

## Az oxidatív stressz és a betegségek

### Országos konferencia

Budapest, 2014. november 6–7.

A Prof. Dr. Fehér János által 1999-ben alapított Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság 2014. november 6–7-én Budapesten országos konferenciát rendezett. A konferencián a társaság tagjainak, a budapesti és a vidéki egyetemek prominens képviselőinek előadásai hangzottak el. A konferencia sikeres megrendezésében a Semmelweis Egyetem több klinikájának és intézetének munkatársai is részt vállaltak.

A konferencia célja volt:

- Felhívni a figyelmet a szervezetben végbemenő szabad gyökös reakciókra és az antioxidáns védekezés Janus-arcára.
- Bemutatni azokat a tényezőket, amelyek befolyásolják a szervezet redox-homeosztázisát.
- Ismertetni az oxidatív stressz jelentőségét egészséges szervezetben és romlását a különböző betegségekben.
- Foglalkozni az oxidatív stressz elleni gyógyszeres kezelésekkel, a műtéti technikákkal.
- Felhívni a figyelmet a természetes eredetű bioaktív molekulák, táplálkozási faktorok jelentőségére az egészségesekben és a betegségek kapcsán.

Az első nap délelőtti első szekciójában *Blázovics Anna*, *Lugasi Andrea*, *Hagymási Krisztina* és *Kocsis Ibolya* tartották azokat az alapvető információkat tartalmazó előadásokat, amelyek azután a többi előadás könnyebb megértését tették lehetővé a nem szabadgyök-kutatással foglalkozó hallgatóság számára.

Szent-Györgyi Albert (1941) Nobel-díjas kutató nevéhez fűződik az a tudományos felismerés, hogy a fehérjék élő állapotban csak in vivo, az élő sejtben lehetnek, és a kristályosítás során elvesztik „élő” jellegüket. Az élő állapot olyan sajátos fizikai állapot, amely elektronspin-rezonancia (ESR) -jelet ad, vagyis paramágneses. *Pohl és munkatársai* (1977) mérései alátámasztották, hogy az élő szövetek ESR szignáljárt főképpen a sejtalkotó részek fehérjéinek szabadgyök-jellege a felelős.

Az 1960-as évek elejétől a gumiiparban történtek olyan kutatások, amelyek az oxidációs folyamatok mérséklését szolgálták. Ezek a főleg N-oxid típusú antioxidánsok azonban a humán egészség megőrzése szempontjából alkalmatlanok terápiás hatás elérésére. Később, az antioxidánskutatás

újra orvosbiokémiai irányt vett, a *McCord és Fridovich* munkássága (1969–1976) kapcsán felfedezett szuperoxid-dizmutáz szerkezetének és funkciójának tisztázásával. A kataláz, a glutation-peroxidáz antioxidáns tulajdonságú enzimek, a szervezetben szintetizálódó kis molekulák, mint például a húgysav vagy a bilirubin antioxidáns tulajdonsága is ismertté vált.

A szabadgyök-kutatás létjogosultságát az 1970-es évek nagy felfedezései alapozták meg az orvostudomány területén. A korai kutatások a reaktív oxigén-szabadgyökök (ROS) kórélettani szerepét erősítették. A szabad gyökök toxicitásának jelentősége nem hagyható figyelmen kívül egyetlen betegséggel kapcsolatban sem, de vannak úgynevezett valódi szabad gyökös betegségek, mint például a radioaktív vagy az UV-sugárkárosodások, alkoholizmus, különböző kemikáliák okozta mérgezések, fémionterhelések.

A szervezetben keletkező NO szabad gyök 1992-ben az „év molekulája” lett. A kutatásokért *Furchgott*, *Ignarro* és *Murad* 1998-ban Nobel-díjat kapott.

Az a felismerés azonban, hogy a szabad gyökök és antioxidánsok egyensúlya meghatározó a normális szöveti működés szempontjából, alapvetően megváltoztatta a szabad gyökök toxicitásával kapcsolatos korábbi elképzeléseket. Bizonyítást nyert, hogy a sejtciklus szabályozása függ az intracelluláris redoxi állapottól.

