitja, az oxipurinol – egyes betegségekre jótékony hatást gyakorol, amely hatást valószínűleg, részben, a xantin-oxidáz gátlásán és ennek révén a xantin-oxidáz hatására képződő szabad gyökök mennyisége növekedésének csökkentésén keresztül fejt ki. Valamint a jótékony hatások az allopurinol által kiváltott közvetlen szabad gyök megkötéssel is összefüggésbe hozhatók (Moorhouse és mtsai., 1987; Kooij, 1994; Glantzounis és mtsai., 2005). Továbbá kimutatták azt is, hogy az allopurinol antiepileptikus hatása feltehetően a szuperoxid-dizmutáz (SOD) aktivitásában bekövetkező változásokkal (növekedéssel) is összefüggésben lehet (Murashima és mtsai., 1998). Ugyanakkor az allopurinol különböző központi idegrendszeri betegségekre, például az epilepszia betegségeire (Tada és mtsai., 1991; Brunstein és mtsai., 2005; Akhondzadeh és mtsai., 2006) kifejtett kedvező hatása kapcsolatban állhat a megnövekedett adenzinszinttel is, mivel az allopurinol alkalmazására bekövetkező xantin-oxidáz aktivitás gátlás (mint elsődleges hatás) csökkenti a purinok katabolizmusát (Schmidt és mtsai., 2009). Korábban kimutatták, hogy az i.p. alkalmazott allopurinol nemcsak az adenzin koncentrációját, hanem a guanozin és az inozin szintjét is megemeli, míg a húgysavszintet csökkenti egerek agy-gerincvelői folyadékában (Schmidt és mtsai., 2009). Következésképpen az allopurinol SWD számot növelő (**14.B ábra**) közvetett hatása akár az adenzin, a guanozin és az inozin szintjének modulációjával is összefüggésben állhat, lévén az inozin és a guanozin magasabb dózisa – illetve az általuk kifejtett hatások például az adenzinon és az A_{2A}R-okon keresztül – az első és második kísérletcsoportban megnövelték az SWD számot WAG/Rij patkányokban (**7.A és 11.B ábra**). Ugyanakkor az allopurinol a xantin-oxidáz gátlásával megnöveli a hipoxantin szintjét is (Day és mtsai., 2007; Schmidt és mtsai., 2009). A hipoxantin IMP-vé és ezt követően inozinná, guanozinná és adenzinná is metabolizálódhat (Day és mtsai., 2007; Kovács és mtsai., 2011a). Valamint maga a húgysav is csökkentheti a xantin-oxidáz aktivitását (Dixon és Thurlow, 1924; Barber és Siegel, 1982; Tan és mtsai., 1993), amely hatás – különösen akkor, ha a húgysavszint jelentősen megemelkedik –, az allopurinolhoz hasonlóan növelheti az inozin, a guanozin és az adenzin szintjét és ezért a húgysav A_{2A}R-okon keresztüli SWD számot fokozó hatása is elképzelhető. Következésképp valószínűsíthető, hogy az allopurinol és a húgysav részben

hasonló mechanizmusokon, például a purin nukleozidok szintjének megemelését át növelheti az SWD számot. E hipotézisünket megerősítik az allopurinol és a húgysav kombinált alkalmazása során kapott eredményeink (**15.C ábra**).

Igazolták, hogy az inozin szklerózis multiplexben kifejtett jótékony hatása, illetve terápiás hatékonysága és a megemelkedő húgysavszint – az inozin húgysavvá történő metabolizálódása révén – között szoros kapcsolat van (Spitsin és mtsai., 2010). Mindenesetre az inozin WAG/Rij patkányokban mutatott SWD számot növelő hatásával kapcsolatban (**7.A és 15.A ábra**) eredményeink alapján úgy tűnik, hogy nincs összefüggés az inozin húgysavvá történő metabolizálódása és az önmagában alkalmazott inozin által előidézett SWD szám növekedés között. Azaz az inozin annak húgysavvá történő metabolizálódásától függetlenül növelhette meg az SWD számot. Ugyanis a xantin-oxidáz allopurinollal történő blokkolása (Schmidt és mtsai., 2009) és ennek következményeként az inozin húgysavvá történő lebomlásának gátlása nem stabilizálta az SWD számot azon a szinten, amely az allopurinol önmagában történő alkalmazása után volt mérhető. Tehát ahogyan azt korábban, az első kísérletcsoport eredményei kapcsán feltételeztük, az inozin önmagában történő alkalmazásának SWD szám fokozó hatása (**7.A és 15.A ábra**) valószínűleg az $A_{2A}R$ -okon és/vagy a $GABA_A R$ -okon keresztül valósulhatott meg. Továbbá a HGPRT enzim az inozinból metabolizálódó hipoxantint IMP-vé alakíthatja át, és ennek következményeként csökkentheti az önmagában, i.p. alkalmazott inozin katabolizmusa miatt megemelkedett húgysavszintet (lévén a hipoxantin IMP-be történő mentése csökkenti a hipoxantinból származó xantin és húgysav szintjét is) (Kovács és mtsai., 2011a). Mindezen eredmények alapján feltételezhető, hogy az inozin általunk alkalmazott dózisa önmagában történő bevitelének hatására megnövekedett húgysavszintnek nincs (jelentős) szerepe az inozin abszensz epilepsziás rohamaktivitást súlyosbító hatásában.

Amellett, hogy a húgysav védő hatást fejthet ki számos neurológiai betegség, így például a Parkinson-kór és a szklerózis multiplex esetén, a megnövekedett szérumban húgysavszint (hiperurikémia) például húgyúti kövek, köszvény, magas vérnyomás, valamint szív- és érrendszeri betegségek kialakulását okozhatja (Kutzing és Firestein, 2008), valamint súlyosbíthatja az epilepsziás rohamokat is (Thyrion és mtsai., 2016). Továbbá a húgysavszint növelése, például a húgysav prekursor inozin alkalmazásával (Spitsin és mtsai., 2010), előidézheti vagy súlyosbíthatja az epilepsziás rohamokat (Thyrion és mtsai., 2016) (**14.A és 15.A ábra**). Az allopurinol, amelyet számos betegség, például epilepszia és köszvény kezelésében is használnak (Tada és mtsai., 1991; Zagnoni és mtsai., 1994; Pacher és mtsai., 2006; Togha és mtsai., 2007), nemcsak különböző mellékhatásokat – így szédülést, hasmenést,

fejfájást és hányingert – válthat ki (Zhang és mtsai., 2006), hanem eredményeink szerint akár súlyosbíthatja is az abszensz epilepsziás rohamokat (**14.B ábra**), és elméletileg módosíthatja más gyógyszerek, például antiepileptikumok hatását. Mindezek további nemkívánatos mellékhatások megjelenését és az alkalmazott terápia hatékonyságának csökkenését okozhatják. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy nemcsak az egyén élete során megnövekedett szérum húgysavszint, vagy az inozin alkalmazásának hatására megemelkedő húgysavszint, hanem a hiperurikémiában szenvedő betegek allopurinollal történő rutinszerű kezelése is veszélyeztetheti az egyúttal (abszensz) epilepsziában is szenvedő páciensek állapotát.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: Az epilepszia betegség kezelésére rendelkezésre álló szerek nem minden esetben kellően hatékonyak. Ennek következtében a páciensek körülbelül egyharmadának rohamai nem vagy nem kellő hatékonysággal csillapíthatók abszensz epilepsziás páciensek esetében sem. Valamint az egyes antiepileptikumok akár súlyos mellékhatásokat is okozhatnak. Mindezek mellett, bár az abszensz epilepsziás rohamok a páciensek nagy részében az életkor előrehaladtával mérséklődhetnek és akár el is tűnhetnek, másik részükben azonban súlyosabb rohamformák is megjelenhetnek. Mindezek önmagukban is rávilágítanak arra, hogy további antiepilepsziás eljárások, illetve szerek kifejlesztése, valamint az epilepszia betegség patomechanizmusának még alaposabb feltárása felettébb szükséges.

Célkitűzés, anyagok és módszerek: Az endogén, nem-adenozin nukleozid uridin, inozin és guanozin antiepilepsziás hatása különböző kísérleti modellek segítségével igazolásra került, így e nukleozidok alkalmazása elméletileg jótékony hatást fejthet ki abszensz epilepsziás rohamokkal szemben is. Azonban a nem-adenozin nukleozidok, illetve a purin nukleozid metabolit húgysav – amely utóbbi az epilepsziás rohamokat fokozhatja – abszensz epilepsziás aktivitásra kifejtett hatása korábban nem képezte kiterjedt vizsgálatok tárgyát. Ezért a fentiek feltárásának megkezdése érdekében, a három csoportra tagolt kísérleteink során az abszensz epilepszia egyik jól ismert modellállatába – azaz WAG/Rij hím patkányokba – EEG elektródákat ültetettünk be. Az EEG regisztrátumok segítségével az első és második állatcsoportban az önállóan alkalmazott inozin, guanozin és uridin több i.p. dózisának az SWD-k számára és időtartamára kifejtett hatását vizsgáltuk meg. Ugyanezen kísérletcsoportokban a fenti három nukleozid más szerekkel együtt történő kombinált bevitelének SWD-kre gyakorolt

hatását is megvizsgáltuk. Mivel az inozin hatását elméletileg húgysavvá történő metabolizmusán keresztül is kifejezheti, a harmadik kísérletsorozatban megvizsgáltuk a húgysav, illetve a xantin-oxidáz gátló – és így a húgysav szintjének csökkentésére képes – allopurinol SWD-kre gyakorolt hatását is. Mindhárom kísérletsorozatban a különböző szerekekkel történő kombinált kezelések segítségével a vizsgált nem-adenozin nukleozidok és a húgysav abszensz epilepsziás aktivitásra gyakorolt hatása vélhető mechanizmusainak legalább részbeni felderítését kívántuk megkezdeni.

Eredmények: Az első kísérletcsoportban kimutattuk, hogy az i.p. alkalmazott uridin (500 és 1000 mg/kg) és guanozin (20 és 50 mg/kg) is dózisfüggő módon, szignifikánsan csökkentette, míg az inozin (500 és 1000 mg/kg) fokozta az SWD-k számát és összesített időtartamát. Az önmagában i.p. alkalmazott muszcimol (1 mg/kg és 3 mg/kg) szignifikánsan növelte, míg a bikukullin (2 mg/kg és 4 mg/kg) és a teofillin (5 mg/kg és 10 mg/kg) szignifikánsan csökkentette az SWD számot. Az MK-801 két dózisének (i.p. 0,0625 mg/kg és 0,1250 mg/kg) önmagában történő alkalmazása dózisfüggő módon és szignifikánsan csökkentette az SWD számot. A nukleozidok (inozin, guanozin, uridin) más szerekekkel (muscimol, bikukullin, teofillin, MK-801) történő kombinált alkalmazása szignifikáns növekedést (muscimol + inozin, bikukullin + inozin, teofillin + inozin, muscimol + uridin) vagy csökkenést (guanozin + MK-801, teofillin + guanozin, teofillin + uridin, bikukullin + uridin) idézett elő az SWD számban, a kontroll SWD számmal összehasonlítva. Ugyanakkor a muszcimol inozinnal történő kombinált alkalmazása megemelte az SWD-k számát az önállóan alkalmazott inozin hatásához képest. Ehhez hasonló SWD szám fokozódást tapasztaltunk a muszcimol és az uridin kombinált alkalmazását követően az uridin önálló beviteléhez képest.

A második kísérletcsoportban kimutattuk, hogy a guanozin magasabb dózisa (i.p. 100 mg/kg), az alacsonyabb guanozin dózissal ellentétben megnövelte az SWD számot. A teofillin (i.p. 5 mg/kg), az indometacin (i.p. 10 mg/kg), és az SCH 58261 (i.p. 1 mg/kg) önmagában alkalmazva szignifikánsan csökkentette az SWD számot a kontroll értékekkel összehasonlítva. A különböző szerek kombinált alkalmazása szignifikánsan csökkentette az SWD számot (i.p. 5 mg/kg teofillin + 50 mg/kg guanozin: a kontrollhoz képest; i.p. 5 mg/kg teofillin + 100 mg/kg guanozin: a guanozin önmagában történő beviteléhez képest; i.p. 1 mg/kg SCH 58261 + 100 mg/kg guanozin és i.p. 10 mg/kg indometacin + 100 mg/kg guanozin: a kontrollhoz és a guanozin önmagában történő beviteléhez képest).

A harmadik kísérletsorozatban igazoltuk, hogy az i.p. bevitt húgysav (100 mg/kg és 200 mg/kg) és allopurinol (50 mg/kg és 100 mg/kg) szignifikánsan és dózisfüggő módon növeli meg az SWD számot. Az allopurinol (i.p. 50 mg/kg) és a húgysav (i.p. 100 mg/kg) kombinált

alkalmazása szignifikánsan növelte az SWD számot a kontroll értékekkel és az allopurinol önmagában történő alkalmazásának hatásával összehasonlítva. Az allopurinol (i.p. 50 mg/kg) és az inozin (i.p. 500 mg/kg) kombinált alkalmazása szignifikánsan növelte meg az SWD számot a kontroll értékekkel, valamint az allopurinol és az inozin önmagában történő bevitelének hatásával összehasonlítva is. Az indometacin (i.p. 10 mg/kg) és a húgysav (i.p. 100 mg/kg) kombinált alkalmazása szignifikánsan csökkentette az SWD számot a húgysav önmagában történő alkalmazásának hatásával összehasonlítva. Ugyanakkor az inozin és a húgysav együttes bevitele a kontrollhoz és az önállóan alkalmazott inozin és húgysav hatásához képest is SWD szám növekedést váltott ki.

Következtetések: Az irodalmi adatok, valamint a kombinált i.p. anyagbevitelék eredményei alapján feltételezhetjük, hogy az SWD számra és időtartamra kifejtett hatás (i) az inozin esetében főként az $A_{2A}R$ -ok és/vagy a $GABA_A R$ -ok stimulációján, (ii) a guanozinnál feltehetően saját receptorán és/vagy az A_1R -okon (alacsonyabb guanozin dózisok), valamint a magasabb guanozin dózis esetén az $A_{2A}R$ -okon, (iii) az uridin tekintetében pedig szintén annak saját receptorán és az A_1R -okon keresztül valósulhatott meg. Ugyanakkor a húgysav valószínűleg az $IL-1R/COX-2/PGE_2$ rendszeren, illetve az $A_{2A}R$ -okon keresztül fejthette ki SWD számot növelő hatását. Eredményeink egyben arra is utalnak, hogy a vizsgált nem-adenozin nukleozidok közül az uridin alkalmazása ígéretes lehet az abszensz epilepszia (kiegészítő) kezelésében. A guanozin SWD-kre kifejtett hatása kapcsán további vizsgálatokra van szükség annak eldöntésére, hogy e nem-adenozin nukleozid legalábbis elméletileg felhasználható-e az abszensz epilepszia kezelésére. Kísérleteink arra is rávilágítanak, hogy a purin nukleozidok metabolizmusának a fokozott guanozin- és/vagy inozin-, adenzin-, illetve húgysavszintek felé történő elmozdítása, illetve az allopurinol terápiás alkalmazása az abszensz epilepsziában szenvedő páciensek esetében elméletileg fokozhatja az abszensz epilepsziás aktivitást. Ugyanakkor eredményeinket modellállatokon – WAG/Rij patkányokon – kaptuk, amely eredményekből származó következtetéseknek a humán abszensz epilepszia betegségre történő vonatkoztatása (transzlálhatósága) egyelőre természetesen kétséges.

Kitekintés: A fentiek kapcsán (i) a nem-adenozin nukleozidok szintjének modulálásával, valamint ennek az SWD-kre kifejtett hatásával kapcsolatos eredményeink más modelleken való megerősítésére, (ii) az alkalmazott kezeléseink hatására feltételezhetően bekövetkező agyi nukleozidszintek megváltozásának igazolására, (iii) az egyes nukleozidok és metabolitjaik pontos hatásmechanizmusának, valamint (iv) antiepileptikumként történő alkalmazhatóságának vizsgálatára további kísérletekre van szükség. Így, például, a hatásmechanizmus felderítése a nem-adenozin nukleozidok és az adenzin receptor, illetve

GABA_AR inhibitorok lokális alkalmazásával, valamint a kiváltott jelátviteli folyamatokban bekövetkező változások vizsgálatával elengedhetetlen.

