

A szteroidhormonok szerepe az oxidatív stressz elleni védekezésben

Békési Gábor
Fehér János

THE ROLE OF STEROID HORMONES IN THE PROTECTION AGAINST OXIDATIVE STRESS

The incidence of vascular diseases increases in postmenopausal women. This negative trend seems to be controllable favourably by hormone replacement therapy (HRT). Based on the free radical mediated mechanism of atherogenesis the authors try to find the reasons for these observations on the basis of their and others' data. They consider the increase of activity and amount of neutrophil enzyme myeloperoxidase by certain steroid particulars one of the most important elements of the vasoprotective effect of HRT. This increase diminishes the production of superoxide anion by the inhibition of the NADPH-oxidase enzyme. The observation proved firstly by the authors, that the plasma levels of myeloperoxidase - and so the ability for the inhibition of superoxide anion production by neutrophils - decreases in elderly people, might explain the higher incidence of some free radical mediated illnesses in the elderly. The authors also give a short review of antioxidant effects of steroids in general.

Posztmenopauzában lévő nőknél halmozódnak az érrendszeri megbetegedések. E negatív tendencia hormonpótlással megfékezhetőnek látszik. A szerzők saját és mások adatai alapján az atherogenesis szabad gyökös mechanizmusából kiindulva próbálják megtalálni a jelenés okait. A hormonpótlás vasoprotectiv hatásának egyik lényegi elemét abban látják, hogy bizonyos, még nem tisztázott szteroidstruktúrá-részletek fokozzák a neutrophyl granulocyták mieloperoxidáz enzimjének aktivitását és mennyiségét, ami a NADPH-oxidáz gátlása révén csökkenti a szuperoxid anion termelődését. A szerzők által elsőként igazolt megfigyelés, miszerint az életkor előrehaladtával mindkét nemből csökken a plazma mieloperoxidáz-szintje (ezáltal mérséklődik a neutrophil granulocyták szuperoxidanion-termelésére kifejtett gátlóhatás), magyarázatul szolgálhat az idős korban halmozódó, szabadgyök-eredetűnek tartott betegségek jelentkezésére. A szerzők egyidejűleg rövid áttekintést is adnak a szteroidok antioxidáns hatásairól általában.

Correspondence:
Gábor Békési, MD
Semmelweis University, Faculty of Medicine
2nd Department of Medicine
H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

Levelezési cím:
dr. Békési Gábor,
Semmelweis Egyetem, ÁOK,
II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

**steroid hormones,
myeloperoxidase enzyme,
superoxide anion, antioxidant effect,
hormone replacement therapy,
vasoprotection**

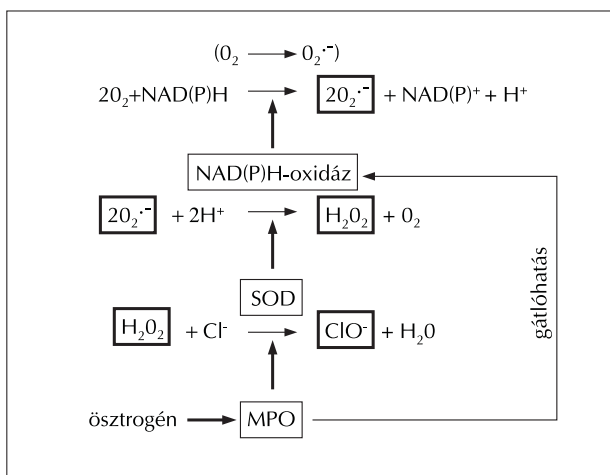
**szteroidhormonok,
mieloperoxidáz enzim,
szuperoxid anion, antioxidáns hatás,
hormonpótlás,
vasoprotectio**

Sokat emlegetett klinikai tapasztalati tény a reprodukciós korban lévő nők védettsége az atherosclerosis szemben (1). A menopauza jelentkezését követően viszont lényegesen emelkedik a progresszív érfalkárosodás kockázata (2–5).

Kísérleti adatok sora bizonyítja, hogy a vér alakos elemei, különösen a fehérvérsejtek, fontos szerepet játszanak az atherogenesisben (6). A szakirodalom

a leukocyták és az endothelsejtek káros interakciójában meghatározó tényezőnek tartja a szabad gyököket (7, 8). Az érfalban az oxigén eredetű szabad gyökök (reactive oxygen species, ROS) fokozódó termelése nagymértékben hozzájárul azokhoz a strukturális és funkcionális változásokhoz, amelyek együtt járnak az érszűkülettel (9).

A szabad gyökös reakciók gátolják a szérum-

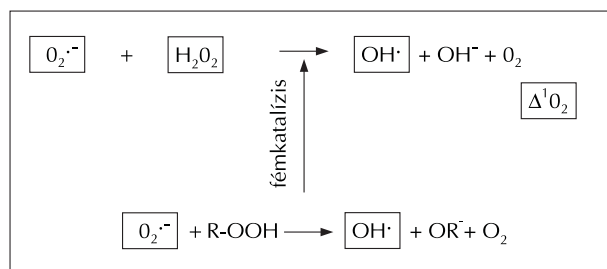


1. ábra. A szuperoxid anion, a hidrogén-peroxid (a második reakció terméke) és a hypochlorit ion (a harmadik reakció terméke) képződése. A reaktívoxigén-intermedierek sötét keretben láthatók. A világos keretek az enzimeket jelzik; a vastag nyílak a katalizáló hatást, a vékonyak a reakciók irányát mutatják. A szuperoxid anion (az első reakció terméke) számos más, reaktív gyök forrásául szolgál. Munkahipotézisünk szerint az ösztrogén a mieloperoxidázra fokozó, a mieloperoxidáz a NADPH-oxidáz irányában gátlóhatást fejt ki. Az ábrák egyéb közleményeinkben található illusztrációink módosított változatai (12, 13)