2–3 milliárd évvel ezelőtt a legjelentősebb légszennyezés az O<sub>2</sub> megjelenése volt a légkörben. Az alkalmazkodás az O<sub>2</sub>-dús környezethez az oxigéntoxicitás elleni védelem kifejlesztése, az antioxidáns védelem elsődleges fontosságúvá vált. Az aerob respiráció alapvetően összekapcsolódott az antioxidáns védelmi rendszer fejlődésével. Ezt igazolja például a transzgenikus (mitokondriális) MnSOD-hiányos egerek állapota, amelyek többsége tüdő-rendellenesség miatt elpusztul közvetlenül a születés után, és az életben maradtak súlyos neurodegeneratív elváltozással élnek. Tehát az MnSOD nélkülözhetetlen a szervezet számára. A citoszol CuZnSOD-hiányos egér fenotípusosan normális, bár a reprodukció rendszerben vannak rendellenességek, de ezek az állatok túlélnek a mindennapi életet. Ez nem jelenti azt, hogy a CuZnSOD nem fontos, de hiányához adaptálódik a szervezet, és más veszi át a funkcióját.

A „Pecking Order” azt jelenti, hogy az antioxidánsok olyan redoxpotenciállal rendelkeznek, amely alapján a sor közepén helyezkednek el. Ennek köszönhetően kellő redukálóerővel rendelkeznek a szabad gyökökkel történő reakciókhoz, de gyengék

ahhoz, hogy redukálóreakciókat iniciáljanak. Redoxpotenciáljuk függvényében az antioxidánsok képesek regenerálni egymást. Például az aszkorbát (+282 mV) regenerálja a tokoferoxilgyököt (+480 mV), vagy az urátot <sup>•-</sup> (+590 mV).

A táplálkozási faktorok indirekt módon növelhetik a sejtek antioxidánskapacitását. Például a káposztafélék fő hatóanyagai, az izotiocianátok a fázis II. enzimek indukciója által, a glutation-S-transzferázok, kinonreduktázok (NAD[P]H-kinon-reduktáz), UDP-glukuronil-transzferázok, epoxidázok, g-glutamilsztein-szintáz, hemoxigenáz-1 indukcióján keresztül.

A g-glutamilsztein-szintetáz a redukált glutation szintézisének egyik döntő lépését katalizálja, a glutation-S-transzferázok közül néhánynak jól definiált glutation-peroxidáz aktivitása is van.

Az elmúlt években nagy jelentőséget tulajdonítanak (ottak) az antioxidáns kezelésnek az oxidatív stresszel összefüggő betegségek megelőzésében, illetve kezelésében. A kezdeti sikerek után azonban bizonyos antioxidánsok toxicitásáról, prooxidáns tulajdonságáról számoltak be (CARET, ATBC vizsgálat). A szervezetben lejátszódó fiziológiai szabadgyök-reakciók a szervezet működéséhez elengedhetetlenek, másodlagos jelátvivő szerepet töltenek be, így számos sejtműködést (növekedés, fejlődés, apoptózis, gyulladás) s az oxidatív stresszre adott választ is befolyásolhatják. Metaanalízisek eredményei alapján az antioxidáns béta-karotin, A-vitamin, E-vitamin alkalmazása nem alátámasztott az elsődleges és a másodlagos megelőzésben, s nincs bizonyíték a C-vitamin-pótlás élettartamot növelő hatására sem. Az előadásban áttekintették a lehetséges magyarázatokat, kitérve antioxidánsok prooxidáns tulajdonságaira, valamint a jelátviteli folyamatokat és a sejtműködést is befolyásoló hatásaikra. Megerősítést nyert azonban, hogy az antioxidánsok kombinált alkalmazása előnyösebb a terápiás hatás szempontjából.

Amerikai szerzők hívták fel először a figyelmet az egyes természetes eredetű hatóanyagoknak a laboratóriumi diagnosztikai meghatározások, mérések eredményeit befolyásoló hatására. Például az analitikai mérőmódszerekre kifejlesztett direkt zavaró hatásra. Elsősorban az immunkémiai meghatározások során, a fluoreszcens polarizációs immunoesszé területén tapasztaltak tévesen pozitív digoxinvérszinteket.

A hatóanyagok lehetséges enzimindukciót kiváltó vagy épp toxikus hatása jelenhet meg a májműködésre információt szolgáltató transzaminázok aktivitásértékeinek

emelkedésében. A hatás igazolásaként a természetes étrend-kiegészítő alkalmazásának elhagyása után az enzimértékek normalizálódnak.

Olyan hatóanyag vérszintjét mérték egy véletlen pozitív eredmény kapcsán (fenitoin), amely hatóanyag az adott készítményben szennyezőként volt jelen, jelenlétét a készítmény leírásában fel sem tüntették.