9. SUMMARY

Introduction: The drugs currently available for the treatment of epilepsy are not sufficiently effective in all cases. As a result, the seizures of approximately one-third of the patients can not be alleviated, or the epileptic activity can attenuate with only insufficient effectiveness, also in the case of patients with absence epilepsy. Furthermore, some antiepileptic drugs can also cause serious side effects. Although the absence epileptic seizures may decrease or even disappear with age in the majority of patients, more severe forms of seizures may also develop in others. The above-mentioned facts show that the development of additional antiepileptic treatment options and drugs, as well as more thorough understanding of the pathomechanism of epilepsy disease would be essential.

Aims of the studies, materials and methods: The antiepileptic effects of endogenous non-adenosine nucleoside uridine, inosine and guanosine has been confirmed in various experimental models, therefore the use of these nucleosides can theoretically have beneficial effect against absence epileptic seizures as well. However, the effects of non-adenosine nucleosides and uric acid – which is a purine nucleoside metabolite and can increase epileptic seizures – on absence epileptic activity have not been previously investigated extensively. Therefore, in order to begin the exploration of these research directions, during our experiments divided into three groups, we implanted EEG electrodes in WAG/Rij male rats, which rat strain is one of the well-known and valid animal models of absence epilepsy. In the first and second experimental groups we examined the effects of different doses of i.p. administered inosine, guanosine and uridine, applied alone, on the number and duration of SWDs with electroencephalograms. In these two experimental groups, we also examined the effects of combined application of the above-mentioned three nucleosides with other agents on SWDs. Since inosine can theoretically exert its effect through its metabolism to uric acid, in the third experimental group we examined the effects of uric acid, as well as xanthine oxidase inhibitor allopurinol – which can reduce the level of uric acid – on SWDs. In these three experimental groups, we aimed to begin at least a partial investigation of the possible mechanisms underlying the effects of the examined non-adenosine nucleosides and uric acid on absence epileptic activity, with combined treatments of different agents.

Results: In the first experimental group we showed that i.p. application of uridine (500 and 1000 mg/kg) and guanosine (20 and 50 mg/kg) significantly and dose-dependently reduced, while inosine (500 and 1000 mg/kg) increased the number and total duration of SWDs. Muscimol administered alone (i.p. 1 mg/kg and 3 mg/kg) significantly increased, while bicuculline (2 mg/kg and 4 mg/kg), and theophylline (5 mg/kg and 10 mg/kg) significantly decreased SWD number. Administration of two doses of MK-801 (i.p. 0.0625 mg/kg and 0.1250 mg/kg) alone reduced SWD number dose-dependently and significantly. Combined use of nucleosides (inosine, guanosine, uridine) with other agents (muscimol, bicuculline, theophylline, MK-801) resulted in a significant increase (muscimol + inosine, bicuculline + inosine, theophylline + inosine, muscimol + uridine) or decrease (guanosine + MK-801, theophylline + guanosine, theophylline + uridine, bicuculline + uridine) in SWD number compared to the control SWD numbers. However, combined application of muscimol with inosine increased the number of SWDs compared to the effect of inosine applied alone. Similarly, we experienced an increase in the number of SWDs after the combined use of muscimol and uridine compared to the effect of uridine alone.

In the second experimental group we showed that higher dose of guanosine (i.p. 100 mg/kg) increased SWD number, in contrast to the effects of the lower doses of guanosine. Theophylline (i.p. 5 mg/kg), indomethacin (i.p. 10 mg/kg), and SCH 58261 (i.p. 1 mg/kg) administered alone, significantly reduced SWD number compared to control values. The combined use of different drugs significantly reduced SWD number (i.p. 5 mg/kg theophylline + 50 mg/kg guanosine: compared to control values; i.p. 5 mg/kg theophylline + 100 mg/kg guanosine: compared to the effect of guanosine administered alone; i.p. 1 mg/kg SCH 58261 + 100 mg/kg guanosine, and i.p. 10 mg/kg indomethacin + 100 mg/kg guanosine: compared to control values and the effect of guanosine administered alone).

In the third experimental group we verified that i.p. administered uric acid (100 mg/kg and 200 mg/kg), as well as allopurinol (50 mg/kg and 100 mg/kg) alone significantly and dose-dependently increased SWD number. Combined use of allopurinol (i.p. 50 mg/kg) and uric acid (i.p. 100 mg/kg) significantly increased SWD number compared to control values and the effect of allopurinol alone. Combined administration of allopurinol (i.p. 50 mg/kg) and inosine (i.p. 500 mg/kg) significantly increased SWD number compared to control values and the effect of allopurinol and inosine alone too. Combined use of indomethacin (i.p. 10 mg/kg) and uric acid (i.p. 100 mg/kg) significantly reduced SWD number compared to the effect of uric acid alone. However, administration of inosine with uric acid caused an increase in the number of SWDs compared to the control values and to the effect of inosine and uric acid alone.

Conclusions: Based on the literature data and the results of i.p. administration of drugs (alone and in combination) we can assume that the effects on SWD number and duration (i) may occur mainly through the stimulation of A_{2A} Rs and/or $GABA_A$ Rs in the case of inosine, furthermore, (ii) in the case of guanosine – after the administration of lower doses of guanosine – these effects may occur possibly via its own guanosine receptors and/or A_1 Rs, whereas in the case of higher doses of guanosine, the modulation of SWD number and duration may develop due to the stimulation of A_{2A} Rs, (iii) and regarding uridine, it can exert its effects through its own uridine receptors as well as A_1 Rs. However, uric acid may exert its SWD number increasing effect via interleukin-1 receptor (IL-1R)/COX-2/prostaglandin E2 (PGE2) system, as well as through A_{2A} Rs. Our results also suggest that among the investigated non-adenosine nucleosides, uridine could be a promising (additional) option in the treatment of absence epilepsy. Regarding the effect of guanosine on SWDs, further studies are needed to determine whether this non-adenosine nucleoside can at least theoretically be used to treat absence epilepsy. Our experiments also show that the shift of purine nucleoside metabolism, which results in elevated guanosine and/or inosine, adenosine, as well as uric acid level, may increase absence epileptic activity. Furthermore, the therapeutic use of allopurinol in patients with absence epilepsy can also theoretically aggravate absence epileptic activity. However, we received our results from experiments which were carried out on an animal model of absence epilepsy – WAG/Rij rats –, therefore the application (translatability) of the conclusions derived from these results are currently doubtful in connection with human absence epilepsy disease.

Outlook: Regarding the above-mentioned results, it would be important (i) to investigate and strengthen our results in connection with the modulation of the levels of non-adenosine nucleosides and their effects on SWDs on other animal models, (ii) to confirm the assumed changes in the nucleoside levels in the brain occurred as a result of our treatments, (iii) to clarify the exact mechanisms of action of nucleosides and their metabolites, as well as (iv) to investigate in further experiments whether they can be used as antiepileptic drugs. Thus, for example, it would be important to reveal the mechanisms of action by local application of non-adenosine nucleosides, adenosine receptor and $GABA_A$ R inhibitors, and by investigation of changes in the induced signal transduction mechanisms.

10. IRODALOMJEGYZÉK

- Adén, U.; O'Connor, W.T.; Berman, R.F. Changes in purine levels and adenosine receptors in kindled seizures in the rat. *Neuroreport*, 2004, 15, 1585-1589. doi: 10.1097/01.wnr.0000133227.94662.c9.
- Akhondzadeh, S.; Milajerdi, M.R.; Amini, H.; Tehrani-Doost, M. Allopurinol as an adjunct to lithium and haloperidol for treatment of patients with acute mania: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord.*, 2006, 8, 485-489. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00363.x.
- Allsop, J.; Watts, R.W.E. Purine de novo synthesis in liver and developing rat brain, and the effect of some inhibitors of purine nucleotide interconversion. *Enzyme*, 1983, 30, 172-180. doi: 10.1159/000469571.
- Al-Otaibi, A.; AlAyed, A.; Al Madhi, A.; Saeed, L.; Ng G.B.; Freeze H.H.; Almannai, M. Uridine monophosphate (UMP)-responsive developmental and epileptic encephalopathy: A case report of two siblings and a review of literature. *Mol. Genet. Metab. Rep.*, 2021, 30:100835. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100835
- Álvarez-Lario, B.; Macarrón-Vicente, J. Uric acid and evolution. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49, 2010-2015. doi: 10.1093/rheumatology/keq204.
- Álvarez-Lario, B.; Macarrón-Vicente, J. Is there anything good in uric acid? *QJM.*, 2011, 104, 1015-1024. doi: 10.1093/qjmed/hcr159.
- Alves, M.; Beamer, E.; Engel, T. The Metabotropic Purinergic P2Y Receptor Family as Novel Drug Target in Epilepsy, *Front. Pharmacol.*, 2018, 9:193. doi: 10.3389/fphar.2018.00193.
- Asano, T.; Spector, S. Identification of inosine and hypoxanthine as endogenous ligands for the brain benzodiazepine-binding sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1979, 76, 977-981. doi: 10.1073/pnas.76.2.977.
- Ates, N.; Sahin, D.; Ilbay, G. Theophylline, a methylxanthine derivative, suppresses absence epileptic seizures in WAG/Rij rats. *Epilepsy Behav.*, 2004, 5, 645-648. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.06.001
- Avanzini, G.; Franceschetti, S. Cellular biology of epileptogenesis. *Lancet Neurol.*, 2003, 2, 33-42. doi: 10.1073/pnas.76.2.977
- Avoli, M. A brief history on the oscillating roles of thalamus and cortex in absence seizures. *Epilepsia*, 2012, 53, 779-789. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03421.x.
- Avoli, M.; Louvel, J.; Pumain, R.; Köhling, R. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Prog. Neurobiol.*, 2005, 77, 166-200. doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.09.006.
- Badawy, R.A.; Harvey, A.S.; Macdonell, R.A. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy - part 1. *J. Clin. Neurosci.*, 2009a, 16, 355-365. doi: 10.1016/j.jocn.2008.08.026.
- Badawy, R.A.; Harvey, A.S.; Macdonell, R.A. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy - part 2. *J. Clin. Neurosci.*, 2009b, 16, 485-500. doi: 10.1016/j.jocn.2008.10.001.
- Balestri, F.; Barsotti, C.; Lutzemberger, L.; Camici, M.; Ipata, P.L. Key role of uridine kinase and uridine phosphorylase in the homeostatic regulation of purine and pyrimidine salvage in brain. *Neurochem. Int.*, 2007, 51, 517-523. doi: 10.1016/j.neuint.2007.06.007.
- Bancaud, J. Mechanisms of Cortical Discharges in 'Generalized' Epilepsies in Man. In: Petsche, H.; Brazier, M.A.B. (eds) *Synchronization of EEG Activity in Epilepsies*. 1972, 368-381. Springer, Vienna. doi: 10.1007/978-3-7091-8306-9_23.

- Barber, M.J.; Siegel, L.M. Oxidation-reduction potentials of molybdenum, flavin, and iron-sulfur centers in milk xanthine oxidase: variation with pH. *Biochemistry*, 1982, 21, 1638-1647. doi: 10.1021/bi00536a026.
- Bazyan, A.S.; van Luijtelaar, G. Neurochemical and behavioral features in genetic absence epilepsy and in acutely induced absence seizures. *ISRN Neurol.*, 2013, 2013:875834. doi: 10.1155/2013/875834.
- Beamer, E.; Göllöncsér, F.; Horváth, G.; Bekő, K.; Otrókocsi, L.; Koványi, B.; Sperlágh, B. Purinergic mechanisms in neuroinflammation: an update from molecules to behavior. *Neuropharmacology*, 2016, 104, 94-104. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.09.019.
- Beamer, E.; Kuchukulla, M.; Boison, D.; Engel, T. ATP and adenosine - Two players in the control of seizures and epilepsy development. *Prog. Neurobiol.*, 2021, 204:102105. doi: 10.1016/j.pneurobio.2021.102105.
- Berman, R.F.; Fredholm, B.B.; Aden, U.; O'Connor, W.T. Evidence for increased dorsal hippocampal adenosine release and metabolism during pharmacologically induced seizures in rats. *Brain Res.*, 2000, 872, 44-53. doi: 10.1016/s0006-8993(00)02441-0.
- Betz, A.L. Identification of hypoxanthine transport and xanthine oxidase activity in brain capillaries. *J. Neurochem.*, 1985, 44, 574-579. doi: 10.1111/j.1471-4159.1985.tb05451.x.
- Bezerra, M.M.; Brain, S.D.; Girão, V.C.; Greenacre, S.; Keeble, J.; Rocha, F.A. Neutrophils-derived peroxynitrite contributes to acute hyperalgesia and cell influx in zymosan arthritis. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 2007, 374, 265-273. doi: 10.1007/s00210-006-0123-9.
- Blumenfeld, H. From molecules to networks: cortical/subcortical interactions in the pathophysiology of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44, 7-15. doi: 10.1046/j.1528-1157.44.s.2.2.x.
- Blumenfeld, H. Cellular and Network Mechanisms of Spike-Wave Seizures. *Epilepsia*, 2005, 46, 21-33. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00311.x.
- Boison, D. Adenosine as a neuromodulator in neurological diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2008, 8, 2-7. doi: 10.1016/j.coph.2007.09.002.
- Boison, D. Adenosine augmentation therapies (AATs) for epilepsy: prospect of cell and gene therapies. *Epilepsy Res.*, 2009a, 85, 131-141. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2009.03.019.
- Boison, D. Engineered adenosine-releasing cells for epilepsy therapy: human mesenchymal stem cells and human embryonic stem cells. *Neurotherapeutics*, 2009b, 6, 278-283. doi: 10.1016/j.nurt.2008.12.001.
- Boison, D.; Aronica, E. Comorbidities in neurology: Is adenosine the common link? 2015, *Neuropharmacology*, 97, 18-34. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.04.031.
- Brosh, S.; Sperling, O.; Bromberg, Y.; Sidi, Y. Developmental changes in the activity of enzymes of purine metabolism in rat neuronal cells in culture and in whole brain. *J. Neurochem.*, 1990, 54, 1776-1781. doi: 10.1111/j.1471-4159.1990.tb01233.x.
- Brosh, S.; Sperling, O.; Dantziger, E.; Sidi, Y. Metabolism of guanine and guanine nucleotides in primary rat neuronal cultures. *J. Neurochem.*, 1992, 58, 1485-1490. doi: 10.1111/j.1471-4159.1992.tb11368.x.
- Brosh, S.; Zoref-Shani, E.; Danziger, E.; Bromberg, Y.; Sperling, O.; Sidi, Y. Adenine nucleotide metabolism in primary rat neuronal cultures. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 1996, 28, 319-328. doi: 10.1016/1357-2725(95)00134-4.
- Brunner, B.; Ari, C.; D'Agostino, D.P.; Kovács, Z. Adenosine Receptors Modulate the Exogenous Ketogenic Supplement-Evoked Alleviating Effect on Lipopolysaccharide-Generated Increase in Absence Epileptic Activity in WAG/Rij Rats. *Nutrients*, 2021a, 13:4082. doi: 10.3390/nu13114082.