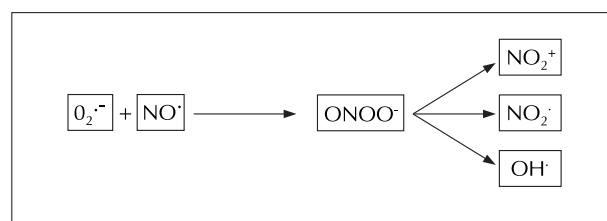
MPO: mieloperoxidáz, SOD: szuperoxid-dizmutáz

elasztáz-inhibitor és a prosztaciklinszintetáz enzimek aktivitását. Az elasztázinhibitor gátlása miatt az érfalban aktiválódnak az elasztázok, ezáltal felbomlanak az elasztin keresztkötései, és a lizin oldalláncok reakcióba lépnek a plazmában és az erek falában előforduló lipidperoxidációs termékekkel. A prosztaciklinszintézis csökkenése következtében a trombocyták intenzívebben kötődnek az endothelhez. A trombocyták is termelnek reaktívoxigén-intermediereket, ezáltal tovább fokozódik az érkárosodás mértéke. A scleroticus plakk kristályos koleszterinje aktiválja a komplemet 5a-t, ennek következtében a granulocyták aggregálódnak, az endothelsejtekhez tapadnak, szabad gyököket termelnek (10).

A legfontosabb szabad gyöknek a szuperoxid anion tarthatjuk. Bár ez a gyök önmaga csak korlátozott mértékben reaktív, azonban a lecitin-koleszterol-membránokban peroxidációs folyamatokat indukál (11), és számos más, jóval agresszívebb gyök forrásául is szolgál (1-3. ábra). Hidrogén-peroxiddal reagálva hidroxilgyök és singlet oxigén keletkezik belőle, ezek a fő okai a lipidek szabad gyökös átalakulásának, a lipidperoxidációnak (vagyis az atherogenesis döntő mozzanatának) (2. ábra) (14). Állatkísérletes adatok szerint a szuperoxid anion szignifikánsan stimulálja az érfal simaizomsejtjeinek a proliferációját (15). Reakcióba lép a számos pozitív hatással (vasodilatatio, throm-



2. ábra. A hidroxilgyök termelése. A molekuláris oxigén helyett alternatív módon singlet oxigén is képződhet (felső sor, az O_2 alatt). A reaktívoxigén-intermedierek keretben láthatók



3. ábra. A szuperoxid anionnak a nitrogén-oxiddal létrejövő reakciója, azaz a peroxinitrit képződése. A szétartó nyílak a peroxinitrit lebomlási módjának lehetőségeit demonstrálják (felülről lefelé: nitroniumion, nitrogén-dioxid, illetve hidroxilgyök). A reaktívoxigén-intermedierek keretben láthatók

bocytáaggregáció-gátlás stb.) rendelkező nitrogén-oxiddal (NO), s a szuperoxid anion közömbösíti a nitrogén-oxidot. A keletkező peroxinitrit is oxidálja a lipoproteineket, illetve további, igen reaktív gyökké alakul át (3. ábra) (16); állatmodellekben pedig a szívizomzat hatékonyságának csökkenését okozza (17).

A szteroidhormonok szerepe a szuperoxid anion termelésében

A hormonálisan aktív nők védettsége és az atherogenesis szabad gyökös elmélete tükrében kézenfekvő az a kutatási irány, amely a női nemi hormonok antioxidáns hatásának kimutatását célozza. Az irodalomban egyre nagyobb számban találhatók olyan közlemények, amelyek e hatás meglétét bizonyítják, ennek mechanizmusa azonban még nem tisztázódott (18, 19).

Az ösztrodiólról kiderült, hogy az LDL-oxidációra (20) és a lipoprotein(a)-szintre kifejtett hatásán (21) túl különböző modellekben csökkenti a szuperoxid anion termelését (22, 23).

dr. Békési Gábor,
 dr. Fehér János:
 Semmelweis Egyetem, ÁOK,
 II. Sz. Belgyógyászati Klinika,
 Budapest.
 Érkezett: 2000. november. 21.
 Elfogadva: 2001. január 17.

Néhány, néha ellentmondásos adat is rendelkezésre áll a többi szteroidnak a szuperoxidion-fel-szabadulásra gyakorolt hatásáról (9, 24–32). E munkák során a legkülönbébb sejttípusokat használták, így érthető, hogy nem egységesek a levont következtetések.

Néhány közlemény szerint az ösztrogén fokozza a szuperoxid anionok termelését (24, 25), míg mások eredményei alapján (s ez a mára elfogadottá vált nézet) ennek éppen az ellenkezője az igaz (22, 23). Hidrokortizon parenteralis adása után két órával az egér lépsejtjeiben a szuperoxid anion mennyiségének növekedését figyelték meg (26). Egy másik, humán vizsgálatban a mellékvese glükokortikoid hormonja csökkentette a szuperoxid-kiáramlást (27). A progeszteronról kiderült, hogy fokozza az emberi spermiumok szuperoxid-termelését (28), de ugyanezt patkányok mononukleáris sejtjeiben gátolja (29). Más közlemények szerint az ösztrogén, a progeszteron, a tesztoszteron és a kortizol közül egyik sem befolyásolja a szuperoxid anion képződését (30–32).