Egyre szélesebb körben, főleg az onkológiai betegellátásban kerül terápiás alkalmazásra nagy koncentrációban az aszkorbinsav. A vegyület kémiai tulajdonságából adódóan az oxidációs reakcióban kialakuló színes reakciótermék spektrofotometriás detektálásán alapuló mérő módszerek alkalmazásakor, elsősorban a vérszérum anyagszere-metabolitjainak (glükóz, húgysav, koleszterin stb.) vizsgálata során álnegatív eredmények születhetnek.

*Szentmihályi Klára, Mézes Miklós, Balogh Krisztián, Molnár Jeannette és May Zoltán* az alábbi témakörökben foglalták össze a legmodernebb eredményeket: a fémhomeosztázis és a szabad gyökök, a szelén jelentősége a táplálkozási láncban és a szelénpótlás betegségek kapcsán, valamint a toxikus fémek szerepe az emberi betegségekben, a bioszervetlen kémiai kutatások területén.

A változó vegyértékű esszenciális nehézfémionok (Cu-, Fe-, Mn-, Zn-ion) alapvető szerepet játszanak a biológiai oxidációban és az antioxidáns védekezőrendszerben egyaránt. Az átmeneti fémionok redukciója az oxidatív stressz fokozódásával járhat, így befolyásolják az apoptózis és a nekrosis folyamatát. Ezek az átmeneti fémionok, illetve néhány nem fémes elem és nem változó vegyértékű fémion (S-, Se-, P-, Mg-, Ca-ion) sejten belüli koncentrációjának megváltozása hatással van a jelátviteli folyamatokra, az NF- $\kappa$ B és AP-1 aktiválásában, az I $\kappa$ B kinázok szabályozásában. Az intracelluláris kalcium-, illetve magnéziumkoncentráció jelentősebb változása például a MAPK foszforilációs/defoszforilációs jelkaskádára hatva transzkripciós faktorokat aktivál (NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B, AP-1, NF-AT stb.), amik prooxidáns citokineket, interleukineket (IL-1, IL-6, IL-8), tumornekrosis-faktorokat (TNF- $\alpha$ , - $\beta$ ), különböző növekedési faktorokat (EGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , FGF, PDGF), interferonokat (IFN- $\alpha$ , - $\gamma$ ), kemokineket, limfotoxinokat, mitogéneket szabadítanak fel. Ezáltal számos enzim termelését indítják el, mint például a NADPH-oxidáz, CYP 450, CuZnSOD, MnSOD. A gastrointestinalis megbetegedések kialakulásában, illetve kezelésében is fontosak a fémes elemek. Szoros összefü-

gés található a fémek túlzott jelenléte, hiánya és a gyulladásos mediátorok között. A prosztaglandinok képződésekor keletkező reaktív oxigén- és szuperoxid-gyökök gátolják a ciklooxygenázok működését, amelyek közül a COX-2 gátlása a gyulladásos folyamatok ellen hat.

Ismert, hogy a szelén az antioxidáns rendszerben fontos szerepet tölt be, elsősorban a glutation-peroxidáz enzimeken keresztül, de más szelenoproteineknek is tulajdonítanak antioxidáns hatást.

A szelén napi szükségletét 55  $\mu$ g-ban, terhesség alatt 60  $\mu$ g-ban, szoptatás során 70  $\mu$ g-ban állapították meg. A szelén szelenoproteineken keresztül fejti ki hatását. Eddig 25 humán szelenoproteint azonosítottak. Számos proteinnek még ismeretlen a funkciója.

A szelén az endokrin rendszerben a dehidrogénáz enzimek révén befolyásolja a pajzsmirigy működését. Egyes európai centrumok ma már több éve sikeresen alkalmaznak szelénpótlást: egyrészt az autoimmun thyreoiditis kezelésében értek el jó eredményeket, másrészt úgy tűnik, hogy a Graves-Basedow-kór talaján kialakult enyhe endokrin ophthalmopathiát szintén jótékonyan lehet befolyásolni szelén adásával. A pontos hatásmechanizmus tekintetében még további kutatások szükségesek.

A humán fogyasztók szelénellátottságának javítása érdekében egyes országokban a gabonafélék szeléntartalmának növelését a talajok szeléntartalmának emelésével érték el nátrium-szelenát alkalmazásával. A megnövelt szeléntartalmú növényekben a szelén az állati és az emberi szervezet számára jól hasznosítható formában fordul elő, így alkalmas a szelénbevitel és az -ellátottság hatékony növelésére. A szerves szelénformák szervezetben történő raktározása ugyanis lényegesen jobb, mint a szervetlen vegyületeké. Az állati eredetű élelmiszerekben nagyrészt szeleno-cisztein formájában jelen lévő szelén általában jól hasznosul, biztosítva ezzel az emberi szervezet kielégítő szelénellátottságát.