- Brunner, B.; Rauch, E.; Ari, C.; D'Agostino, D.P.; Kovács, Z. Enhancement of Ketone Supplements-Evoked Effect on Absence Epileptic Activity by Co-Administration of Uridine in Wistar Albino Glaxo Rijswijk Rats. *Nutrients*, 2021b, 13:234. doi: 10.3390/nu13010234.
- Brunschweiler, A.; Muller, C.E. P2 receptors activated by uracil nucleotides-an update. *Curr. Med. Chem.*, 2006, 13, 289-312. doi: 10.2174/092986706775476052.
- Brunstein, M.G.; Ghisolfi, E.S.; Ramos, F.L.; Lara, D.R. A clinical trial of adjuvant allopurinol therapy for moderately refractory schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry.*, 2005, 66, 213-219. doi: 10.4088/jcp.v66n0209.
- Burnstock, G. Historical review: ATP as a neurotransmitter. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2006, 27, 166-176. doi: 10.1016/j.tips.2006.01.005.
- Burnstock, G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol. Rev.*, 2007, 87, 659-797. doi: 10.1152/physrev.00043.2006.
- Burr, W.; Korner, E.; Stefan, H. Circadian Distribution of Generalized Spike-Wave Activity in Relation to Sleep. *Epilepsy Res.*, 1991, 2, 121-35.
- Buzsáki, G. The thalamic clock: emergent network properties. *Neuroscience*, 1991, 41, 351-364. doi: 10.1016/0306-4522(91)90332-i.
- Callenbach, P.M.; Bouma, P.A.; Geerts, A.T.; Arts, W.F.; Stroink, H.; Peeters, E.A.; van Donselaar, C.A.; Peters, A.C.; Brouwer, O.F. Long-term outcome of childhood absence epilepsy: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsy Res.*, 2009, 83, 249-256. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2008.11.011.
- Camici, M.; Micheli, V.; Ipata, P.L.; Tozzi, M.G. Pediatric neurological syndromes and inborn errors of purine metabolism. *Neurochem. Int.*, 2010, 56, 367-378. doi: 10.1016/j.neuint.2009.12.003.
- Cansev, M.; Marzloff, G.; Sakamoto, T.; Ulus, I.H.; Wurtman, R.J. Giving uridine and/or docosahexaenoic acid orally to rat dams during gestation and nursing increases synaptic elements in brains of weanling pups. *Dev. Neurosci.*, 2009, 31, 181-192. doi: 10.1159/000193394.
- Caplan, R.; Siddarth, P.; Stahl, L.; Lanphier, E.; Vona, P.; Gurbani, S.; Koh, S.; Sankar, R.; Shields, W.D. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*, 2008, 49, 1838-1846. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01680.x.
- Cappiello, M.; Mascia, L.; Scolozzi, C.; Giorgelli, F.; Ipata, P. L. In vitro assessment of salvage pathways for pyrimidine bases in rat liver and brain. *Biochim. Biophys. Acta*, 1998, 1425, 273-281. doi: 10.1016/s0304-4165(98)00071-3.
- Chen, J.F.; Sonsalla, P.K.; Pedata, F.; Melani, A.; Domenici, M.R.; Popoli, P.; Geiger, J.; Lopes, L.V.; de Mendonca, A. Adenosine A2A receptors and brain injury: Broad spectrum of neuroprotection, multifaceted actions and “fine tuning” modulation. *Prog. Neurobiol.*, 2007, 83, 310-331. doi: 10.1016/j.pneurobio.2007.09.002.
- Ciccarelli, R.; Di Iorio, P.; D'Alimonte, I.; Giuliani, P.; Florio, T.; Caciagli, F.; Middlemiss, P.J.; Rathbone, M.P. Cultured astrocyte proliferation induced by extracellular guanosine involves endogenous adenosine and is raised by the co-presence of microglia. *Glia*, 2000, 29, 202-211. doi: 10.1002/(SICI)1098-1136(20000201)29:33.0.CO;2-C
- Ciruela, F.; Casadó, V.; Rodrigues, R.J.; Luján, R.; Burgueño, J.; Canals, M.; Borycz, J.; Rebola, N.; Goldberg, S.R.; Mallol, J.; Cortés, A.; Canela, E.I.; López-Giménez, J.F.; Milligan, G.; Lluís, C.; Cunha, R.A.; Ferré, S.; Franco, R. Presynaptic control of striatal glutamatergic neurotransmission by adenosine A1-A2A receptor heteromers. *J. Neurosci.*, 2006, 26, 2080-2087. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3574-05.2006.

- Citraro, R.; Leo, A.; Marra, R.; De Sarro, G.; Russo, E. Antiepileptogenic effects of the selective COX-2 inhibitor etoricoxib, on the development of spontaneous absence seizures in WAG/Rij rats. *Brain Res. Bull.*, 2015, 113, 1-7. doi: 10.1016/j.brainresbull.2015.02.004.
- Coenen, A.M.; Blezer, E.H.; Van Luijtelaar, E.L. Effects of the GABA-uptake inhibitor tiagabine on electroencephalogram, spike-wave discharges and behaviour of rats. *Epilepsy Res.*, 1995, 21, 89-94. doi: 10.1016/0920-1211(95)00015-3.
- Coenen, A.M.; Drinkenburg, W.H.; Inoue, M.; van Luijtelaar, E.L. Genetic models of absence epilepsy, with emphasis on the WAG/Rij strain of rats. *Epilepsy Res.*, 1992, 12, 75-86. doi: 10.1016/0920-1211(92)90029-s.
- Coenen, A.M.; Drinkenburg, W.H.; Peeters, B.W.; Vossen, J.M.; Van Luijtelaar, E.L. Absence epilepsy and the level of vigilance in rats of the WAG/Rij strain. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1991, 15, 259-263. doi: 10.1016/s0149-7634(05)80005-3.
- Coenen, A.M.; Van Luijtelaar, E.L. Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav. Genet.*, 2003, 33, 635-655. doi: 10.1023/a:1026179013847.
- Connolly, G.P.; Duley, J.A. Uridine and its nucleotides: biological actions, therapeutic potentials. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1999, 20, 218-225. doi: 10.1023/a:1026179013847.
- Cope, D.W.; Di Giovanni, G.; Fyson, S.J.; Orbán, G.; Errington, A.C.; Lorincz, M.L.; Gould, T.M.; Carter, D.A.; Crunelli, V. Enhanced tonic GABA inhibition in typical absence epilepsy. *Nat. Med.*, 2009, 15, 1392-1398. doi: 10.1038/nm.2058.
- Crunelli, V.; Leresche, N. Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev. Neurosci.*, 2002, 3, 371-382. doi: 10.1038/nrn811.
- Crunelli, V.; Leresche, N.; Cope, D.W. GABA-A receptor function in typical absence seizures. In: Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet] (Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., eds), 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2012, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98213/>.
- Crunelli, V.; Lőrincz, M.L.; McCafferty, C.; Lambert R.C.; Leresche, N.; Di Giovanni, G.; David, F. Clinical and experimental insight into pathophysiology, comorbidity and therapy of absence seizures. *Brain*, 2020, 143, 2341-2368. doi: 10.1093/brain/awaa072.
- Csóka, B.; Himer, L.; Selmeczy, Z.; Vizi, E.S.; Pacher, P.; Ledent, C.; Deitch, E.A.; Spolarics, Z.; Németh, Z.H.; Haskó, G. Adenosine A2A receptor activation inhibits T helper 1 and T helper 2 cell development and effector function. *FASEB J.*, 2008, 22, 3491-3499. doi: 10.1096/fj.08-107458.
- Cunha, R.A. Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors. *Neurochem. Int.*, 2001, 38, 107-125. doi: 10.1016/s0197-0186(00)00034-6.
- Cunha, R.A. Neuroprotection by adenosine in the brain: From A(1) receptor activation to A (2A) receptor blockade. *Purinergic Signal.*, 2005, 1, 111-134. doi: 10.1007/s11302-005-0649-1.
- Cunha, R.A.; Ferré, S.; Vaugeois, J.M.; Chen, J.F. Potential therapeutic interest of adenosine A2A receptors in psychiatric disorders. *Curr. Pharm. Des.*, 2008, 14, 1512-1524. doi: 10.2174/138161208784480090
- D'Alimonte, I.; D'Auro, M.; Citraro, R.; Biagioni, F.; Jiang, S.; Nargi, E.; Buccella, S.; Di Iorio, P.; Giuliani, P.; Ballerini, P.; Caciagli, F.; Russo, E.; De Sarro, G.; Ciccarelli, R. Altered distribution and function of A2A adenosine receptors in the brain of WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy, before and after appearance of the disease. *Eur. J. Neurosci.*, 2009, 30, 1023-1035. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06897.x.

- Danober, L.; Deransart, C.; Depaulis, A.; Vergnes, M.; Marescaux, C. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Prog. Neurobiol.*, 1998, 55, 27-57. doi: 10.1016/s0301-0082(97)00091-9.
- Day, R.O.; Graham, G.G.; Hicks, M.; McLachlan, A.J.; Stocker, S.L.; Williams, K.M. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin. Pharmacokinet.*, 2007, 46, 623-644. doi: 10.2165/00003088-200746080-00001.
- De Biasi, S.; Frassoni, C.; Spreafico, R. The intrinsic organization of the ventroposterolateral nucleus and related reticular thalamic nucleus of the rat: a double-labeling ultrastructural investigation with gamma-aminobutyric acid immunogold staining and lectin-conjugated horseradish peroxidase. *Somatosens. Res.*, 1988, 5, 187-203. doi: 10.3109/07367228809144626.
- De Curtis, M.; Spreafico, R.; Avanzini, G. Excitatory amino acids mediate responses elicited in vitro by stimulation of cortical afferents to reticularis thalami neurons of the rat. *Neuroscience*, 1989, 33, 275-283. doi: 10.1016/0306-4522(89)90207-8.
- De Oliveira, D.L.; Horn, J.F.; Rodrigues, J.M.; Frizzo, M.E.; Moriguchi, E.; Souza, D.O.; Wofchuk, S. Quinolinic acid promotes seizures and decreases glutamate uptake in young rats: reversal by orally administered guanosine. *Brain Res.*, 2004, 1018, 48-54. doi: 10.1016/j.brainres.2004.05.033.
- Depaulis, A.; Van Luijtelaar, G. Genetic models of absence epilepsy in the rat. In: *Models of seizures and epilepsy*; Pitkänen, A.; Schwartzkroin, P.A.; Moshé, S.L., Eds. Academic Press, San Diego, California, USA. 2006, 1st ed., pp 233-248.
- Di Iorio, P.; Ballerini, P.; Traversa, U.; Nicoletti, F.; D'Alimonte, I.; Kleywegt, S.; Werstiuk, E.S.; Rathbone, M.P.; Caciagli, F.; Ciccarelli, R. The antiapoptotic effect of guanosine is mediated by the activation of the PI 3-kinase/AKT/PKB pathway in cultured rat astrocytes. *Glia*, 2004, 46, 356-368. doi: 10.1002/glia.20002.
- Dixon, M.; Thurlow, S. Studies on xanthine oxidase: the dynamics of the oxidase system. *Biochem. J.*, 1924, 18, 976-988. doi: 10.1042/bj0180976.
- Dobolyi, A.; Reichart, A.; Szikra, T.; Nyitrai, G.; Kékesi, K.A.; Juhász, G. Sustained depolarisation induces changes in the extracellular concentrations of purine and pyrimidine nucleosides in the rat thalamus. *Neurochem. Int.*, 2000, 37, 71-79. doi: 10.1016/s0197-0186(99)00162-x.
- Dobolyi, Á.; Szikra, T.; Kékesi, A.K.; Kovacs, Z.; Juhász, G. Uridine is released by depolarization and inhibits unit activity in the rat hippocampus. *Neuroreport*, 1999, 10, 3049-3053. doi: 10.1097/00001756-199909290-00032.
- Drinkenburg, W.H.; Coenen, A.M.; Vossen, J.M.; Van Luijtelaar, E.L. Spike-wave discharges and sleep-wake states in rats with absence epilepsy. *Epilepsy Res.*, 1991, 9, 218-224. doi: 10.1016/0920-1211(91)90055-k.
- Drinkenburg, W.H.; van Luijtelaar, E.L.; van Schaijk, W.J.; Coenen, A.M. Aberrant Transients in the EEG of Epileptic Rats: A Spectral Analytical Approach. *Physiol. Behav.*, 1993, 54, 779-783. doi: 10.1016/0031-9384(93)90092-t.
- Dunwiddie, T.V.; Masino, S.A. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2001, 24, 31-55. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.31.
- Effendi, W.I.; Nagano, T.; Kobayashi, K.; Nishimura, Y. Focusing on adenosine receptors as a potential targeted therapy in human diseases. *Cells*, 2020, 9, 785. doi: 10.3390/cells9030785.
- Engel, J. Jr., Pitkänen, A. Biomarkers for epileptogenesis and its treatment. *Neuropharmacology*. 2020, 1:167:107735. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107735

- Etherington, L.A.; Frenguelli, B.G. Endogenous adenosine modulates epileptiform activity in rat hippocampus in a receptor subtypedependent manner. *Eur. J. Neurosci.*, 2004, 19, 2539-2550. doi: 10.1111/j.0953-816X.2004.03355.x.
- Ferre, S.; Ciruela, F.; Borycz, J.; Solinas, M.; Quarta, D.; Antoniou, K.; Quiroz, C.; Justinova, Z.; Lluís, C.; Franco, R.; Goldberg, S.R. Adenosine A1-A2A receptor heteromers: new targets for caffeine in the brain. *Front. Biosci.*, 2008, 13:2391-9. doi: 10.2741/2852.
- Festing, M.F.; Bender, K. Genetic Relationships between Inbred Strains of Rats: An Analysis Based on Genetic Markers at 28 Biochemical Loci. *Genet Res.*, 1984, 44, 271-281. doi: 10.1017/s0016672300026513.
- Fiebich, B.L.; Biber, K.; Lieb, K.; van Calker, D.; Berger, M.; Bauer, J.; Gebicke-Haerter, P.J. Cyclooxygenase-2 expression in rat microglia is induced by adenosine A2a-receptors. *Glia*, 1996, 18, 152-160. doi: 10.1002/(SICI)1098-1136(199610)18:2<152::AID-GLIA7>3.0.CO;2-2
- Fields, R.D.; Burnstock, G. Purinergic signalling in neuron-glia interactions. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2006, 7, 423-436. doi: 10.1038/nrn1928.
- Filakovszky, J.; Kántor, S.; Halász, P.; Bagdy, G. 8-OH-DPAT and MK-801 affect epileptic activity independently of vigilance. *Neurochem. Int.* 2001, 38, 551-556. doi: 10.1016/s0197-0186(00)00120-0.
- Fredholm, B.B.; Irenius, E.; Kull, B.; Schulte, G. Comparison of the potency of adenosine as an agonist at human adenosine receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Biochem. Pharmacol.*, 2001, 61, 443-448. doi: 10.1016/s0006-2952(00)00570-0.
- Frizzo, M.E.; Antunes Soares, F.A.; Dall'Onder, L.P.; Lara, D.R.; Swanson, R.A.; Souza, D.O. Extracellular conversion of guaninebased purines to guanosine specifically enhances astrocyte glutamate uptake. *Brain Res.*, 2003, 972, 84-89. doi: 10.1016/s0006-8993(03)02506-x.
- Ganzella, M.; Faraco, R.B.; Almeida, R.F.; Fernandes, V.F.; Souza, D.O. Intracerebroventricular administration of inosine is anticonvulsant against quinolinic acid-induced seizures in mice: an effect independent of benzodiazepine and adenosine receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2011, 100, 271-274. doi: 10.1016/j.pbb.2011.09.001.
- Garcia-Gil, M.; Camici, M.; Allegrini, S.; Pesi, R.; Tozzi, M.G. Metabolic aspects of adenosine functions in the brain. *Front. Pharmacol.*, 2021, 12:672182. doi: 10.3389/fphar.2021.672182.
- Giblin, K.A.; Blumenfeld, H. Is epilepsy a preventable disorder? New evidence from animal models. *Neuroscientist*, 2010, 16, 253-275. doi: 10.1177/1073858409354385.
- Glantzounis, G.K.; Tsimoyiannis, E.C.; Kappas, A.M.; Galaris, D.A. Uric acid and oxidative stress. *Curr. Pharm. Des.*, 2005, 11, 4145-4151. doi: 10.2174/138161205774913255.
- Gloor, P. Generalized cortico-reticular epilepsies. Some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave discharge. *Epilepsia*, 1968, 9, 249-263. doi: 10.1111/j.1528-1157.1968.tb04624.x.
- Griffith, G.A.; Jarvis, S.M. Nucleoside and nucleobase transport systems of mammalian cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 1996, 1286, 153-181. doi: 10.1016/s0304-4157(96)00008-1.
- Grundman, M.; Capparelli, E.; Kim, H.T.; Morris, J.C.; Farlow, M.; Rubin, E.H.; Heidebrink, J.; Hake, A.; Ho, G.; Schultz, A.N.; Schafer, K.; Houston, W.; Thomas, R.; Thal, L.J. A multicenter, randomized, placebo controlled, multiple-dose, safety and pharmacokinetic study of AIT-082 (Neotrofin) in mild Alzheimer's disease patients. *Life Sci.*, 2003, 73, 539-553. doi: 10.1016/s0024-3205(03)00320-5.