Az aldoszteron ilyen irányú szerepének vizsgálatával munkacsoportunk foglalkozott először. Kísérleteink során egészséges, középkorú, gyógyszerrel nem szedő és nem is dohányzó, önkéntes donoroktól vettünk vért, neutrophil granulocyták szeparálásának céljára. A megfelelő sejtszámú mintákat az egyes szteroidok 3-3 koncentrációjával együtt inkubáltuk, majd megmértük a sejtekből felszabaduló szuperoxid anion mennyiségét. Azt találtuk, hogy valamennyi szexuálszteroid és a kortizol egyértelműen csökkentette a szuperoxid anion termelését, az aldoszteronnak viszont egyáltalán nem volt ilyen hatása (33, 34). Úgy tűnik tehát, hogy a szteroidstruktúra bizonyos része vagy részei magukban hordozzák a legfontosabb szabad gyök termelését gátló képességet, és így erélyes antioxidáns hatásúak. Ennek alapján a szteroidok nemi, illetve glükó-, mineralokortikoid tulajdonsággal már nem rendelkező, majdani derivátumai kiinduló pontjai lehetnek új, szabadgyökfógo gyógyszererek kifejlesztésének.

A szteroidhormonok egyéb szabad gyökös reakciókban

A szteroidok egyéb támadáspontokon megnyilvánuló antioxidáns hatására is találunk irodalmi adatokat. A közös szteroidoknak (szterolok, epesavak, D-vitamin, C₁₈-, C₁₉-, C₂₁-szteroidok) csaknem valamennyi képviselője rendelkezik valamilyen gyökeltakarító, scavenger tulajdonsággal (35). A metilprednizolonról bebizonyosodott, hogy a liposzómákban gátolja az ultraibolya fény általi fotoperoxidációt (11), és képes megelőzni a lipid-hidroper-

oxid termelést (36). A macska gerincvelőszövetében a glükokortikoidok gyengítik a szabad gyökös reakciókat és a lipidperoxid-képzést (37). A 21-aminoszteroidokról sikerült igazolni, hogy „befogják” a lipidperoxil-gyököket és a szuperoxid aniont, továbbá blokkolják a szabad gyökös lipidláncreakciókat és az oxigéngyökök által stimulált intracelluláris proteolízist. Kiderült, hogy gátolják az oxigéngyökök generálását, és megelőzik a lipidgyökök membránon keresztüli diffúzióját. Tisztázódott továbbá, hogy képesek lassítani az antioxidáns hatású E-vitamin inaktívációját, és fokozzák ennek a vitaminnak a gyökfógo képességét (38). Ezenkívül a 21-aminoszteroidok mérséklék az idegi struktúrákban a vasfüggő lipidperoxidációt (39). Ez a hatás erősebb, ha a szteroidszerkezet D-gyűrűjéhez vaskelátor kapcsolódik (40). Továbbá az antioxidáns 21-aminoszteroidok citoprotektív aktivitásúak, szöveti kultúrákban a sejt növekedésére és funkciójára is hatnak (41). Ezek az említett hatásokon túl a 21-aminoszteroidoknak lipidperoxil- és fenoxigyökfógo tulajdonságuk is ismert (42). A dehidroepiandroszteron szintén gátolja a vasfüggő lipidperoxidációt, patkányokban fékezi az aorta falában a „fatty streak” képződését, ugyanakkor fokozza a szuperoxid anion lebontó enzim, a szuperoxid-dizmutáz (SOD) termelődését a máj mitochondriumaiban, késlelteti az öregedés folyamatát, és redukálja a karcinogének mitogén hatásait (43). A szakirodalom a dehidroepiandroszteronnak preventív szerepet tulajdonít az atherosclerosis kifejlődésével szemben, csökkent vérszintje esetén fokozódik a cardiovascularis mortalitás (44). Újabb adatok szerint férfiaknál a tesztoszteron alacsonyabb plazmaszintje kapcsolatba hozható a coronariaelváltozások nagyobb gyakoriságával (45). Ez is ellentmond a tesztoszteron érhatásairól vallott eddigi nézeteknek.

A mieloperoxidáz enzim feltételezhető szerepe

A szteroidok itt felsorolt, több támadáspontú antioxidáns képességének hátterében minden bizonnyal számos, eddig csak részben tisztázott mechanizmus állhat. Említett munkánkban a szteroidok többsége gátolta az emberi neutrophil granulocyták szuperoxidion-termelését. Izgalmas kérdésként merült fel számunkra, vajon milyen változás következik be szteroidhatásra a neutrophil sejtek aktivitásában. A neutrophil sejtek aktivitásának egyik legelfogadottabb markere a bennük termelődő mieloperoxidáz enzim felszabadulásának mértéke. Tisztázni kívántuk, hogyan változik ennek az enzimnek az intracelluláris aktivitása, illetve extracelluláris mennyi-

sége, például a hormonpótló terápiában részesülő, menopauzában lévő nők esetében. Tizenkét napos ösztrogénterápia után a kezelés előtti időponthoz képest szignifikánsan magasabbnak találtuk a mieloperoxidáz enzim sejten belüli aktivitását és a környezet felé ürülő mennyiségét (46, 47). Első megközelítésben ez meglepő eredménynek tűnt, hiszen a mieloperoxidáz maga is gyöktermelő folyamatot katalizál (1. ábra). Hogyan lehetséges, hogy az antioxidáns hatású ösztrogén fokozza a szabadgyök-termelésben részt vevő enzim szintjét? E paradoxon feloldása érdekében egy másik kísérletünkben egészséges önkéntesek izolált neutrophil sejtjeihez növekvő mennyiségű mieloperoxidázt adtunk, majd inkubációjukat követően megmértük szuperoxidation-termelésüket. Mieloperoxidáz hatására szignifikánsan csökkent a neutrophil granulocyták szuperoxidation-kibocsátása (47, 48). Ezen eredményünk összhangban áll *Jandl és Babior* közleményének (49) megállapításával, miszerint a mieloperoxidáz szerepet játszhat a neutrophilek szabadgyök-termelése egészének (respiratory burst) terminációjában. Ez valószínűleg negatív feed-back-szerűen mehet végbe, azaz a mieloperoxidáz (vagy feltehetően inkább az általa katalizált reakciók valamelyik terméke) gátolja a fehérvérsejtekben zajló szabadgyök-termelő láncreakció első enzimjének, a NADPH-oxidáznak az aktivitását. A reakciósorozat harmadik enzime maga a mieloperoxidáz (1. ábra).