A szekcióban foglalkoztak a toxikus fémek okozta emberi betegségekkel, sőt történeti áttekintést adtak az ókortól napjainkig előforduló mérgezésekkel kapcsolatban is. Már az Ebers-papiruszon, ami Kr. e. 1550-ből származik, több, ma is ismert mérgeanyagról található leírás. Az emberiség történelme során számos betegség okozói voltak a toxikus fémek, de szándékosan is bevetették ezeket mérgezőes gyilkosságok során, amelyek között vannak híres, közismert esetek is. A kor polihisztorai közül számosan (Paracelsus, Francis Bacon, Galenus, Harvey, Priestly) hozzájár-

ultak az orvos- és természettudományok fejlődéséhez toxikológiai kutatásaikon keresztül. A modern toxikológia megteremtésében többek között Cristenson, March, Gauthier és Ereseimius nevét kell említeni a XIX. századból. A bioszervetlen kémia mára már hatalmassá nőtt tudományterülete, elméletei, eredményei említendőek jelen korunkból, amelyek megkerülhetetlenek a szabadgyök-kutatás szempontjából.

A délutáni első szekció a diabetes, atherogenesis és új terápiás lehetőségek kérdéseivel foglalkozott. Az előadók *Somogyi Anikó, Mátyus Péter, Kender Zoltán, Reismann Péter, Horváth Eszter Mária és Stark Júlia* voltak.

A hyperglykaemia – amely az érlelmeszedés kialakulása szempontjából cukorbetegségben valószínűleg a legfontosabb patogenetikai tényező – jelen ismereteink szerint kétirányú, de valójában szorosan kapcsolódó fiziológiai folyamatot indít el. Egyrészt celluláris stresszt indukál, amelynek jele az oxidatív stressz, következményes szabad gyökös folyamatokkal. A szabad gyökök károsítják/módosítják a környező fehérje-aminosav-lipid struktúrákat. Másrészt nem enzimátikus glikáció indul meg. A nem enzimátikus glikáció a glükózmolekula kovalens kapcsolódását jelenti aminosavak, fehérjék, lipidek és nukleinsavak szabad aminosavcsoportjaihoz. Cukorbetegségben a glikáció az inzulindependens sejtekben, a felszíni fehérjestrutúrákban, a keringő fehérjékben és a szöveti fehérjékben figyelhető meg. Mind az átmeneti, mind a tartós hyperglykaemia hatására a sejten belüli reaktív oxigén- és szuperoxid-gyökök mellett a reaktív aldehidek mennyisége is felszaporodik.

A reaktív aldehidek felszaporodása kóros tényezőként szerepelhet a cukorbetegség késői szövődésének kialakulásában. E metabolitok közül kiemelendő a glükózfüggő  $\alpha$ -dikarbonil, a metilglioxál. A felhalmozódó metilglioxál káros hatással bír a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeinek inzulintermelésére, a fehérjék és nukleinsavak működésére és az egyik legfontosabb prekursora a késői glikációs végtermékeknek (advanced glycation end products – AGE). A metilglioxál-felhalmozódás elleni védelmet jelentő katabolikus rendszer, a glioxaláz enzimrendszer minden emlősejtben megtalálható.

A gesztációs diabetes mellitus (GDM), amely a szénhidrátház tartás terhe alatt felismert zavara, a terhességek átlagosan 2–6%-át érinti. A GDM szövődésének egyaránt veszélyeztetik az anyát és a magzatot. Az anyai szövődés között szerepel a magasabb metabolikus és cardio-