- Guarneri, P.; Guarneri, R.; La Bella, V.; Piccoli, F. Interaction between uridine and GABA-mediated inhibitory transmission: studies in vivo and in vitro. *Epilepsia*, 1985, 26, 666-671. doi: 10.1111/j.1528-1157.1985.tb05709.x.
- Guo, M.; Li, T. Adenosine dysfunction in epilepsy and associated comorbidities. *Curr. Drug. Targets*, 2022, 23, 344-357. doi: 10.2174/1389450122666210928145258.
- Hack, S.P.; Christie, M.J. Adaptations in adenosine signaling in drug dependence: therapeutic implications. *Crit. Rev. Neurobiol.*, 2003, 15, 235-374. doi: 10.1615/critrevneurobiol.v15.i34.30.
- Haskó, G.; Pacher, P.; Vizi, E.S.; Illes, P. Adenosine receptor signaling in the brain immune system. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2005, 26, 511-516. doi: 10.1016/j.tips.2005.08.004.
- Haskó, G.; Sitkovsky, M.V.; Szabó, Cs. Immunomodulatory and neuroprotective effects of inosine. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2004, 25, 152-157. doi: 10.1016/j.tips.2004.01.006.
- Héja, L. Astrocytic target mechanisms in epilepsy. *Curr. Med. Chem.*, 2014, 21, 755-763. doi: 10.2174/0929867320666131119160445.
- Holmes, M.D.; Brown, M.; Tucker, D.M. Are "generalized" seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence. *Epilepsia*, 2004, 45, 1568-1579. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.23204.x.
- Honda, K.; Okano, Y.; Komoda, Y.; Inoué, S. Sleep-promoting effects of intraperitoneally administered uridine in unrestrained rats. *Neurosci. Lett.*, 1985, 62, 137-141. doi: 10.1016/0304-3940(85)90297-6.
- Howard, P.; Twycross, R.; Shuster, J.; Mihalyo, M.; Rémi, J.; Wilcock, A. Anti-epileptic drugs. *J. Pain Symptom Manage.*, 2011, 42, 788-804. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.10.007.
- Huang, Z.L.; Urade, Y.; Hayaishi, O. The role of adenosine in the regulation of sleep. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2011, 11, 1047-1057. doi: 10.2174/156802611795347654.
- Ilbay, G.; Sahin, D.; Karson, A.; Ates, N. Effects of adenosine administration on spike-wave discharge frequency in genetically epileptic rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2001, 28, 643-646. doi: 10.1046/j.1440-1681.2001.03499.x.
- Ipata, P.L. Origin, utilization, and recycling of nucleosides in the central nervous system. *Adv. Physiol. Educ.*, 2011, 35, 342-346. doi: 10.1152/advan.00068.2011.
- Ipata, P.L.; Camici, M.; Micheli, V.; Tozzi, M.G. Metabolic network of nucleosides in the brain. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2011, 11, 909-922. doi: 10.2174/156802611795347555.
- Janes, K.; Symons-Liguori, A.M.; Jacobson, K.A.; Salvemini, D. Identification of A3 adenosine receptor agonists as novel non-narcotic analgesics. *Br. J. Pharmacol.*, 2016, 173, 1253-1267. doi: 10.1111/bph.13446.
- Johansson, B.; Fredholm, B.B. Further characterization of the binding of the adenosine receptor agonist [3H]CGS 21680 to rat brain using autoradiography. *Neuropharmacology*, 1995, 34, 393-403. doi: 10.1016/0028-3908(95)00009-u.
- Jouvenceau, A.; Eunson, L.H.; Spauschus, A.; Ramesh, V.; Zuberi, S.M.; Kullmann, D.M.; Hanna, M.G. Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel. *Lancet*, 2001, 358, 801-807. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05971-2.
- Kambli, L.; Bhatt, L.K.; Oza, M.; Prabhavalkar, K. Novel therapeutic targets for epilepsy intervention. *Seizure*, 2017, 51, 27-34. doi: 10.1016/j.seizure.2017.07.014
- Kanellis, J.; Watanabe, S.; Li, J.H.; Kang, D.H.; Li, P.; Nakagawa, T.; Wamsley, A.; Sheikh-Hamad, D.; Lan, H.Y.; Feng, L.; Johnson, R.J. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*, 2003, 41, 1287-1293. doi: 10.1161/01.HYP.0000072820.07472.3B.

- Kanemitsu, H.; Tamura, A.; Kirino, T.; Karasawa, S.; Sano, K.; Iwamoto, T.; Yosiura, M.; Iriyama, K. Xanthine and uric acid levels in rat brain following focal ischemia. *J. Neurochem.*, 1988, 51, 1882-1885. doi: 10.1111/j.1471-4159.1988.tb01172.x.
- Karpova, A.V.; Bikbaev, A.F.; Coenen, A.M.; van Luijckelaar, G. Morphometric Golgi study of cortical locations in WAG/Rij rats: the cortical focus theory. *Neurosci. Res.*, 2005, 51, 119-128. doi: 10.1016/j.neures.2004.10.004.
- Katyayan, A.; Diaz-Medina, G. Epilepsy: epileptic syndromes and treatment. *Neurol. Clin.*, 2021, 39, 779-795. doi: 10.1016/j.ncl.2021.04.002.
- Kimura, T.; Ho, I.K.; Yamamoto, I. Uridine receptor: discovery and its involvement in sleep mechanism. *Sleep*, 2001a, 24, 251-260. doi: 10.1093/sleep/24.3.251.
- Kimura, T.; Miki, M.; Ikeda, M.; Yonemoto, S.; Watanabe, K.; Kondo, S.; Ho, I.K.; Yamamoto, I. Possible existence of a novel receptor for uridine analogues in the central nervous system using two isomers, N3-(S)-(+)- and N3-(R)-(-)-alpha-hydroxy-beta-phenethyluridines. *Biol. Pharm. Bull.*, 2001b, 24, 729-731. doi: 10.1248/bpb.24.729.
- King, A.E.; Ackley, M.A.; Cass, C.E.; Young, J.D.; Baldwin, S.A. Nucleoside transporters: from scavengers to novel therapeutic targets. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2006, 27, 416-425. doi: 10.1016/j.tips.2006.06.004.
- Klein, J.P.; Khera, D.S.; Nersesyan, H.; Kimchi, E.Y.; Waxman, S.G.; Blumenfeld, H. Dysregulation of sodium channel expression in cortical neurons in a rodent model of absence epilepsy. *Brain Res.*, 2004, 1000, 102-109. doi: 10.1016/j.brainres.2003.11.051.
- Kooij, A. A re-evaluation of the tissue distribution and physiology of xanthine oxidoreductase. *Histochem. J.*, 1994, 26, 889-915. doi: 10.1007/BF02388567
- Kostopoulos, G.; Gloor, P.; Pellegrini, A.; Gotman, J. A study of the transition from spindles to spike and wave discharge in feline generalized penicillin epilepsy: microphysiological features. *Exp. Neurol.*, 1981, 73, 55-77. doi: 10.1016/0014-4886(81)90045-5.
- Kovács, I.; Lasztóczy, B.; Szárics, É.; Héja, L.; Sági, G.; Kardos, J. Characterisation of an uridine-specific binding site in rat cerebrocortical homogenates. *Neurochem. Int.*, 2003, 43, 101-112. doi: 10.1016/s0197-0186(03)00007-x.
- Kovács, Z.; Czurkó, A.; Kékesi, K.A.; Juhász, G. The effect of intraperitoneally administered dimethyl sulfoxide on absence-like epileptic activity of freely moving WAG/RIJ rats. *J. Neurosci. Methods*, 2011b, 197, 133-136. doi: 10.1016/j.jneumeth.2011.02.005.
- Kovács, Z.; Czurkó, A.; Kékesi, K.A.; Juhász, G. Intracerebroventricularly administered lipopolysaccharide enhances spike-wave discharges in freely moving WAG/Rij rats. *Brain Res. Bull.* 2011c, 85, 410-416. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.05.003
- Kovács, Z.; D'Agostino, D.P.; Dobolyi, A.; Ari, C. Adenosine A1 Receptor Antagonism Abolished the Anti-seizure Effects of Exogenous Ketone Supplementation in Wistar Albino Glaxo Rijswijk Rats. *Front. Mol. Neurosci.*, 2017b, 10:235. doi: 10.3389/fnmol.2017.00235.
- Kovács, Z.; Dobolyi, Á.; Juhász, G.; Kékesi, A.K. Nucleoside map of the human central nervous system. *Neurochem. Res.*, 2010a, 35, 452-464. doi: 10.1007/s11064-009-0080-z.
- Kovács, Z.; Dobolyi, A.; Juhász, G.; Kékesi, K.A. Lipopolysaccharide induced increase in seizure activity in two animal models of absence epilepsy WAG/Rij and GAERS rats and Long Evans rats. *Brain Res Bull.*, 2014c, 104, 7-18. doi: 10.1016/j.brainresbull.2014.03.003.
- Kovács, Z.; Juhász, G.; Dobolyi, Á.; Bobest, M.; Papp, V.; Takáts, L.; Kékesi, K.A. Gender- and age-dependent changes in nucleoside levels in the cerebral cortex and white

- matter of the human brain. *Brain Res. Bull.*, 2010b, 81, 579-584. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.10.010
- Kovács, Z.; Juhász, G.; Palkovits, M.; Dobolyi, A.; Kékesi, K.A. Area, age and gender dependence of the nucleoside system in the brain: a review of current literature. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2011a, 11, 1012-1033. doi: 10.2174/156802611795347636.
 - Kovács, Z.; Kardos, J.; Kékesi, K.A.; Juhász, G.; Lakatos, R.; Héja, L. Effects of Nucleosides on Glia - Neuron Interactions Open up New Vistas in the Development of More Effective Antiepileptic Drugs. *Curr. Med. Chem.*, 2015a, 22, 1500-1514. doi: 10.2174/0929867322666150212153210.
 - Kovács, Z.; Kékesi, A.K.; Juhász, G.; Dobolyi, A. The antiepileptic potential of nucleosides. *Curr. Med. Chem.*, 2014a, 21, 788-821. doi: 10.2174/1381612819666131119154505.
 - Kovács, Z.; Kékesi, K.A.; Dobolyi, Á.; Lakatos, R.; Juhász, G. Absence epileptic activity changing effects of non-adenosine nucleoside inosine, guanosine and uridine in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rats. *Neuroscience*, 2015b, 300, 593-608. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.054.
 - Kovács, Z.; Kékesi, K.A.; Juhász, G.; Dobolyi, Á. Modulatory effects of inosine, guanosine and uridine on lipopolysaccharide-evoked increase in spike-wave discharge activity in Wistar Albino Glaxo/Rijswijk rats. *Brain Res. Bull.*, 2015c, 118, 46-57. doi: 10.1016/j.brainresbull.2015.09.003.
 - Kovács, Z.; Kékesi, K.A.; Juhász, G.; Barna, J.; Héja, L.; Lakatos, R.; Dobolyi, Á. Non-adenosine Nucleoside Inosine, Guanosine and Uridine as Promising Antiepileptic Drugs: a Summary of Current Literature. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2014b, 14, 1033-1042. doi: 10.2174/1389557514666141107120226.
 - Kovács, Z.; Kékesi, K.A.; Szilágyi, N.; Ábrahám, I.; Székács, D.; Király, N.; Papp, E.; Császár, I.; Szegő, É.; Barabás, K.; Péterfy, H.; Erdei, A.; Bártfai, T.; Juhász, G. Facilitation of spike-wave discharge activity by lipopolysaccharides in Wistar Albino Glaxo/Rijswijk rats. *Neuroscience*, 2006, 140, 731-742. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.02.023.
 - Kovács, Z.; Lakatos, R.K.; Barna, J.; Dobolyi, Á. Absence epileptic activity in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rat mothers. *Brain Res.*, 2017a, 1657, 368-376. doi: 10.1016/j.brainres.2017.01.005
 - Kovács, Z.; Dobolyi, A. Anatomical distribution of nucleoside system in the human brain and implications for therapy. In: *Adenosine: a key link between metabolism and brain activity*; Masino, S.A.; Boison, D., Eds.; Springer Science, Business Media: New York, 2013; 621-656.
 - Kovács, Z.; Slézia, A.; Bali, Z.K.; Kovács, P.; Dobolyi, A.; Szikra, T.; Hernádi, I.; Juhász, G. Uridine modulates neuronal activity and inhibits spike-wave discharges of absence epileptic Long Evans and Wistar Albino Glaxo/Rijswijk rats. *Brain Res. Bull.*, 2013, 97, 16-23. doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.05.009.
 - Kristof, Z.; Baranyi, M; Tod, P.; Mut-Arbona, P.; Demeter, K.; Bitter, I.; Sperlagh, B. Elevated serum purine levels in schizophrenia: a reverse translational study to identify novel inflammatory biomarkers. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2022, 25, 645-659. doi: 10.1093/ijnp/pyac026.
 - Kutzing, M.K.; Firestein, B.L. Altered uric acid levels and disease states. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2008, 324, 1-7. doi: 10.1124/jpet.107.129031.
 - Lakatos, R.K.; Dobolyi, Á.; Kovács, Z. Uric acid and allopurinol aggravate absence epileptic activity in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rats. *Brain Res.*, 2018, 1686, 1-9. doi: 10.1016/j.brainres.2018.02.012.

- Lakatos, R.K.; Dobolyi, Á.; Todorov, M.I.; Kékesi, K.A.; Juhász, G.; Aleksza, M.; Kovács, Z. Guanosine may increase absence epileptic activity by means of A2A adenosine receptors in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rats. *Brain Res. Bull.*, 2016, 124, 172-181. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.05.001
- Layton, M.E.; Samson, F.E.; Pazdernik, T.L. Kainic acid causes redox changes in cerebral cortex extracellular fluid: NMDA receptor activity increases ascorbic acid whereas seizure activity increases uric acid. *Neuropharmacology*, 1998, 37, 149-157. doi: 10.1016/s0028-3908(98)00002-1.
- Lazarini-Lopes, W.; Campos-Rodriguez, C.; Palmer, D.; N'Gouemo, P.; Garcia-Cairasco, N.; Forcelli, P.A. Absence epilepsy in male and female WAG/Rij rats: A longitudinal EEG analysis of seizure expression. *Epilepsy Res.*, 2021, 176:106693. doi: 10.1016/j.eplesyres.2021.106693.
- Lewin, E.; Bleck, V. Electroshock raises pentylenetetrazol threshold: possible role of inosine. *Life Sci.*, 1983, 32, 433-436. doi: 10.1016/0024-3205(83)90135-2.
- Lewin, E.; Bleck, V. Effect of inosine on seizures induced with pentylenetetrazole, bicuculline, or picrotoxin. *Epilepsia*, 1985, 26, 258-261. doi: 10.1111/j.1528-1157.1985.tb05415.x.
- LeWitt, P.A.; Guttman, M.; Tetrud, J.W.; Tuite, P.J.; Mori, A.; Chaikin, P.; Sussman, N.M. 6002-US-005 Study Group. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). *Ann. Neurol.*, 2008, 63, 295-302. doi: 10.1002/ana.21315.
- Lin, J.J.; Mula, M.; Hermann, B.P. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet*, 2012, 380, 1180-1192. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61455-X.
- Linden, J.; Rosin, D.L. Purinergic systems. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*; Siegel, G.; Albers, R.W.; Brady, S.; Price, D. Eds.; Elsevier, Academic Press Inc., New York, USA, 2006; 7th ed.; pp. 303-316. eBook ISBN: 9780080472072
- Lindquist, B.E.; Timbie, C.; Voskobiynyk, Y.; Paz, J.T. Thalamocortical circuits in generalized epilepsy: Pathophysiologic mechanisms and therapeutic targets. *Neurobiol Dis.*, 2023, 181:106094. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106094.
- Linker, R.A.; Kieseier, B.C.; Gold, R. Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2008, 29, 558-565. doi: 10.1016/j.tips.2008.07.012.
- Liu, Z.; Vergnes, M.; Depaulis, A.; Marescaux, C. Involvement of intrathalamic GABAB neurotransmission in the control of absence seizures in the rat. *Neuroscience*. 1992, 48, 87–93. doi: 10.1016/0306-4522(92)90340-8.
- Löscher, W.; Luna-Tortós, C.; Römermann, K.; Fedrowitz, M. Do ATP-binding cassette transporters cause pharmacoresistance in epilepsy? Problems and approaches in determining which antiepileptic drugs are affected. *Curr. Pharm. Des.*, 2011, 17, 2808-2828. doi: 10.2174/138161211797440212.
- Luthin, D.R.; Linden, J. Comparison of A4 and A2A binding sites in striatum and COS cells transfected with adenosine A2A receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 272, 511-518.
- Lühendorf, K.; Petersson, H.; Pedersen, K. Grand mal-provoked hyperuricemia. *Acta Neurol. Scand.*, 1978, 58, 280-287. doi: 10.1111/j.1600-0404.1978.tb02888.x.
- Lüttjohann, A.; Zhang, S.; de Peijper, R.; van Luijtelaa, G. Electrical stimulation of the epileptic focus in absence epileptic WAG/Rij rats: assessment of local and network excitability. *Neuroscience*, 2011, 188, 125-134. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.04.038.