Yamada, Yoshida és Hashinaka eredményei (50), amelyek alapján ösztrogénreguláció alatt álló, a mieloperoxidáz gén expressziójában érintett DNS-szakaszokat igazoltak, alátámasztják feltevésünket, miszerint az ösztrogének a mieloperoxidáz enzim közvetítésével fejtenék ki előnyös, szuperoxid-csökkentő, antioxidáns hatásukat. Az ösztrogén mieloperoxidázra kifejtett in vitro hatását egyébként *Jansson* is leírta (51).

A mieloperoxidáz kulcsszerepére utalnak azok az eredményeink is, amelyek szerint menopauzában lévő nők intracelluláris mieloperoxidáz-aktivitása, valamint plazmaszintje szignifikánsan alacsonyabb, mint a hormonálisan aktív életkorban lévőké. A plazmakoncentrációk tekintetében hasonló eredményt kaptunk azonos életkorú férfi populációk összehasonlításakor is (48, 52). A granulocyták mieloperoxidáz-aktivitása egyébként az ovulációval kapcsolatos ösztrogén csúcs idején, valamint a terhesség második felében, az ösztrogénszinttel párhuzamosan emelkedik (53, 54). Akut pancreatitisben a fokozott mieloperoxidáz-aktivitás a szuperoxid anionok csökkent termelésével jár együtt (55). Ezek a közlemények is egybevágnak adatainkkal.

A kérdést a másik oldalról vizsgálva, ugyancsak az eredményeinket alátámasztó információkat találhatunk. Mieloperoxidáz-hiányban szenvedő bete-

geknel emelkedett oxigénfelhasználást és fokozott szuperoxidation-, valamint egyéb szabadgyök-termelést sikerült kimutatni (56, 57).

Az ösztrogénhatásra fokozódó mieloperoxidáz-aktivitás több más szempontból is hasznosnak tartható. Például a mieloperoxidáz által modifikált HDL növeli a koleszterol kiáramlását az atherogenesisben kulcsszerepet játszó habos sejtekből (58). A mieloperoxidáz által az említettek szerint létrejövő NADPH-oxidáz-gátlás előnyös, mivel az utóbbi enzim szerepet játszik az LDL oxidálásában (59). Bár a mieloperoxidáz szintén oxidálja az LDL-t (60, 61), szuperoxidation-termelésének gátlásával ugyanakkor ennél lényegesebb, antioxidáns hatást fejt ki.

Az ösztrogének fokozzák az érfal szempontjából pozitív hatású nitrogén-oxid kiáramlását az endothelsejtekből (62). E tény lehetséges magyarázata, hogy a hormon a mieloperoxidáz-aktivitás növelése révén csökkenti a szuperoxid anion termelését, és az alacsonyabb szuperoxidszint mellett kisebb az esélye annak, hogy a gyök semlegesítse a nitrogén-oxidot.

A NADPH a nitrogén-oxid termeléséért felelős enzim, a nitrogén-oxid-szintáz egyik kofaktora (62). *Kauser és Rubányi* szerint a nitrogén-oxid ösztrogénhatásra kialakuló, fokozott termelődésének hátterében feltehetően a nitrogén-oxid-szintáz valamelyik kofaktorának jobb elérhetősége áll (63). Ha elfogadjuk, hogy a mieloperoxidáz rendszer gátolja a NADPH-oxidázt, ösztrogén- (ezáltal mieloperoxidáz-) hatásra minden bizonnyal nem használódik el annyi NADPH, tehát emelkedik a nitrogén-oxid-szintáz kofaktorának, a NADPH-nak a szintje. Ez is egy magyarázat a nitrogén-oxid ösztrogénhatásra kialakuló, növekvő termelődésére.

Általánosan ismert a terhes nők bakteriális infekciókkal szembeni érzékenysége. Egy állatkísérletben ösztrogénnel előkezelt egereket *Gonococcus*szal fertőzve letális szepszis alakult ki, míg hormon-előkezelés nélkül ezt el tudták kerülni (64). A neutrophil sejtekben termelődő szabad gyökök, főleg a hypochlorit ion, kifejezett baktericid hatásúak, nélkülük a phagocytált kórokozók nem pusztulnak el. A phagocytosis során a kórokozó a membránstruktúrával körülvett phagosómába kerül, és ide ürül az addig a sejtek azurophyl granulumaiban tárolt mieloperoxidáz is, hogy az általa katalizált reakció terméke elpusztíthassa a patogén részecskét. A NADPH-oxidáz a sejtmembrán integráns része, így egymásra találása a mieloperoxidázzal könnyen létrejöhethet a phagosómában. A phagosoma a sejt belsőjéből a későbbiek folyamán ismét a felszínre nyíthat, ezáltal a mieloperoxidáz az extracelluláris térbe kerül. Ez a magyarázata annak, hogy detektálható a plazmában. Az ösztrogén által fokozott mieloperoxidáz-aktivitás miatti szabadgyöktermelés-gátlás

ÖSSZEGZÉS

- Az életkor emelkedésével, feltehetően az alacsonyabb nemihormon-szintek miatt, csökken a neutrophil granulocyták mieloperoxidáz enzimjének intracelluláris aktivitása és plazmaszintje.
- A mieloperoxidáz gátolja a szuperoxid anion termelődését, tehát alacsonyabb koncentrációja esetén minden bizonnyal növekszik a szabad gyökök mennyisége; ez magyarázatul szolgálhat több, szabad gyökök által kiváltott elváltozás (atherosclerosis, carcinoma, hypertonia bizonyos típusa, öregedés) időskori felgyorsulására.
- A mieloperoxidáz farmakológiai modulálásával (a felelős szteroidstruktúra-részlet megtalálásával) új, antioxidáns hatású gyógyszer csoport válhatna kifejleszthetővé, és ezáltal új perspektívák nyílhatnak az atherosclerosis, valamint a többi, szabad gyök mediálta betegség megelőzésében.
- A mieloperoxidáz szintjének majdani, rutinszerű laboratóriumi meghatározásával új prediktor kerülhet előtérbe, amely indirekt módon alkalmas lehet a vascularis veszélyeztetettség fokának, bizonyos hypertoniátípusra való hajlamnak és esetleg a kórokozókkal szembeni érzékenységnek a megítélésére.
- Úgy tűnik, a nemi hormonok megőrizhetik az ember „vascularis fiatalságát” is, tehát a hormonpótlás nemcsak a nőknél, hanem mindkét nemből előnyökkel járhat, a megfelelő alkalmazási szabályok betartása és az esetleges kockázati tényezők szigorú mérlegelése mellett.

tehát az érfa védelme szempontjából előnyösnek, a fertőzések elleni védekezés oldaláról nézve viszont inkább hátrányosnak tűnik. Ezek az adatok is alátámasztják azt a tényt, hogy a szabad gyökök nem egyértelműen veszélyes molekulák: az életfolyamatok bizonyos területein, bizonyos mértékig szükséges és pozitív a szerepük (10). Betegséget főleg a sejtekből kijutva, a helyi antioxidáns mechanizmu-

sok elnyomását követően, az extracelluláris szöveteket károsítva okozhatnak.

A szteroidoknak a vasoconstrictor hatású szuperoxid anionok szintjére gyakorolt mérséklő hatása a coronariakeringés szempontjából nyilvánvalóan pozitív (7, 15). Nőknél az ötödik-hatodik évtizedben határozottan emelkedik az addig viszonylag alacsonyabb vérnyomás (65). Ezt a hormonpótlással módosítható vérnyomás-emelkedést (66, 67) a posztmenopauzában kialakuló hormonhiány magyarázza, amely az érfa biomechanikai tulajdonságainak változásait, gyorsuló rugalmatlanná válását okozza (68–73). A korábbi gondolatmenetet folytatva, a klimakteriumban az alacsony hormonszint melletti csökkent mieloperoxidáz-aktivitás miatt a vasoconstrictor természetű szuperoxidanion-termelődés feltehetően kevésbé gátolt, szintje tehát emelkedik, és ez egyenes út lehet a vérnyomás emelkedése felé.

Következtetések

Az irodalmi adatok és saját eredményeink alapján a szteroidvegyületek jelentős része több támadásponton is hatva kifejezett antioxidáns hatású. A szteroidok csökkenteni tudják az egyik legfontosabb szabad gyök, a szuperoxid anion szintjét. Ennek magyarázataként feltehetően a fokozott mieloperoxidáz-aktivitás általi NADPH-oxidáz-gátlás szolgál. Adott tehát a feladat, hogy megtaláljuk a szteroidszerkezetnek azt az összetevőjét, amely felelőssé tehető e hatásért, és így elérhető közelségbe kerülhet az új, hatásos, antioxidáns tulajdonságú gyógyszerek kifejlesztése. Ez nemcsak az érfa védelem szempontjából, hanem a számtalan egyéb, szabad gyökök által kiváltott betegségre is gondolva (carcinogenesis, öregedés, májkárosodás stb.), más oldalról nézve is beláthatatlan jelentőségű.

IRODALOM

1. Selzman CH, Whitehill TA, Shames BD, Pulido ES, Cain BC, Harken AH. The biology of estrogen-mediated repair of cardiovascular injury. *Ann Thoracic Surg* 1998;65:868-74.
2. Matthews KA, Meilahn E, Kuler LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989;321:641-6.
3. Székács B. Szív-érrendszeri veszélyeztetettség nők körében a nemi hormontermelés megszüntése után. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 1999;4(5):280-83.
4. Székács B, Masszi G. Cardiovascularis rizikó és védelem a menopausában. A menopausa időszere kérdései. Szerk.: Cseh-Dancsós-Tóth. Budapest: B+V Lap- és Könyvkiadó Kft. 2000.
5. Ács N, Vajó Z, Miklós Z, Siklósi G, Paulin F, Székács B. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular mortality in Central Europe. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55(3):160-62.
6. Elneihoum AM, Falke P, Hedblad B, Lingrade F, Ohlsson K. Leukocyte activation in atherosclerosis, correlation with risk factors. *Atherosclerosis* 1997;131(1):79-84.
7. Das UN. Can free radicals induce coronary vasospasm and acute myocardial infarction? *Med-Hypotheses* 1992;39(1):90-94.
8. Mohácsi A, Kozlowszky B, Kiss I, Seres I, Fülöp T. Neutrophils obtained from obliterative atherosclerotic patients exhibit enhanced resting respiratory burst and increased degranulation in response to various stimuli. *Biochim Biophys Acta* 1996;1316(3):210-16.
9. Marumo T, Schini-Kerth VB, Brandes RP, Busse R. Glucocorticoids inhibit superoxide anion production and p22 phox mRNA expression in human aortic smooth muscle cells. *Hypertension* 1998;32(6):1083-8.
10. Feher J, Csomos G, Vereckei A. Free radical reactions in medicine. Springer Verlag; 1987.
11. Seligman ML, Mitamura J, Shera N, Demopoulos HB. Corticosteroid (methylprednisolone) modulation of photoperoxidation by ultraviolet light in liposomes. *Photochem Photobiol* 1979;29:549-58.
12. Békési Gábor, Ács Nándor, Székács Béla. Hormonpótlás-keringő alakelemek-reológiai tényezők. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 1999;4(5):308-10.