- Manning, J.P.; Richards, D.A.; Bowery, N.G. Pharmacology of absence epilepsy. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2003, 24, 542-549. doi: 10.1016/j.tips.2003.08.006.
- Mao, H.; Chen Y.; Ge, Q.; Ye, L.; Cheng, H. Short- and Long-Term Response of Vagus Nerve Stimulation Therapy in Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuromodulation*, 2022, 25, 327-342. doi: 10.1111/ner.13509
- Marangos, P.J.; Martino, A.M.; Paul, S.M.; Skolnick, P. The benzodiazepines and inosine antagonize caffeine-induced seizures. *Psychopharmacology (Berl.)*, 1981, 72, 269-273. doi: 10.1007/BF00431829.
- Marescaux, C.; Vergnes, M.; Depaulis, A. Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg--a review. *J. Neural. Transm. Suppl.*, 1992, 35, 37-69. doi: 10.1007/978-3-7091-9206-1_4.
- Margineanu, D.G. Systems biology impact on antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res.*, 2012, 98, 104-115. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2011.10.006.
- Marro, P.J.; Mishra, O.P.; Delivoria-Papadopoulos, M. Effect of allopurinol on brain adenosine levels during hypoxia in newborn piglets. *Brain Res.*, 2006, 1073-1074, 444-450. doi: 10.1016/j.brainres.2005.11.061.
- Masino, S.A.; Geiger, J.D. Are purines mediators of the anticonvulsant/neuroprotective effects of ketogenic diets? *Trends Neurosci.*, 2008, 31, 273-278. doi: 10.1016/j.tins.2008.02.009.
- Matricardi, S.; Verrotti, A.; Chiarelli, F.; Cerminara, C.; Curatolo, P. Current Advances in Childhood Absence Epilepsy. *Pediatr. Neurol.*, 2014, 50, 205-212. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.009.
- McCormick, D.A.; Pape, H.C. Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurones. *J. Physiol.*, 1990, 431, 291-318. doi: 10.1113/jphysiol.1990.sp018331.
- McKernan, R.M.; Whiting, P.J. Which GABA_A-receptor subtypes really occur in the brain? *Trends Neurosci.*, 1996, 19, 139-143. doi: 10.1016/s0166-2236(96)80023-3.
- Meencke, H.J. The density of dystopic neurons in the white matter of the gyrus frontalis inferior in epilepsies. *J. Neurol.*, 1983, 230, 171-181. doi: 10.1007/BF00313628.
- Meencke, H.J. Pathology of childhood epilepsies. *Cleve. Clin. J. Med.*, 1989, 56, 111-120. doi: 10.3949/ccjm.56.s1.111.
- Meeren, H.K.; Pijn, J.P.; Van Luijtelaar, E.L.; Coenen, A.M.; Lopes da Silva, F.H. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J. Neurosci.*, 2002, 22, 1480-1495. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-04-01480.2002.
- Meeren, H.; van Luijtelaar, G.; Lopes da Silva, F.; Coenen, A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch. Neurol.*, 2005, 62, 371-376. doi: 10.1001/archneur.62.3.371.
- Melani, A.; Pugliese, A.M.; Pedata, F. Adenosine receptors in cerebral ischemia. *Int. Rev. Neurobiol.*, 2014, 119, 309-348. doi: 10.1016/B978-0-12-801022-8.00013-1.
- Merighi, S.; Mirandola, P.; Varani, K.; Gessi, S.; Leung, E.; Baraldi, P.G.; Tabrizi, M.A.; Borea, P.A. A glance at adenosine receptors: novel target for antitumor therapy. *Pharmacol. Ther.*, 2003, 100, 31-48. doi: 10.1016/s0163-7258(03)00084-6.
- Merighi, S.; Borea, P.A.; Gessi, S. Adenosine receptors and diabetes: Focus on the A(2B) adenosine receptor subtype. *Pharmacol. Res.*, 2015, 99, 229-236. doi: 10.1016/j.phrs.2015.06.015
- Micheli, V.; Camici, M.; Tozzi, M.G.; Ipata, P.L.; Sestini, S.; Bertelli, M.; Pompucci, G. Neurological disorders of purine and pyrimidine metabolism. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2011, 11, 923-947. doi: 10.2174/156802611795347645.

- Moghaddam, B.; Adams, B.W. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science*, 1998, 281, 1349-1352. doi: 10.1126/science.281.5381.1349.
- Moorhouse, P.C.; Grootveld, M.; Halliwell, B.; Quinlan, J.G.; Gutteridge, J.M. Allopurinol and oxypurinol are hydroxyl radical scavengers. *FEBS Lett.*, 1987, 213, 23-28. doi: 10.1016/0014-5793(87)81458-8.
- Morrell, M.J. *Epilepsia*. OrvosTudomány, 1997, 11, 1-18.
- Murashima, Y.L.; Kasamo, K.; Suzuki, J. Antiepileptic effects of allopurinol on EL mice are associated with changes in SOD isoenzyme activities. *Epilepsy Res.*, 1998, 32, 254-265. doi: 10.1016/s0920-1211(98)00056-4
- Nascimento, F.P.; Macedo-Júnior, S.J.; Lapa-Costa, F.R.; Cezar-Dos-Santos, F.; Santos, A.R.S. Inosine as a tool to understand and treat central nervous system disorders: A neglected actor? *Front. Neurosci.*, 2021, 24:15:703783. doi: 10.3389/fnins.2021.703783.
- Nehlig, A. Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: What should I tell my patients? *Pract. Neurol.*, 2016, 16, 89-95. doi: 10.1136/practneurol-2015-001162.
- Noji, T.; Karasawa, A.; Kusaka, H. Adenosine uptake inhibitors. *Eur. J. Pharmacol.*, 2004, 495, 1-16. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.05.003.
- Oses, J.P.; Leke, R.; Portela, L.V.; Lara, D.R.; Schmidt, A.P.; Casali, E.A.; Wofchuk, S.; Souza, D.O.; Sarkis, J.J. Biochemical brain markers and purinergic parameters in rat CSF after seizure induced by pentylenetetrazol. *Brain Res. Bull.*, 2004, 64, 237-242. doi: 10.1016/j.brainresbull.2004.07.006.
- Oses, J.P.; Viola, G.G.; de Paula Cognato, G.; Júnior, V.H.; Hansel, G.; Böhmer, A.E.; Leke, R.; Bruno, A.N.; Bonan, C.D.; Bogo, M.R.; Portela, L.V.; Souza, D.O.; Sarkis, J.J. Pentylenetetrazol kindling alters adenine and guanine nucleotide catabolism in rat hippocampal slices and cerebrospinal fluid. *Epilepsy Res.*, 2007, 75, 104-111. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2007.04.006.
- Pacher, P.; Beckman, J.S.; Liaudet, L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.*, 2007, 87, 315-424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006.
- Pacher, P.; Nivorozhkin, A.; Szabó, C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol. Rev.*, 2006, 58, 87-114. doi: 10.1124/pr.58.1.6.
- Paxinos, G.; Watson, C. *The rat brain stereotaxic coordinates*; 1998. Academic Press, Orlando, USA; ISBN-13: 978-0125476171
- Peeters, B.W.; Kerbusch, J.M.; van Luijckelaar, E.L.; Vossen, J.M.; Coenen, A.M. Genetics of absence epilepsy in rats. *Behav Genet.*, 1990, 20, 453-460. doi: 10.1007/BF01065569.
- Peeters, B.W.; van Rijn, C.M.; Vossen, J.M.; Coenen, A.M. Effects of GABA-ergic agents on spontaneous non-convulsive epilepsy, EEG and behaviour, in the WAG/RIJ inbred strain of rats. *Life Sci.*, 1989, 45, 1171-1176. doi: 10.1016/0024-3205(89)90505-5.
- Penfield, W.G.; Jasper, H.H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little Brown and Co., Boston. 1954.
- Perucca, P.; Gilliam, F.G. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.*, 2012, 11, 792-802. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70153-9.
- Piccoli, F.; Camarda, R.; Bonavita, V. The brain nucleotide pattern of the rat after injection of uracil, uridine and uridine phosphate. *Acta Neurol. (Napoli)*, 1971, 26, 109-117.
- Pinault, D.; Vergnes, M.; Marescaux, C. Medium-voltage 5-9-Hz oscillations give rise to spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy: in vivo dual extracellular recording of thalamic relay and reticular neurons. *Neuroscience*, 2001, 105, 181-201. doi: 10.1016/s0306-4522(01)00182-8.

- Pinault, D. The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 2004, 46, 1-31. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.04.008.
- Pisu, M.G.; Mostallino, M.C.; Dore, R.; Mura, M.L.; Maciocco, E.; Russo, E.; De Sarro, G.; Serra, M. Neuroactive steroids and GABAA receptor plasticity in the brain of the WAG/Rij rat, a model of absence epilepsy. *J. Neurochem.*, 2008, 106, 2502-2514. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05538.x
- Pitkänen, A.; Lukasiuk, K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2009, 14, 16-25. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.09.023.
- Pitkänen, A.; Lukasiuk, K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol.*, 2011, 10, 173-186. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70310-0.
- Pitkänen, A.; Lukasiuk, K.; Dudek, F.E.; Staley K.J. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2015, 5:a022822. doi: 10.1101/cshperspect.a022822.
- Podgorska, M.; Kocbuch, K.; Pawelczyk, T. Recent advances in studies on biochemical and structural properties of equilibrative and concentrative nucleoside transporters. *Acta Biochim. Pol.*, 2005, 52, 749-758. doi: 10.18388/abp.2005_3386
- Polack, P.O.; Guillemain, I.; Hu, E.; Deransart, C.; Depaulis, A.; Charpier, S. Deep layer somatosensory cortical neurons initiate spike-and-wave discharges in a genetic model of absence seizures. *J. Neurosci.*, 2007, 27, 6590-6599. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0753-07.2007.
- Pooler, A.M.; Guez, D.H.; Benedictus, R.; Wurtman, R.J. Uridine enhances neurite outgrowth in nerve growth factor-differentiated pheochromocytoma cells. *Neuroscience*, 2005, 134, 207-214. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.03.050.
- Porkka-Heiskanen, T.; Alanko, L.; Kalinchuk, A.; Stenberg, D. Adenosine and sleep. *Sleep Med. Rev.*, 2002, 6, 321-332. doi: 10.1053/smr.2001.0201. doi: 10.1053/smr.2001.0201.
- Rathbone, M.P.; Middlemiss, P.J.; DeLuca, B.; Jovetich, M. Extracellular guanosine increases astrocyte cAMP: inhibition by adenosine A2 antagonists. *Neuroreport*, 1991, 2, 661-664. doi: 10.1097/00001756-199111000-00007.
- Rebola, N.; Simões, A.P.; Canas, P.M.; Tomé, A.R.; Andrade, G.M.; Barry, C.E.; Agostinho, P.M.; Lynch, M.A.; Cunha, R.A. Adenosine A2A receptors control neuroinflammation and consequent hippocampal neuronal dysfunction. *J. Neurochem.*, 2011, 117, 100-111. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07178.x.
- Redzic, Z.B.; Segal, M.B.; Gasic, J.M.; Markovic, I.D.; Vojvodic, V.P.; Isakovic, A.; Thomas, S.A.; Rakic, L.M. The characteristics of nucleobase transport and metabolism by the perfused sheep choroid plexus. *Brain Res.*, 2001, 888, 66-74. doi: 10.1016/s0006-8993(00)03006-7.
- Redzic, Z.B.; Gasic, J.M.; Segal, M.B.; Markovic, I.D.; Isakovic, A.J.; Rakic, M.L.; Thomas, S.A.; Rakic, L.M. The kinetics of hypoxanthine transport across the perfused choroid plexus of the sheep. *Brain Res.*, 2002, 925, 169-175. doi: 10.1016/s0006-8993(01)03272-3.
- Ribeiro, J.A.; Sebastiao, A.M.; de Mendonca, A. Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications. *Prog. Neurobiol.*, 2002, 68, 377-392. doi: 10.1016/s0301-0082(02)00155-7.
- Richardson, U.I.; Watkins, C.J.; Pierre, C.; Ulus, I.H.; Wurtman, R.J. Stimulation of CDP-choline synthesis by uridine or cytidine in PC12 rat pheochromocytoma cells. *Brain Res.*, 2003, 971, 161-167. doi: 10.1016/s0006-8993(03)02333-3.
- Rimoli, M.G.; Russo, E.; Cataldi, M.; Citraro, R.; Ambrosino, P.; Melisi, D.; Curcio, A.; De Lucia, S.; Patrignani, P.; De Sarro, G. Abignente, E. T-type channel blocking properties and antiabsence activity of two imidazo[1,2-b]pyridazine derivatives structurally related to

- indomethacin. *Neuropharmacology*, 2009, 56, 637-646. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.11.003.
- Rinaldi, V.E.; Di Cara, G.; Mencaroni, E.; Verrotti, A. Therapeutic options for childhood absence epilepsy. *Pediatr. Rep.*, 2021, 13, 658-667. doi: 10.3390/pediatric13040078.
 - Roberts, C.A. Anticonvulsant effects of uridine: comparative analysis of metrazol and penicillin induced foci. *Brain Res.*, 1973, 55, 291-308. doi: 10.1016/0006-8993(73)90296-5.
 - Ross, F.M.; Brodie, M.J.; Stone, T.W. Modulation by adenine nucleotides of epileptiform activity in the CA3 region of rat hippocampal slices. *Br. J. Pharmacol.*, 1998, 123, 71-80. doi: 10.1038/sj.bjp.0701586.
 - Rotondo, E.; Riva, A.; Graziosi, A.; Pellegrino, N.; Di Battista, C.; Di Stefano, V.; Striano, P. Non-pharmacological treatments for pediatric refractory epilepsies. *Expert Rev. Neurother.*, 2022, 22, 337-349. doi: 10.1080/14737175.2022.2057847.
 - Russo, E.; Andreozzi, F.; Iuliano, R.; Dattilo, V.; Procopio, T.; Fiume, G.; Mimmi, S.; Perrotti, N.; Citraro, R.; Sesti, G.; Constanti, A.; De Sarro, G. Early molecular and behavioral response to lipopolysaccharide in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy and depressive-like behavior, involves interplay between AMPK, AKT/mTOR pathways and neuroinflammatory cytokine release. *Brain Behav. Immun.*, 2014, 42, 157-168. doi: 10.1016/j.bbi.2014.06.016.
 - Russo, E.; Citraro, R. Pharmacology of epileptogenesis and related comorbidities in the WAG/Rij rat model of genetic absence epilepsy. *J. Neurosci. Methods*, 2018, 310, 54-62. doi: 10.1016/j.jneumeth.2018.05.020.
 - Russo, E.; Citraro, R.; Donato, G.; Camastra, C.; Iuliano, R.; Cuzzocrea, S.; Constanti, A.; De Sarro, G. mTOR inhibition modulates epileptogenesis, seizures and depressive behavior in a genetic rat model of absence epilepsy. *Neuropharmacology*, 2013, 69, 25-36. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.09.019
 - Sakamoto, T.; Cansev, M.; Wurtman, R.J. Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine-50 -monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus. *Brain Res.*, 2007, 1182, 50-59. doi: 10.1016/j.brainres.2007.08.089.
 - Salim, A.S. Role of free radical scavengers in the management of refractory duodenal ulceration. A new approach. *J. Surg. Res.*, 1994, 56, 45-52. doi: 10.1006/jsre.1994.1008.
 - Santulli, L.; Coppola, A.; Balestrini, S.; Striano, S. The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs. *Pharmacol. Res.*, 2016, 107, 211-219. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.016.
 - Saura, J.; Angulo, E.; Ejarque, A.; Casadó, V.; Tusell, J.M.; Moratalla, R.; Chen, J.F.; Schwarzschild, M.A.; Lluís, C.; Franco, R.; Serratosa, J. Adenosine A2A receptor stimulation potentiates nitric oxide release by activated microglia. *J. Neurochem.*, 2005, 95, 919-929. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03395.x
 - Scheffer, I.E.; Berkovic, S.; Capovilla, G.; Connolly, M.B.; French, J.; Guilhoto, L.; Hirsch, E.; Jain, S.; Mathern, G.W.; Moshé, S.L.; Nordli, D.R.; Perucca, E.; Tomson, T.; Wiebe, S.; Zhang, Y.H.; Zuberi, S.M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58, 512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
 - Schmidt, A.P.; Böhmer, A.E.; Antunes, C.; Schallenberger, C.; Porciúncula, L.O.; Elisabetsky, E.; Lara, D.R.; Souza, D.O. Anti-nociceptive properties of the xanthine oxidase inhibitor allopurinol in mice: role of A1 adenosine receptors. *Br. J. Pharmacol.*, 2009, 156, 163-172. doi: 10.1111/j.1476-5381.2008.00025.x.