13. Békési Gábor, Magyar Zoltán, Kakucs Réka, Sprintz Detlef, Kocsis Ibolya, Székács Béla, et al. Emberi neutrophil granulocyták mioleperoxidáz aktivitásának és a belőlük felszabaduló enzim mennyiségének változása ösztrogén hatására. *Orvosi Hetilap* 1999; 140(29):1625-30.
14. Kellog EW, Fridovich I. Liposome oxidation and erythrocyte lysis by enzymically generated superoxide and hydrogen peroxide. *J Biol Chem* 1977;252(19):6721-8.
15. Cathapermal S, Lavigne MC, Leong-Son M, Alibadi T, Ramwell PW. Stereoisomer-specific inhibition of superoxide anion-induced rat aortic smooth muscle cell proliferation by 17 beta-estradiol is estrogen receptor dependent. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31(4): 499-505.
16. Van Der Vliet A, Smith D, O'Neill CA, Kaur H, Darley-Usmar V, Cross CE, et al. Interactions of peroxynitrite with human plasma and its constituents: oxidative damage and antioxidant depletion. *Biochem J* 1994;303:295-301.
17. Ferdinandy P, Panas D, Schulz R. Peroxynitrite contributes to spontaneous loss of cardiac efficiency in isolated working rat hearts. *Am J Physiol* 1999;276:H1861-7.
18. Shwaery GT, Vita JA, Keaney JF. Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17 beta estradiol. Requirement for estradiol modification. *Circulation* 1997;95(6):1378-85.
19. Kurzer MS. Dietary phytoestrogens. *Ann Rev Nu* 1997;17:353-81.
20. Maziere C, Ronveaux MF, Salmon S, Santus R, Maziere JC. Estrogens inhibit copper and cell-mediated modification of low density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1991;89:175-82.
21. Mosca L, Bowlin S, Davidson L, Jenkins P, Pearson TA. Estrogen replacement therapy and lipoprotein (a). *Circulation* 1991;84: 546A.
22. Arnal JF, Clamens S, Pechet C, Negre-Salvayre A, Allera C, Girolami JP, et al. Ethinylestradiol does not enhance the expression of nitric oxide synthase in bovine endothelial cells but increases the release of bioactive nitric oxide by inhibiting superoxide anion production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4108-13.
23. Buyon JP, Korchak HM, Rutherford LE, Ganguly M, Weissmann G. Female hormones reduce neutrophil responsiveness in vitro. *Arthritis Rheum* 1984;27(6):623-30.
24. Laloraya M, Jain S, Thomas M, Kopergaonkar S, Pradeep Kumar G. Estrogen surge: a regulatory switch for superoxide radical generation at implantation. *Biochem Mol Biol Int* 1996;39(5): 933-40.
25. Roy D, Liehr JG. Temporary decrease in renal quinone reductase activity induced by chronic administration of estradiol to male Syrian hamsters. *J Biol Chem* 1988;263(8):3646-51.
26. Vol'skii NN, Kozlov VA, Lozovoi VP. Effect of hydrocortisone on superoxide radical production by phagocytosing spleen cells. *Biull Eksp Biol Med* 1987;103(6):694-6.
27. Roilides E, Uhlig K, Venzon D, Pizzo PA, Walsh TJ. Prevention of corticosteroid-induced suppression of human polymorphonuclear leukocyte-induced damage of *Aspergillus fumigatus* hyphae by granulocyte colony-stimulating factor and gamma interferon. *Infect Immun* 1993;61(11):4870-7.
28. de Lamirande E, Harakat A, Gagnon C. Human sperm capacitation induced by biological fluids and progesterone, but not by NADH or NADPH, is associated with the production of superoxide anion. *J Androl* 1998;19(2):215-25.
29. Sugino N, Shimamura K, Tamura H, Ono M, Nakamura Y, Ogino K, et al. Progesterone inhibits superoxide radical production by mononuclear phagocytes in pseudopregnant rats. *Endocrinology* 1996;137(2):749-54.
30. Kita E, Takahashi S, Yasui K, Kashiba S. Effect of estrogen (17 beta-estradiol) on the susceptibility of mice to disseminated gonococcal infection. *Infect Immun* 1985;49(1):238-43.
31. Roilides E, Robinson T, Sein T, Pizzo PA, Walsh TJ. In vitro and ex vivo effects of cyclosporin A on phagocytic host defenses against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(12):2883-8.
32. Szeller SJ, Norton CE, Ball B, Gross JM, Aida Y, Pabst MJ. IFN-gamma and LPS overcome glucocorticoid inhibition of priming for superoxide release in human monocytes. Evidence that secretion of IL-1 and tumor necrosis factor-alpha is not essential for monocyte priming. *J Immunol* 1989;142(11):3985-92.
33. Békési G, Kakucs R, Várbíró Sz, Rácz K, Sprintz D, Fehér J, et al. In vitro effects of different steroid hormones on superoxide anion production of human neutrophil granulocytes. *Steroids* 2000;65(12):891-6.
34. Békési G, Kakucs R, Várbíró Sz, Rácz K, Sprintz D, Fehér J, et al. Effect of sex steroids on superoxide production by human granulocytes. 5th European Congress on Menopause, 1-5 July 2000. Copenhagen. *Maturitas* 2000;35(Suppl.1):S65.
35. Smith LL. Review of progress in sterol oxidations. *Lipids* 1996;31:453-87.
36. Demopoulos HB, Flamm ES, Seligman ML, Pietronigro DD, Tomassula J, DeCrescito V. Further studies on free-radical pathology in the major central nervous system disorders: effect of very high doses of methylprednisolone on the functional outcome, morphology, and chemistry of experimental spinal cord impact injury. *Can J Physiol Pharmacol* 1982;60:1415-24.
37. Hall ED, Braughler JM. Acute effects of intravenous glucocorticoid pretreatment on the in vitro peroxidation of cat spinal cord tissue. *Exp Neurol* 1981;73:321-4.
38. Jacobsen EJ, McCall JM, Ayer DE, VanDoornik FJ, Palmer JR, Belonga KJ, et al. Novel 21-aminosteroids that inhibit iron-dependent lipid peroxidation and protect against central nervous system trauma. *J Med Chem* 1990;33:1145-51.
39. Braughler JM, Pregenzer JF, Chase RL, Duncan LA, Jacobsen EJ, McCall JM. Novel 21-amino steroids as potent inhibitors of iron-dependent lipid peroxidation. *J Biol Chem* 1987;262:10438-40.
40. Braughler JM, Burton PS, Chase RL, Pregenzer JF, Jacobsen EJ, VanDoornik FJ, et al. Novel membrane localized iron chelators as inhibitors of iron-dependent lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol* 1988;37:3853-60.
41. Braughler JM, Chase RL, Neff GL, Yonkers PA, Day JS, Hall ED, et al. A new 21-aminosteroid antioxidant lacking glucocorticoid activity stimulates adrenocorticotropic secretion and blocks arachidonic acid release from mouse pituitary tumor (AtT-20) cells. *J Pharm Exp Therap* 1988;244:423-7.
42. Braughler JM, Pregenzer JF. The 21-aminosteroid inhibitors of lipid peroxidation: reactions with lipid peroxyl and phenoxy radicals. *Free Rad Biol Med* 1989;7:125-30.
43. Schauer JE, Schelin A, Hanson P, Stratman FW. Dehydroepiandrosterone and a beta-agonist, energy transducers, alter antioxidant enzyme systems: influence of chronic training and acute exercise in rats. *Arch Biochem Biophys* 1990;283:503-11.
44. Aragno M, Tamagno E, Boccuzzi G, Brignardello E, Chiarpotto E, Pizzini A, et al. Dehydroepiandrosterone pretreatment protects rats against the pro-oxidant and necrogenic effects of carbon tetrachloride. *Biochem Pharmacol* 1993;46:1689-94.
45. Collins P. Vascular effects of ovarian hormones. *Climacteric* 1999;2(Suppl.1):47,S14-1, 9-th International Menopause Society World Congress on Menopause, Yokohama
46. Békési G, Magyar Z, Kakucs R, Székács B, Fehér J. The changes in the myeloperoxidase activity of human neutrophil granulocytes and in the amount of enzyme deriving from them under the effect of oestrogen. *Menopause Review* 1997;2(2):51. IV. European Congress on Menopause, Vienna.
47. Békési G, Kakucs R, Magyar Z, Fehér J, Pázmány T, Sprintz D, et al. Menopause and HRT: effects on granulocyte myeloperoxidase activity, release and related free radical generation. *Climacteric* 1999;Vol2(Suppl.1):228. 9th International Menopausa Society World Congress on Menopause, Yokohama.
48. Békési G, Kakucs R, Sándor J, Sárváry E, Kocsis I, Sprintz D, et al. Age and plasma myeloperoxidase concentration-relation to superoxide anion production. *European Heart Journal* 2000;Vol21 [Abstract]Suppl.215: XXII. Congress of the European Society of Cardiology, Amsterdam.
49. Jandl RC, André-Schwartz J, Borges-Dubois L, Kipnes RS, McMurich BJ, Babior B. Termination of the respiratory burst in human neutrophils. *J Clin Invest* 1978;61:1176-85.
50. Yamada M, Yoshida M, Hashinaka K. Identification of transcriptional cis-element in introns 7 and 9 of the myeloperoxidase gene. *J Biol Chem* 1993;268:13479-85.
51. Jansson G. Oestrogen-induced enhancement of myeloperoxidase activity in human polymorphonuclear leukocytes—a possible cause of oxidative stress in inflammatory cells. *Free Rad Res Com* 1990;14:195-208.
52. Bekesi G, Kakucs R, Sandor J, Sarvary E, Kocsis I, Sprintz D, et al. Changes in human plasma concentration and intracellular activity of myeloperoxidase in groups of different age and gender, relation to superoxide anion production. *International Journal of Clinical Nutrition* 1999;Vol1:224. *International Congress on Atherosclerosis, Hypertension and Coronary Artery Disease, New Delhi.*
53. Cockle SM, Harkness RA. Changes in salivary peroxidase and polymorphonuclear neutrophil leukocyte enzyme activities during the menstrual cycle. *British J Obstetr Gynaec* 1978;85: 776-82.