- Schmidt, A.P.; Avila, T.T.; Souza, D.O. Intracerebroventricular guanine-based purines protect against seizures induced by quinolinic acid in mice. *Neurochem. Res.*, 2005, 30, 69-73. doi: 10.1007/s11064-004-9687-2.
- Schmidt, A.P.; Lara, D.R.; De Faria Maraschin, J.; Da Silveira Perla, A.; Onofre Souza, D. Guanosine and GMP prevent seizures induced by quinolinic acid in mice. *Brain Res.*, 2000, 864, 40-43. doi: 10.1016/s0006-8993(00)02106-5.
- Schmidt, A.P.; Lara, D.R.; Souza, D.O. Proposal of a guanine based purinergic system in the mammalian central nervous system. *Pharmacol. Ther.*, 2007, 116, 401-416. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.07.004.
- Schmidt, A.P.; Böhmer, A.E.; Schallenberger, C.; Antunes, C.; Tavares, R.G.; Wofchuk, S.T.; Elisabetsky, E.; Souza, D.O. Mechanisms involved in the antinociception induced by systemic administration of guanosine in mice. *Br. J. Pharmacol.*, 2010a, 159, 1247-1263. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00597.x.
- Schmidt, A.P.; Paniz, L.; Schallenberger, C.; Böhmer, A.E.; Wofchuk, S.T.; Elisabetsky, E.; Portela, L.V.; Souza, D.O. Guanosine prevents thermal hyperalgesia in a rat model of peripheral mononeuropathy. *J. Pain.*, 2010b, 11, 131-141. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.010.
- Schrader, J.; Wahl, M.; Kuschinsky, W.; Kreutzberg, G.W. Increase of adenosine content in cerebral cortex of the cat during bicuculline-induced seizure. *Pflugers Arch.*, 1980, 387, 245-251. doi: 10.1007/BF00580977.
- Sherman, S.M. Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay. *Trends Neurosci.*, 2001, 24, 122-126. doi: 10.1016/s0166-2236(00)01714-8.
- Sisodiya, S.M.; Lin, W.R.; Harding, B.N.; Squier, M.V.; Thom, M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain*, 2002, 125, 22-31. doi: 10.1093/brain/awf002.
- Skolnick, P.; Syapin, P.J.; Paugh, B.A.; Moncada, V.; Marangos, P.J.; Paul, S.M. Inosine, an endogenous ligand of the brain benzodiazepine receptor, antagonizes pentylentetrazole-evoked seizures. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1979, 76, 1515-1518. doi: 10.1073/pnas.76.3.1515.
- Slézia, A.; Kékesi, A.K.; Szikra, T.; Papp, A.M.; Nagy, K.; Szente, M.; Maglóczy, Zs.; Freund, T.F.; Juhász, G. Uridine release during aminopyridine-induced epilepsy. *Neurobiol. Dis.*, 2004, 16, 490-499. doi: 10.1016/j.nbd.2004.02.011.
- Snead, O.C. Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Ann. Neurol.*, 1995, 37, 146-157. doi: 10.1002/ana.410370204.
- Soares, F.A.; Schmidt, A.P.; Farina, M.; Frizzo, M.E.S.; Tavares, R.G.; Portela, L.V.C.; Lara, D.R.; Souza, D.O. Anticonvulsant effect of GMP depends on its conversion to guanosine. *Brain Res.*, 2004, 1005, 182-186. doi: 10.1016/j.brainres.2004.01.053.
- Sperlágh, B.; Baranyi, M.; Haskó, G.; Vizi, E.S. Potent effect of interleukin-1 beta to evoke ATP and adenosine release from rat hippocampal slices. *J. Neuroimmunol.*, 2004, 151, 33-39. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.02.004.
- Spitsin, S.; Markowitz, C.E.; Zimmerman, V.; Koprowski, H.; Hooper, D.C. Modulation of serum uric acid levels by inosine in patients with multiple sclerosis does not affect blood pressure. *J. Hum. Hypertens.*, 2010, 24, 359-362. doi: 10.1038/jhh.2009.83.
- Steriade, M.; McCormick, D.A.; Sejnowski, T.J. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 1993, 262, 679-685. doi: 10.1126/science.8235588.
- Stover, J.F.; Lowitzsch, K.; Kempfski, O.S. Cerebrospinal fluid hypoxanthine, xanthine and uric acid levels may reflect glutamate-mediated excitotoxicity in different neurological diseases. *Neurosci. Lett.*, 1997, 238, 25-28. doi: 10.1016/s0304-3940(97)00840-9.

- Tada, H.; Morooka, K.; Arimoto, K.; Matsuo, T. Clinical effects of allopurinol on intractable epilepsy. *Epilepsia*, 1991, 32, 279-283. doi: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb05256.x.
- Tan, S.; Radi, R.; Gaudier, F.; Evans, R.A.; Rivera, A.; Kirk, K.A.; Parks, D.A. Physiologic levels of uric acid inhibit xanthine oxidase in human plasma. *Pediatr. Res.*, 1993, 34, 303-307. doi: 10.1203/00006450-199309000-00013.
- Tang, F.; Hartz, A.M.S.; Bauer, B. Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Front. Neurol.*, 2017, 8:301. doi: 10.3389/fneur.2017.00301.
- Tasca, C.I.; Santos, T.G.; Tavares, R.G.; Battastini, A.M.; Rocha, J.B.; Souza, D.O. Guanine derivatives modulate L-glutamate uptake into rat brain synaptic vesicles. *Neurochem. Int.*, 2004, 44, 423-431. doi: 10.1016/j.neuint.2003.08.001.
- Tavares, R.G.; Schmidt, A.P.; Tasca, C.I.; Souza, D.O. Quinolinic acid-induced seizures stimulate glutamate uptake into synaptic vesicles from rat brain: effects prevented by guanine-based purines. *Neurochem. Res.*, 2008, 33, 97-102. doi: 10.1007/s11064-007-9421-y.
- Thyron, L.; Raedt, R.; Portelli, J.; Van Loo, P.; Wadman, W.J.; Glorieux, G.; Lambrecht, B.N.; Janssens, S.; Vonck, K.; Boon, P. Uric acid is released in the brain during seizure activity and increases severity of seizures in a mouse model for acute limbic seizures. *Exp. Neurol.*, 2016, 277, 244-251. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.01.001.
- Togha, M.; Akhondzadeh, S.; Motamedi, M.; Ahmadi, B.; Razeghi, S. Allopurinol as adjunctive therapy in intractable epilepsy: a double-blind and placebo-controlled trial. *Arch. Med. Res.*, 2007, 38, 313-316. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.10.010.
- Tolmacheva, E.A.; van Luijtelaar, G. Absence seizures are reduced by the enhancement of GABA-ergic inhibition in the hippocampus in WAG/Rij rats. *Neurosci. Lett.*, 2007, 416, 17-21. doi: 10.1016/j.neulet.2007.01.038.
- Tomé, A.R.; Silva, H.; Cunha, R.A. Role of the purinergic neuromodulation system in epilepsy. *Open Neurosci. J.*, 2010, 4, 64-83. doi: 10.2174/1874082001004010064
- Traversa, U.; Bombi, G.; Camaioni, E.; Macchiarulo, A.; Costantino, G.; Palmieri, C.; Caciagli, F.; Pellicciari, R. Rat brain guanosine binding site. Biological studies and pseudo-receptor construction. *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11, 5417-5425. doi: 10.1016/j.bmc.2003.09.043.
- Treiman, D.M. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*, 2001, 42, 8-12. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3008.x
- Tsakiridou, E.; Bertollini, L.; de Curtis, M.; Avanzini, G.; Pape, H.C. Selective increase in T-type calcium conductance of reticular thalamic neurons in a rat model of absence epilepsy. *J. Neurosci.*, 1995, 15, 3110-3117. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-04-03110.1995.
- Uchiyama, H.; Toda, A.; Imoto, M.; Nishimura, S.; Kuroki, H.; Soeda, S.; Shimeno, H.; Watanabe, S.; Eyanagi, R. The stimulatory effects of caffeine with oseltamivir (Tamiflu) on light-dark behavior and open-field behavior in mice. *Neurosci Lett.*, 2010, 469, 184-188. doi: 10.1016/j.neulet.2009.11.069.
- Ure, J.A.; Perassolo, M. Update on the pathophysiology of the epilepsies. *J. Neurol. Sci.*, 2000, 177, 1-17. doi: 10.1016/s0022-510x(00)00356-7.
- Van Groeningen, C.J.; Peters, G.J.; Nadal, J.C.; Laurensse, E.; Pinedo, H.M. Clinical and pharmacologic study of orally administered uridine. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1991, 83, 437-441. doi: 10.1093/jnci/83.6.437.
- Van Luijtelaar, G.; Lyashenko, S.; Vastyanov, R.; Verbeek, G.; Oleinik, A.; Van Rijn, C.; Volokhova, G.; Shandra, A.; Coenen, A.; Godlevsky, L. Cytokines and absence seizures

- in a genetic rat model. *Neurophysiology*, 2012, 43, 478-486. doi: 10.1007/s11062-012-9252-6
- Van Luijckelaar, G.; Sitnikova, E.; Littjohann, A. On the origin and suddenness of absences in genetic absence models. *Clin. EEG Neurosci.*, 2011, 42, 83-97. doi: 10.1177/155005941104200209.
 - Van Rompay, A.R.; Norda, A.; Lindén, K.; Johansson, M.; Karlsson, A. Phosphorylation of uridine and cytidine nucleoside analogs by two human uridine-cytidine kinases. *Mol. Pharmacol.*, 2001, 59, 1181-1186. doi: 10.1124/mol.59.5.1181.
 - Vezzani, A.; Maroso, M.; Balosso, S.; Sanchez, M.A.; Bartfai, T. IL-1 receptor/ Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures. *Brain Behav. Immun.*, 2011, 25, 1281-1289. doi: 10.1016/j.bbi.2011.03.018.
 - Vinadé, E.R.; Schmidt, A.P.; Frizzo, M.E.; Izquierdo, I.; Elisabetsky, E.; Souza, D.O. Chronically administered guanosine is anticonvulsant, amnesic and anxiolytic in mice. *Brain Res.*, 2003, 977, 97-102. doi: 10.1016/s0006-8993(03)02769-0.
 - Volpini, R.; Marucci, G.; Buccioni, M.; Dal Ben, D.; Lambertucci, C.; Lammi, C.; Mishra, R.C.; Thomas, A.; Cristalli, G. Evidence for the existence of a specific g protein-coupled receptor activated by guanosine. *Chem. Med. Chem.*, 2011, 6, 1074-1080. doi: 10.1002/cmdc.201100100.
 - Von Kügelgen, I.; Schiedel, A.C.; Hoffmann, K.; Alsdorf, B.B.; Abdelrahman, A.; Müller, C.E. Cloning and functional expression of a novel Gi protein-coupled receptor for adenine from mouse brain. *Mol. Pharmacol.*, 2008, 73, 469-477. doi: 10.1124/mol.107.037069.
 - Wallace, R.H.; Marini, C.; Petrou, S.; Harkin, L.A.; Bowser, D.N.; Panchal, R.G.; Williams, D.A.; Sutherland, G.R.; Mulley, J.C.; Scheffer, I.E.; Berkovic, S.F. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat. Genet.*, 2001, 28, 49-52. doi: 10.1038/ng0501-49.
 - Wang, Y.S.; White, T.D. The bacterial endotoxin lipopolysaccharide causes rapid inappropriate excitation in rat cortex. *J. Neurochem.*, 1999, 72, 652-660. doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.0720652.x.
 - Wang, T.; Zhou, X.; Bai, Y.; Zhang, L.; Li, L.; Wu, C. Antiepileptic effect of uridine may be caused by regulating dopamine release and receptor expression in corpus striatum, *Brain Res.*, 2018, 1688, 47-53. doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.011.
 - Weltha, L.; Reemmer, J.; Boison, D. The role of adenosine in epilepsy, *Brain Res. Bull.*, 2019, 151, 46-54. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.11.008.
 - Wong, Z.W.; Engel, T. More than a drug target: Purinergic signalling as a source for diagnostic tools in epilepsy. *Neuropharmacology*, 2023, 222:109303. doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.109303.
 - Wright, N.J.; Lee, S.Y. Toward a molecular basis of cellular nucleoside transport in humans. *Chem. Rev.*, 2021, 121, 5336-5358. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00644.
 - Wurtman, R.J. Synapse formation and cognitive brain development: effect of docosahexaenoic acid and other dietary constituents. *Metabolism*, 2008, 57, 6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2008.07.007.
 - Wurtman, R.J. A nutrient combination that can affect synapse formation. *Nutrients*, 2014, 6, 1701-1710. doi: 10.3390/nu6041701.
 - Wurtman, R.J.; Cansev, M.; Ulus, I.H. Synapse formation is enhanced by oral administration of uridine and DHA, the circulating precursors of brain phosphatides. *J. Nutr. Health Aging*, 2009, 13, 189-197. doi: 10.1007/s12603-009-0056-3.

- Yegutkin, G.G. Nucleotide- and nucleoside converting ectoenzymes: important modulators of purinergic signalling cascade. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008, 1783, 673-694. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.01.024.
- Zagnoni, P.G.; Bianchi, A.; Zolo, P.; Canger, R.; Cornaggia, C.; D'Alessandro, P.; DeMarco, P.; Pisani, F.; Gianelli, M.; Verzé, L.; Viani, F.; Zaccara, G. Allopurinol as add-on therapy in refractory epilepsy: a double-blind placebo-controlled randomized study. *Epilepsia*, 1994, 35, 107-112. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02919.x.
- Zenchenko, A.A.; Drenichev, M.S.; Mikhailov, S.N. Nucleoside inhibitors of coronaviruses. *Curr. Med. Chem.*, 2021, 28, 5284-5310. doi: 10.2174/0929867328666210208181724.
- Zhang, W.; Doherty, M.; Bardin, T.; Pascual, E.; Barskova, V.; Conaghan, P.; Gerster, J.; Jacobs, J.; Leeb, B.; Lioté, F.; McCarthy, G.; Netter, P.; Nuki, G.; Perez-Ruiz, F.; Pignone, A.; Pimentão, J.; Punzi, L.; Roddy, E.; Uhlig, T.; Zimmermann-Gòrska, I. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 1312-1324. doi: 10.1136/ard.2006.055269.
- Zhao, Q.; Marolewski, A.; Rusche, J.R.; Holmes, G.L. Effects of uridine in models of epileptogenesis and seizures. *Epilepsy Res.*, 2006, 70, 73-82. doi: 10.1016/j.eplesyres.2006.03.003
- Zhao, Q.; Shatskikh, T.; Marolewski, A.; Rusche, J.R.; Holmes, G.L. Effects of uridine on kindling. *Epilepsy Behav.*, 2008, 13, 47-51. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.02.002.
- Zimmermann, H. 5'-Nucleotidase: Molecular structure and functional aspects. *Biochem. J.*, 1992, 285, 345-365. doi: 10.1042/bj2850345.
- Zimmermann, H. Biochemistry, localization and functional roles of ecto-nucleotidases in the nervous system. *Prog. Neurobiol.*, 1996a, 49, 589-618. doi: 10.1016/0301-0082(96)00026-3.
- Zimmermann, H. Extracellular purine metabolism. *Drug. Develop. Res.*, 1996b, 39, 337-352. doi: 10.1002/(SICI)1098-2299(199611/12)39:3/4<337::AID-DDR15>3.0.CO;2-Z

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

A disszertáció alapjául szolgáló saját publikációk

1. Kovács, Z.; Kékesi, K.A.; Dobolyi, Á.; **Lakatos, R.**; Juhász, G. Absence epileptic activity changing effects of non-adenosine nucleoside inosine, guanosine and uridine in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rats. *Neuroscience*, 2015b, 300, 593–608. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.054. (Q2, IF 3,231; független idézet: 17)
2. **Lakatos, R.K.**, Dobolyi, Á., Todorov, M.I., Kékesi, K.A., Juhász, G., Aleksza, M., Kovács, Z. Guanosine may increase absence epileptic activity by means of A2A adenosine receptors in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rats. *Brain Res. Bull.*, 2016, 124, 172-181. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.05.001 (Q2, IF 3,033; független idézet: 6)
3. **Lakatos, R.K.**; Dobolyi, Á.; Kovács, Z. Uric acid and allopurinol aggravate absence epileptic activity in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rats. *Brain Res.*, 2018, 1686, 1-9. doi: 10.1016/j.brainres.2018.02.012. (Q1; IF 2,929; független idézet: 4)

Az értekezéshez kapcsolódó, abban felhasznált további saját publikációk

1. Kovács, Z.; Kékesi, K.A.; Juhász, G.; Barna, J.; Héja, L.; **Lakatos, R.**; Dobolyi, Á. Non-adenosine Nucleoside Inosine, Guanosine and Uridine as Promising Antiepileptic Drugs: a Summary of Current Literature. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2014b, 14(13), 1033-1042. doi: 10.2174/1389557514666141107120226. (Q2, IF: 2,841; független idézet: 17)
2. Kovács, Z.; Kardos, J.; Kékesi, K.A.; Juhász, G.; **Lakatos, R.**; Héja, L. Effects of Nucleosides on Glia - Neuron Interactions Open up New Vistas in the Development of More Effective Antiepileptic Drugs. *Curr, Med, Chem.*, 2015a, 22(12), 1500-1514. doi: 10.2174/0929867322666150212153210. (Q2, IF: 3,455; független idézet: 1)
3. Kovács, Z.; **Lakatos, R.K.**; Barna, J.; Dobolyi, Á. Absence epileptic activity in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rat mothers. *Brain Res.*, 2017a, 1657, 368-376. doi: 10.1016/j.brainres.2017.01.005 (Q1, IF 3,125; független idézet: 2)

Az értekezés témájához kapcsolódó prezentációk

Posztterek

1. **Renáta Krisztina Lakatos**, Árpád Dobolyi, Katalin A. Kékesi, Magdolna Aleksza, Zsolt Kovács: Guanosine may increase absence epileptic activity in Wistar Albino Glaxo Rijswijk

rats. https://pcongress.hu/pdf/lakatos_68_110.pdf In Program Booklet of FENS Regional Meeting, Pécs, 2017. szeptember 20-23.

<http://fensfrm.hu/uploads/docs/1/fens2017booklet.pdf> 2016

2. **Renáta Lakatos**, Árpád Dobolyi, Katalin A. Kékesi, Gábor Juhász, Zsolt Kovács: Inosine, guanosine and uridine modulate the lipopolysaccharide-evoked changes in spike-wave discharge activity in Wistar Albino Glaxo/Rijswijk rats. IBRO Workshop Budapest. Magyar Tudományos Akadémia, Budapest, 2016. január 21-22.

http://www.ibro2016.hu/images/downloads/IBRO_poster_sessions.pdf 2015

3. Zsolt Kovács, Katalin A. Kékesi, Árpád Dobolyi, **Renáta Lakatos**, Gábor Juhász: Inosine, guanosine and uridine change the absence epileptic activity in Wistar Albino Glaxo/Rijswijk rats. XV. Biannual Conference of the Hungarian Neuroscience Society. Magyar Tudományos Akadémia, Budapest, 2015. január 22-23.

http://www.mitt2015.hu/files/4414/2132/1205/MITT2015_Abstract_Book_v_20150115.pdf

Előadások

1. **Lakatos Renáta Krisztina**, Kovács Zsolt: A guanozin hatása az abszensz epilepsziás aktivitásra WAG/Rij patkányban. XII. Regionális Természettudományi Konferencia, NYME-SEK TTMK, Szombathely, 2017. január 25.

2. **Lakatos Renáta Krisztina**, Kovács Zsolt: A nem-adenozin nukleozidok hatása az LPS indukálta abszensz epilepsziás aktivitásra WAG/Rij patkányban. XI. Regionális Természettudományi Konferencia, NYME SEK TTMK, Szombathely, 2016. január 27.

MTMT közlemény és idéző összefoglaló táblázat

Lakatos Renáta Krisztina adatai (2024.03.06); MTMT azonosító: 10071510				
Közlemény típusok	Száma		Hivatkozások 1	
	Összes	Részletezve	Független	Összes
Tudományos közlemények	6	---	---	---
I. Tudományos folyóiratcikk	6	---	---	---
külföldi kiadású szakfolyóiratban idegen nyelven	---	6	47	74
külföldi kiadású szakfolyóiratban magyar nyelven	---	0	0	0
hazai kiadású szakfolyóiratban idegen nyelven	---	0	0	0
hazai kiadású szakfolyóiratban magyar nyelven	---	0	0	0
II. Könyvek	0	---	---	---
a) Könyv, szerzőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0

b) Könyv, szerkesztőként²	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény folyóiratban vagy konferenciakötetben	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
Közlemények összesen (I.-IV.)	<u>6</u>	---	<u>47</u>	<u>74</u>
Absztrakt³	<u>4</u>	---	0	0
Kutatási adat	0		0	0
További tudományos művek⁴	<u>1</u>	---	0	0
Összes tudományos közlemény	<u>11</u>	---	<u>47</u>	<u>74</u>
Hirsch index⁵	<u>4</u>	---	---	---
Oktatási művek	0	---	---	---
Felsőoktatási művek	0	---	---	---
Felsőoktatási tankönyv idegen nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv része idegen nyelven	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv része magyar nyelven	---	0	0	0
Oktatási anyag	0	---	0	0
Oltalmi formák	0	---	0	0
Alkotás	0	---	0	0
Ismeretterjesztő művek	0	---	---	---
Folyóiratcikk		0	0	0
Könyvek	---	0	0	0
További ismeretterjesztő művek	---	0	0	0
Közérdekű vagy nem besorolt művek⁶	0	---	0	0
További közlemények⁷	0		0	0
Egyéb szerzőség⁸	0	---	0	0
Idézők szerkesztett művekre	---	---	0	0
Idézők disszertációban, egyéb típusban	---	---	0	0
Összes közlemény és összes idézőik	<u>11</u>	---	<u>47</u>	<u>74</u>

Összesített impakt faktor: 18,614

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni hálámat témavezetőmnek, Dr. habil. Kovács Zsoltnak (ELTE BDPK, Biológiai Tanszék, Szombathely), aki lehetővé tette a kutatómunkába való bekapcsolódásomat. Az ő útmutatása és tanácsai nélkül a PhD munkám nem valósulhatott volna meg.

Köszönettel tartozom az Eötvös Loránd Tudományegyetem Savaria Egyetemi Központ Biológiai Tanszékének, a Pécsi Tudományegyetem Biológiai és Sportbiológiai Doktori Iskolájának, valamint a kutatásokban részt vevő kollégáknak a szakmai segítségükért és az infrastrukturális háttér biztosításáért.

Köszönöm a családomnak a doktori tanulmányaim és a disszertációm elkészítése során nyújtott támogatásukat.

13. MELLÉKLETEK

1. melléklet

Kezelések	ANOVA (szignifikancia szint/F érték)	Bonferroni poszt-hoc teszt (szignifikancia szint/t érték)			
		30-90 perc	90-150 perc	150-210 perc	210-270 perc
INO, 500 mg/kg, SWD szám	***/31,43	***/6,655	***/4,858	-/1,964	-/0,4992
INO, 500 mg/kg, SWD szám, utókontroll		-/0,5728	-/0,2428	-/0,1364	-/0,3082
INO, 1000 mg/kg, SWD szám	***/106,4	***/8,068	***/8,894	***/5,131	**/3,661
INO, 1000 mg/kg, SWD szám, utókontroll		-/0,3919	-/0,2384	-/0,1013	-/0,2646
INO, 500 mg/kg, összesített SWD időtartam	***/41,34	***/8,242	***/5,441	-/1,795	-/0,2882
INO, 500 mg/kg, összesített SWD időtartam, utókontroll		-/0,3777	-/0,2925	-/0,174	-/0,1225
INO, 1000 mg/kg, összesített SWD időtartam	***/126,3	***/9,61	***/10,2	***/5,001	*/3,101
INO, 1000 mg/kg, összesített SWD időtartam, utókontroll		-/0,3419	-/0,1352	-/0,1417	-/0,155
INO, 500 mg/kg, egyedi SWD időtartam	-/1,128	-/1,874	-/0,7648	-/0,2295	-/0,6119
INO, 500 mg/kg, egyedi SWD időtartam, utókontroll		-/0,6501	-/0,2677	-/0,0382	-/0,7648
INO, 1000 mg/kg, egyedi SWD időtartam	*/3,653	-/2,25	-/2,284	-/0,5038	-/0,571
INO, 1000 mg/kg, egyedi SWD időtartam, utókontroll		-/0,0001	-/0,1679	-/0,1008	-/0,3359
INO, 1000 mg/kg, egyedi SWD időtartam, utókontroll	-/3,087	-/0,3699	-/0,4542	-/0,6636	**/3,563
GUO, 20 mg/kg, SWD szám		-/0,0707	-/0,2801	-/0,2012	-/0,1632
GUO, 20 mg/kg, SWD szám, utókontroll		-/0,9808	-/1,619	**/3,596	***/4,297
GUO, 50 mg/kg, SWD szám	***/16,77	-/0,5138	-/0,5605	-/1,469	-/0,4255
GUO, 50 mg/kg, SWD szám, utókontroll		-/0,6137	-/0,3651	-/0,0431	*/3,109
GUO, 20 mg/kg, összesített SWD időtartam	-/1,516	-/0,2618	-/0,5958	-/0,2881	-/0,3567
GUO, 20 mg/kg, összesített SWD időtartam, utókontroll		-/0,8816	-/1,955	-/2,619	***/4,128
GUO, 50 mg/kg, összesített SWD időtartam	***/11,77	-/0,5261	-/0,1824	-/2,002	-/0,7569
GUO, 50 mg/kg, összesített SWD időtartam, utókontroll		-/0,758	-/0,9746	-/1,769	-/0,397
GUO, 20 mg/kg, egyedi SWD időtartam	-/2,108	-/0,5414	-/0,7941	-/0,2166	-/0,2888
GUO, 20 mg/kg, egyedi SWD időtartam, utókontroll		-/0,7522	-/0,0470	-/0,2821	-/1,269
GUO, 50 mg/kg, egyedi SWD időtartam	-/2,394	-/0,0001	-/0,5641	-/0,141	-/1,316
GUO, 50 mg/kg, egyedi SWD időtartam, utókontroll		-/1,69	-/0,1447	-/1,667	***/4,423
URD, 500 mg/kg, SWD szám	***/13,32	-/2,038	-/1,766	-/1,841	***/4,191
URD, 500 mg/kg, SWD szám, utókontroll					

URD, 1000 mg/kg, SWD szám	***/41,3	-1,595	-2,51	**/4,059	***/6,445
URD, 1000 mg/kg, SWD szám, utókontroll		***/4,746	**/3,621	***/4,386	***/5,203
URD, 500 mg/kg, összesített SWD időtartam	-1,542	-0,4203	-0,6724	-1,975	-0,3362
URD, 500 mg/kg, összesített SWD időtartam, utókontroll		-1,345	-0,5043	-0,2522	-1,387
URD, 1000 mg/kg, összesített SWD időtartam	***/32,08	-1,606	-2,154	-2,562	***/4,94
URD, 1000 mg/kg, összesített SWD időtartam, utókontroll		***/4,304	**/3,497	**/3,773	***/4,445
URD, 500 mg/kg, egyedi SWD időtartam	-1,697	-0,6754	-0,1028	-0,166	-2,481
URD, 500 mg/kg, egyedi SWD időtartam, utókontroll		-0,794	-0,4422	-0,2665	-2,18
URD, 1000 mg/kg, egyedi SWD időtartam	-0,4466	-0,2411	-0,422	-0,864	-0,5827
URD, 1000 mg/kg, egyedi SWD időtartam, utókontroll		-0,1005	-0,1206	-1,145	-0,9243
MUSZC, 1 mg/kg, SWD szám	***/98,16	***/9,711	***/5,912	***/4,991	**/3,902
MUSZC, 1 mg/kg, SWD szám, utókontroll		-0,3426	-0,3032	-0,3153	-0,1728
MUSZC, 3 mg/kg, SWD szám	***/199,1	***/9,4	***/9,695	***/9,324	***/5,974
MUSZC, 3 mg/kg, SWD szám, utókontroll		-0,0704	-0,1722	-0,1983	-0,2348
MUSZC+INO, SWD szám	***/164,3	***/11,02	***/9,091	***/5,872	***/5,583
MUSZC+INO, SWD szám, utókontroll		-0,1637	-0,2809	-0,0355	-0,1446
BIKUK, 2 mg/kg, SWD szám	***/28,97	**/3,741	***/6,465	-2,01	-1,331
BIKUK, 2 mg/kg, SWD szám, utókontroll		-0,0870	-0,8092	-0,5133	-0,5481
BIKUK, 4 mg/kg, SWD szám	***/48,42	**/3,337	***/4,143	**/4,015	***/5,34
BIKUK, 4 mg/kg, SWD szám, utókontroll		-0,3239	-0,5272	-0,0527	-0,1582
BIKUK+INO, SWD szám	***/12,43	***/7,413	-2,545	-0,2261	-1,367
BIKUK+INO, SWD szám, utókontroll		-0,0526	-0,0736	-0,1209	-0,5258
TEOF, 5 mg/kg, SWD szám	***/25,53	***/5,551	-2,576	-1,826	-1,886
TEOF, 5 mg/kg, SWD szám, utókontroll		-0,5176	-0,1011	-0,2558	-0,1368
TEOF, 10 mg/kg, SWD szám	***/74,37	***/6,741	***/6,823	***/4,996	-2,646
TEOF, 10 mg/kg, SWD szám, utókontroll		-0,0000	-0,0189	-0,1701	-0,315
TEOF+INO, SWD szám	***/25,61	***/5,351	***/4,939	-2,129	-0,125
TEOF+INO, SWD szám, utókontroll		-0,2129	-0,0787	-0,2314	-0,2638
MK-801, 0,0625 mg/kg, SWD szám	***/36,25	-0,7652	*2,888	***/4,63	***/6,233
MK-801, 0,0625 mg/kg, SWD szám, utókontroll		-0,1843	-0,296	-0,1061	-0,0782
MK-801, 0,1250 mg/kg, SWD szám	***/76,78	***/5,616	***/5,305	***/5,458	***/5,6
MK-801, 0,1250 mg/kg, SWD szám, utókontroll		-0,3764	-0,1373	-0,4731	-0,3612
GUO+MK-801, SWD szám	***/51,91	-1,194	**/3,512	***/5,237	***/7,541
GUO+MK-801, SWD szám, utókontroll		-0,3604	-0,2332	-0,0071	-0,2615