54. Tsakonas DP, Nicolaidis KH. Myeloperoxidase activity and nuclear segmentation of maternal neutrophils during normal pregnancy. *Clin Lab Haemat* 1994;16:337-42.
55. Ferencz A, Róth E, Gál I. The role of neutrophil activation and inflammatory mediators in the pathomechanism of acute pancreatitis. 5-th Free Radical Research Conference. Aug. 25-27, 1997, Gödöllő, Hungary; p. 63.
56. Badwey J, Karnovsky M. Active oxygen species and the functions of phagocytic leukocytes. *Ann Rev Biochem* 1980;49:695-726.
57. Klebanoff S. Oxygen metabolism and the Toxic Properties of Phagocytes. *Ann Intern Med* 1980;93:480-89.
58. Francis GA, Mendez AJ, Bierman EI, et al. Oxidative tyrosylation of high density lipoprotein by peroxidase enhances cholesterol removal from cultured fibroblasts and macrophage foam cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:6631-5.
59. Zuckerman S, Bryan N. Inhibition of LDL oxidation and myeloperoxidase dependent tyrosyl radical formation by selective estrogen receptor modulator raloxifene (LY139481HCL). *Atherosclerosis* 1996;126:65-75.
60. Santanam N, Parthasarathy S. Paradoxical actions of anti-oxidants in the oxidation of low density lipoprotein by peroxidases. *J Clin Invest* 1995;95:2594-600.
61. Savenkova MI, Mueller DM, Heinecke JW. Tyrosyl radical generated by myeloperoxidase is a physiological catalyst for the initiation of lipid peroxidation in low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1994;269:20394-400.
62. Arnal JF, Clamens S, Pechet C, et al. Ethinylestradiol does not enhance the expression of nitric oxide synthase in bovine endothelial cells but increases the release of bioactive nitric oxide by inhibiting superoxide production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4108-13.
63. Kauser K, Rubanyi G. Potential cellular signaling mechanisms mediating upregulation of endothelial nitric oxide production by estrogen. *J Vasc Res* 1997;34:229-36.
64. Kita E, Kashiba S. Effect of estrogen (17 beta estradiol) on the susceptibility of mice to disseminated gonococcal infection. *Infect Immun* 1985;49:238-43.
65. van Ittersum FJ, van Baal WM, Kenemans P, Mijatovic V, Donker AJ, van der Mooren MJ, et al. Ambulatory – not office – blood pressures decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Hypertens* 1998;11(10):1147-52.
66. Szekacs B, Vajo Z, Acs N, Hada P, Csuzi L, Bezeredi J, et al. Hormone replacement therapy reduces mean 24-hour blood pressure and its variability in postmenopausal women with treated hypertension. *Menopause* 2000;7(1):31-5.
67. Hayward CS, Knight DC, Wren BG, Kelly P. Effect of hormone replacement therapy on non-invasive cardiovascular haemodynamics. *J Hypertens* 1997;15:987-93.
68. Nagai Y, Earley CJ, Kemper MK, Bacal CS, Metter LJ. Influence of age and postmenopausal estrogen replacement therapy on carotid arterial stiffness in women. *Cardiovasc Res* 1999;41:307-11.
69. Ács N, Székács B, Nádasy Gy, Várbiro Sz, Kakucs R, Monos E. Az ösztrogénhiány és a hormonpótló kezelés hatásai patkány kis artériáinak biomechanikai tulajdonságaira. *Magyar Nőorvosok Lapja* 1998;61(2):103-9.
70. Ács N, Székács B, Nádasy Gy, Várbiro Sz, Miklós Zs, Monos E. Medroxyprogesteron monoterápia és kombinált hormonpótló kezelés hatásai kis artériák biomechanikai tulajdonságaira. *Magyar Nőorvosok Lapja* 1998;61(5):389-94.
71. Kakucs R, Várbiro S, Székács B, Nádasy Gy, Ács N, Monos E. Direct relaxing effect of estradiol-17 beta and progesterone on rat saphenous artery. *Microvasc Res* 1998;56(2):139-43.
72. Várbiro S, Nádasy Gy, Ács N, Miklós Zs, Tőkés A, Monos E, et al. Menopauza-hypertonia-hormonpótlás: kis verőerek biomechanikai változásainak állatkísérletes vizsgálata. *Hypertonia és Nephrologia* 1999;3(5):219-80.
73. Belch JJ. The relationship between white blood cells and arterial disease. *Curr Opin Lipidol* 1994;5(6):440-6. Review.