TEOF +GUO, SWD szám	***/23,73	-/0,5534	*/2,736	*/2,666	***/6,337
TEOF +GUO, SWD szám, utókontroll		-/0,3819	-/0,4755	-/0,0935	-/0,569
TEOF +URD, SWD szám	*/4,106	-/0,3053	-/0,6028	-/0,2348	***/4,439
TEOF +URD, SWD szám, utókontroll		-/0,6184	-/0,18	-/0,3131	-/0,2896
MUSZC+URD, SWD szám	***/77,72	***/9,282	***/5,822	**/3,971	-/2,551
MUSZC+URD, SWD szám, utókontroll		-/0,1328	-/0,1891	-/0,0523	-/0,0563
BIKUK+URD, SWD szám	**/6,8	-/0,2074	-/0,0845	-/1,045	***/5,123
BIKUK+URD, SWD szám, utókontroll		-/0,4378	-/0,2995	-/0,0461	-/0,0538
INO, 1000 mg/kg, aktív ébrenlét időtartam	-/0,4225	-/0,8206	-/0,3462	-/0,1487	-/0,2821
INO, 1000 mg/kg, passzív ébrenlét időtartam	-/0,4617	-/1,336	-/0,2483	-/0,3224	-/0,5941
INO, 1000 mg/kg, felületes lassú hullámú alvás időtartam	-/0,0001	-/0,2262	-/0,3451	-/0,0522	-/0,0695
INO, 1000 mg/kg, mély lassú hullámú alvás időtartam	-/0,1398	-/0,1969	-/0,285	-/0,1936	-/1,036
INO, 1000 mg/kg, REM alvás időtartam	-/0,1416	-/1,032	-/0,4635	-/0,4468	-/0,2961
GUO, 50 mg/kg, aktív ébrenlét időtartam	-/0,8587	-/0,4137	-/0,6819	-/0,4771	-/0,2806
GUO, 50 mg/kg, passzív ébrenlét időtartam	-/0,9796	-/1,023	-/0,4283	-/0,0362	-/0,5641
GUO, 50 mg/kg, felületes lassú hullámú alvás időtartam	-/0,0001	-/0,2104	-/0,2413	-/0,0417	-/0,0233
GUO, 50 mg/kg, mély lassú hullámú alvás időtartam	-/0,2165	-/0,05	-/0,188	-/0,6712	-/0,0214
GUO, 50 mg/kg, REM alvás időtartam	-/0,0553	-/0,3528	-/0,2089	-/0,0273	-/0,0643
URD, 1000 mg/kg, aktív ébrenlét időtartam	-/0,1523	-/0,3137	-/0,0271	-/0,2992	-/0,1404
URD, 1000 mg/kg, passzív ébrenlét időtartam	-/0,7966	-/0,9679	-/0,2901	-/0,7487	-/0,2216
URD, 1000 mg/kg, felületes lassú hullámú alvás időtartam	-/1,87	-/1,576	-/0,1814	-/0,3075	-/0,6704
URD, 1000 mg/kg, mély lassú hullámú alvás időtartam	-/1,194	-/1,307	-/0,711	-/0,2252	-/0,0579
URD, 1000 mg/kg, REM alvás időtartam	-/0,0015	-/0,0973	-/0,5841	-/0,2784	-/0,8824

A különböző, i.p. alkalmazott szerek és azok kombinációjának hatása az SWD-k számára és időtartamára, valamint az alvás-ébrenléti ciklus egyes fázisainak időtartamára a kontrollal (a három napos kontroll időszak eredményeinek átlagával) összevetve: a statisztikai elemzések eredményei. Rövidítések: BIKUK, bikukullin; GUO, guanozin; INO, inozin; MK-801, (+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) cikloheptén-5,10-imin maleát; MUSZC, muszcimol; REM, *rapid eye movement* (gyors szemmozgás); SWD, *spike-wave discharge* (tüske-hullám kistülés); TEOF, teofillin; URD, uridin; *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

Kezelések	ANOVA (szignifikancia szint/F érték)	Bonferroni poszt-hoc teszt (szignifikancia szint/t érték)			
		30-90 perc	90-150 perc	150-210 perc	210-270 perc
1 mg/kg MUSZC+500 mg/kg INO és 500 mg/kg INO	***/16,94	***/5,146	**/3,788	-/1,951	-/2,093
2 mg/kg BIKUK+500 mg/kg INO és 500 mg/kg INO	**/11,84	-/1,623	*/2,614	-/2,029	-/0,990
5 mg/kg TEOF+500 mg/kg INO és 500 mg/kg INO	***/14,81	-/0,884	-/0,125	-/0,384	-/0,659
20 mg/kg GUO+0,0625 mg/kg MK-801 és 20 mg/kg GUO	**/6,966	-/1,329	-/2,192	-/2,442	-/0,897
5 mg/kg TEOF+20 mg/kg GUO és 20 mg/kg GUO	-/1,538	-/0,477	-/1,51	-/0,965	-/0,091
5 mg/kg TEOF+500 mg/kg URD és 500 mg/kg URD	-/3,061	-/0,670	-/0,851	-/0,319	-/0,053
1 mg/kg MUSZC+500 mg/kg URD és 500 mg/kg URD	***/61,43	***/6,096	**/3,894	*/2,787	*/2,847
2 mg/kg BIKUK+500 mg/kg URD és 500 mg/kg URD	-/1,661	-/0,441	-/0,577	-/0,407	-/0,023

A i.p. nukleozidok különböző szerekekkel történő kombinált alkalmazása (pl. 1 mg/kg MUSZC+500 mg/kg INO) és a nukleozidok önálló beadása (pl. 500 mg/kg INO) SWD számra gyakorolt hatásának összevetése: a statisztikai elemzések eredményei. Rövidítések: BIKUK, bikukullin; GUO, guanozin; INO, inozin; MK-801, (+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d) cikloheptén-5,10-imin maleát; MUSZC, musz cimol; SWD, *spike-wave discharge* (tüske-hullám kisülés); TEOF, teofillin; URD, uridin; *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

Kezelések	ANOVA (szignifikancia szint/F érték)	Bonferroni poszt-hoc teszt (szignifikancia szint/t érték)		
		30-90 perc	90-150 perc	150-210 perc
0,05 mM NaOH oldat (SWD szám a kezelés napján)	-/0,0319	-/0,7022	-/0,0135	-/0,2093
0,05 mM NaOH oldat (SWD szám az utókontroll napon)		-/0,0270	-/0,3511	-/0,1283
0,05 mM NaOH oldat (összesített SWD időtartam a kezelés napján)	-/0,6781	-/0,4159	-/0,5071	-/0,6450
0,05 mM NaOH oldat (összesített SWD időtartam az utókontroll napon)		-/1,0400	-/0,0387	-/0,0429
0,05 mM NaOH oldat (egyedi SWD időtartam a kezelés napján)	-/0,3795	-/0,0997	-/0,3989	-/0,1662
0,05 mM NaOH oldat (egyedi SWD időtartam az utókontroll napon)		-/0,5651	-/0,5983	-/0,3656
50 mg/kg GUO (SWD szám a kezelés napján)	***/21,1600	-/0,8026	-/2,5460	**/4,0200
50 mg/kg GUO (SWD szám az utókontroll napon)		-/0,1447	-/0,1776	-/0,1382
100 mg/kg GUO (SWD szám a kezelés napján)	***/28,2100	***/5,7710	***/4,2400	**/3,4840
100 mg/kg GUO (SWD szám az utókontroll napon)		-/0,4138	-/0,3871	-/0,3871
100 mg/kg GUO (összesített SWD időtartam a kezelés napján)	***/26,7300	***/6,4910	***/4,4820	*/3,0240
100 mg/kg GUO (összesített SWD időtartam az utókontroll napon)		-/0,6216	-/0,2476	-/0,1974
100 mg/kg GUO (egyedi SWD időtartam a kezelés napján)	-/0,2395	-/0,6167	-/0,5899	-/0,3486
100 mg/kg GUO (egyedi SWD időtartam az utókontroll napon)		-/0,2145	-/0,4290	-/0,4558
100 mg/kg GUO (aktív ébrenlét időtartam)	-/0,2698	-/1,4700	-/0,6140	-/0,5613
100 mg/kg GUO (passzív ébrenlét időtartam)	-/3,7430	-/1,7620	-/1,3900	-/0,7583
100 mg/kg GUO (felületes lassú hullámú alvás időtartam)	-/1,1840	-/0,9165	-/1,1720	-/0,3500
100 mg/kg GUO (mély lassú hullámú alvás időtartam)	-/5,1460	-/1,7400	-/0,9138	-/1,2360
100 mg/kg GUO (REM alvás időtartam)	-/1,0410	-/1,1470	-/0,1129	-/0,6075
				-/0,1733

A 0,05 mM-os NaOH oldat és a guanozin alkalmazásának hatása az SWD számra és időtartamra (0,05 mM-os NaOH oldat és i.p. 50 és 100 mg/kg guanozin), valamint az alvás-ébrenlét ciklus egyes fázisainak időtartamára (i.p. 100 mg/kg guanozin) a kontrollhoz (a három napos kontroll időszak eredményeinek átlagához) képest: a statisztikai elemzések eredményei. A kezeléseket után zárójelben, amire az összehasonlítás vonatkozik. Rövidítések: GUO, guanozin; REM, *rapid eye movement* (gyors szemmozgás); SWD, *spike-wave discharge* (tüske-hullám kitülés); *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

Kezelések	ANOVA (szignifikancia szint/F érték)	Bonferroni poszt-hoc teszt (szignifikancia szint/t érték)			
		30-90 perc	90-150 perc	150-210 perc	210-270 perc
5 mg/kg TEOF (SWD szám a kezelés napján)	***/58.0500	***/8,5150	***/5,3660	**/3,5160	-/1,4120
5 mg/kg TEOF (SWD szám az utókontroll napon)		-/0,0141	-/0,0424	-/0,2542	-/0,0706
1 mg/kg SCH 58261 (SWD szám a kezelés napján)	***/21.1100	-/1,4440	**/3,2600	**/3,5010	*/2,7990
1 mg/kg SCH 58261 (SWD szám az utókontroll napon)		-/0,6878	-/0,0413	-/0,5434	-/0,2958
10 mg/kg IND (SWD szám a kezelés napján)	***/63.3800	***/9,5900	***/6,2860	**/3,2500	-/1,2710
10 mg/kg IND (SWD szám az utókontroll napon)		-/0,0936	-/0,6688	-/0,9764	-/0,2006

A teofillin, az SCH 58261 és az indometacin alkalmazásának hatása az SWD számra a kontrollal (a három napos kontroll időszak eredményeinek átlagával) összevetve: a statisztikai elemzések eredményei. A kezeléseket után zárójelben, amire az összehasonlítás vonatkozik. Rövidítések: IND, indometacin; SCH 58261, 7-(2-fenilettil)-5-amino-2-(2-furil)-pirazolo-[4,3-c]-1,2,4-triazolo-[1,5-c]pirimidin; SWD, *spike-wave discharge* (tüskes hullám kísülés); TEOF, teofillin; *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

Kezelések	ANOVA (szignifikancia szint/F érték)	Bonferroni poszt-hoc teszt (szignifikancia szint/t érték)			
		30-90 perc	90-150 perc	150-210 perc	210-270 perc
5 mg/kg TEOF+50 mg/kg GUO és kontroll (SWD szám a kezelés napján)	***/23,1600	-/0,7723	*/2,7870	**/3,7180	***/4,5940
5 mg/kg TEOF+50 mg/kg GUO és kontroll (SWD szám az utókontroll napon)		-/0,3742	-/0,1592	-/0,5335	-/0,5812
5 mg/kg TEOF+50 mg/kg GUO és 50 mg/kg GUO (SWD szám a kezelés napján)	-/1,2340	-/1,1310	-/0,5862	-/0,6891	-/0,1851
5 mg/kg TEOF+100 mg/kg GUO és kontroll (SWD szám a kezelés napján)	-/0,1393	-/1,8340	-/0,0417	-/0,7921	-/0,7087
5 mg/kg TEOF+100 mg/kg GUO és kontroll (SWD szám az utókontroll napon)		-/0,0625	-/0,1980	-/0,3231	-/0,6045
5 mg/kg TEOF+100 mg/kg GUO és 100 mg/kg GUO (SWD szám a kezelés napján)	***/23,9500	**/3,7140	*/3,0620	*/3,3170	-/0,3062
1 mg/kg SCH 58261+100 mg/kg GUO és kontroll (SWD szám a kezelés napján)	-/0,0817	***/6,1700	-/0,0525	**/3,4040	**/3,5540
1 mg/kg SCH 58261+100 mg/kg GUO és kontroll (SWD szám az utókontroll napon)		-/0,1724	-/0,4723	-/0,1200	-/0,4798
1 mg/kg SCH 58261+100 mg/kg GUO és 100 mg/kg GUO (SWD szám a kezelés napján)	***/26,5300	-/1,3930	*/3,1240	***/4,5230	-/1,2620
10 mg/kg IND+100 mg/kg GUO és kontroll (SWD szám a kezelés napján)	***/8,5470	-/0,7198	-/1,8020	*/2,8570	-/1,4110
10 mg/kg IND+100 mg/kg GUO és kontroll (SWD szám az utókontroll napon)		-/0,0737	-/0,1247	-/0,2607	-/0,2324
10 mg/kg IND+100 mg/kg GUO és 100 mg/kg GUO (SWD szám a kezelés napján)	***/79,3600	***/6,3310	***/5,4010	***/5,6190	-/0,4653

A guanozin teofillinrel, SCH 58261-gyel és indometacinnal történő kombinált i.p. alkalmazásának hatása az SWD-k számára a kontrollal (három napos kontroll időszak eredményeinek átlagával) és a guanozin önmagában történő beadásával összevetve: a statisztikai elemzések eredményei. A kezelések után zárójelben, amire az összehasonlítás vonatkozik. Rövidítések: GUO, guanozin; IND, indometacin; SCH 58261, 7-(2-feniletil)-5-amino-2-(2-furil)-pirazolo-[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidin; SWD, *spike-wave discharge* (tüske-hullám kísülés); TEOF, teofillin; *, p<0,05; **, p<0,01; ***, p<0,001.

Kezelések (7-10 csoport)	Bonferroni poszt-hoc teszt (szignifikancia szint/t érték)			
	30-90 perc	90-150 perc	150-210 perc	210-270 perc
50 mg/kg ALLOP+100 mg/kg UA				
50 mg/kg ALLOP+100 mg/kg UA és 50 mg/kg ALLOP	***/6,668	***/4,698	-/2,532	-/0,985
50 mg/kg ALLOP+100 mg/kg UA és 100 mg/kg UA	-/0,948	-/0,133	-/0,284	-/0,417
50 mg/kg ALLOP+100 mg/kg UA és kontroll	***/9,322	***/5,917	-/1,976	-/0,114
50 mg/kg ALLOP+500 mg/kg INO				
50 mg/kg ALLOP+500 mg/kg INO és 50 mg/kg ALLOP	**/3,976	***/6,195	***/8,204	***/4,897
50 mg/kg ALLOP+500 mg/kg INO és 500 mg/kg INO	***/4,783	***/7,063	***/8,002	***/4,604
50 mg/kg ALLOP+500 mg/kg INO és kontroll	***/9,520	***/10,620	***/10,600	***/6,042
10 mg/kg IND+100 mg/kg UA				
10 mg/kg IND+100 mg/kg UA és 10 mg/kg IND	***/5,167	**/3,418	-/1,828	-/0,159
10 mg/kg IND+100 mg/kg UA és 100 mg/kg UA	***/5,778	***/4,696	-/1,842	-/0,437
10 mg/kg IND+100 mg/kg UA és kontroll	-/0,215	-/0,081	-/0,027	-/0,215
500 mg/kg INO+100 mg/kg UA				
500 mg/kg INO+100 mg/kg UA és 500 mg/kg INO	***/7,239	***/8,514	***/10,100	***/4,309
500 mg/kg INO+100 mg/kg UA és 100 mg/kg UA	-/0,223	-/1,237	***/4,176	**/3,383
500 mg/kg INO+100 mg/kg UA és kontroll	***/9,878	***/9,821	***/10,760	**/3,901

Az i.p. allopurinol húgysavval és inozinnal, az indometacin húgysavval, valamint az inozin húgysavval történő kombinált alkalmazásának hatása az SWD számra e szerek önmagában való alkalmazásának hatásával és a kontrollal (a három napos kontroll időszak eredményeinek átlagával) összevetve: a statisztikai elemzések eredményei. Rövidítések: ALLOP, allopurinol; INO, inozin; SWD, *spike-wave discharge* (tüske-hullám kisülés); UA, húgysav (*uric acid*); **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.