VI. MÁJNAP

Továbbképző konferencia háziorvosok és gasztroenterológusok részére

Időpont: 2001. május 18.

Helyszín: Semmelweis Egyetem Elméleti Tömb (Budapest, IX. Nagyvárad tér)

Szervező: Májbetegéért Alapítvány, Fővárosi Szent László Kórház, III. Sz. Belgyógyászati Osztály (Hepatológia – Gasztroenterológia)

A konferencián elhangzó előadások:

Prof. Dr. Böszörményi Nagy György (Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet):
Hepatopulmonalis szindróma

Prof. Dr. Nemesánszky Elemér (Budai Irgalmasrendi Kórház): Portalis hypertensio és ascites
Dr. Péter Zoltán (Fővárosi Szent László Kórház): Portalis hypertensio és a gastrointestinalis traktus

Dr. Szőnyi László (Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika): Gyermekkori májbetegségek és szerepük a felnőttkori májbetegségek kialakulásában

Dr. Makara Mihály (Fővárosi Szent László Kórház): Az antivirális szerek szerepe a májbetegségek kezelésében

Dr. Rókusz László (Központi Honvéd Kórház): Májbetegségek elleni védőoltások; védőoltások májbetegnek

Dr. Görög Dénes (Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika):
A májtranszplantáltak gondozása

Az előadások 30 percesek, egy-egy tematikai blokkot kerekasztal-megbeszélés és vita követ. A rendezvény ideje alatt a szponzorok kiállítása tekinthető meg. A büfét az alapítvány biztosítja.

A rendezvényen való részvételt a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszéke 2 kreditponttal ismeri el.