vascularis kockázat a későbbi élet során, amelyet egyes megfigyelések alapján az egészséges terhességek is növelhetnek. Az oxigén- és nitrogén eredetű szabad gyökök fokozott termelése és a csökkent antioxidáns kapacitás az oxidatív-nitratív stressz jellemzői. Az ilyen körülmények között kialakuló DNS-törések aktiválják a sejtmagban található poli(ADP-ribóz)polimeráz enzim (PARP), amely segíti a hiba kijavítását. NAD<sup>+</sup> igényes működése miatt azonban túlaktiválódása a sejt energiaraktárainak kimerüléséhez, illetve a sejt nekrozisához vezethet. Ismert, hogy ezek a folyamatok fontos szerepet játszanak az inzulinrezisztencia, a 2-es típusú cukorbetegség és a cardiovascularis betegségek kialakulásában. Az oxidatív-nitratív stressz növekedése egészséges terhességben is megfigyelhető. Az oxigén eredetű szabad gyökök, illetve a nitrogén-monoxid és a kénhidrogén fontos szerepet játszanak a placentációban és a placenta alacsony vascularis ellenállásának kialakításában. A placenta megnövekedett ellenállása akár előre is jelezheti a terhességi szövődmények, például a GDM későbbi kialakulását. Ismert GDM-ben az emelkedett oxidatív-nitratív stressz és a csökkent antioxidáns kapacitás mind a placenta és a köldögzsinór szöveteiben, mind az anyai és a magzati vérben. Ez az eltérés szerepet játszhat a betegség patogenezisében, illetve olyan korai szövődmények kialakulásában, mint a praeclampia vagy intrauterin retardáció. Az emelkedett oxidatív stressz egyrészt a terhesség során indukált eltéréseken keresztül, másrészt fennmaradása esetén az azt követő folyamatokban való részvétele során szerepet játszhat a korábban GDM-ben szenvedő, illetve multipara asszonyok magas metabolikus és cardiovascularis kockázatának kialakulásában.

Az amin-oxidáz enzimek két családjának, a szemikarbazid-szenzitív amin-oxidáz (SSAO) és monoamino-oxidáz (MAO-A és MAO-B) enzimeknek lehetséges patofiziológiai szerepéről újabb adatok váltak ismertté az elmúlt egy-másfél évtizedben, amelyek nyomán az SSAO és MAO-B enzimgátlók terápiás szerként történő alkalmazásának több lehetősége is felvetődött.

Az SSAO enzim humán szövetekben és plazmában van jelen. Az enzim révén primer aminok oxidatív dezaminálása megy végbe hidrogén-peroxid képződésével; a természetes szubsztátumokból, metil-aminból és aminoacetontól formaldehid, illetve metilglioxál képződik. Az enzim működési mechanizmusában a kulcsszerepet a topakinon kofaktor játssza. Ma már meggyőző adatok támasztják alá, hogy a

gyulladás kialakulásában, a leukocyták vascularis endothelialis sejtekbe történő áthatolásában a vascularis adhézis protein 1 (VAP-1, amelyről kiderült, hogy azonos az SSAO-val) is fontos feladatot tölt be. Megállapították azt is, hogy bizonyos patológiai körülmények között, így például diabetesben, retinopathiában és nephropathiában az SSAO enzim aktivitása a szérumban szignifikánsan fokozódik. A fokozott SSAO-aktivitás lehetséges következményeként a potenciálisan citotoxikus aldehidek mennyisége is kórosan megnő, ami vascularis károsodásokat, korai atherosclerosist eredményezhet. Mindezekből következik, hogy az SSAO-szint monitorozásának diagnosztikai, míg inhibitorainak terápiás jelentősége lehet.

Az érlemezés elsősorban az artériás rendszer tipikus helyein, az elágazásoknál és kanyarulatoknál alakul ki. Ezek a területeken a szabályos lamináris áramlás zavart szenved, ami a nitrogén-monoxid-szintáz csökkent expressziójához és a nitrogén-monoxid csökkent biológiai hozzáférhetőségéhez vezet. Fokozódik az endothelium permeabilitása a kis sűrűségű lipoprotein (LDL) számára, ami így felhalmozódik az érfal intimarétegében. Az LDL hatására nő a NADPH-oxidáz és xantinoxidáz aktivitása, és oxidatív stressz alakul ki. A szabad gyökök oxidálják az érfalba bejutott LDL-t, ami stimulálja a vascularis sejteket különböző sejtadhézis molekulák termelésére. Ezek hatására monocyták vándorolnak az érfalba, makrofágokká differenciálódnak, és a scavenger receptorai kon keresztül felveszik az oxidált LDL-t (oxLDL). Mivel a scavenger receptorok nem downregulálódnak az intracelluláris koleszterinszint növekedésére, a koleszterin felhalmozódik a makrofágokban és úgynevezett habos sejtek képződnek. A habos sejtek, az extracelluláris lipidek és sejttermékek együtt meszes plakkot alkotnak. Az oxLDL stimulálja a simaizomsejtek migrációját a tunica mediából az intimába, ahol azok kollagént termelnek, fibrosus plakkot alakítva ki. Az oxLDL hozzájárul a plakk destabilizációjához és a trombotikus szövődményekhez is azáltal, hogy elősegíti a simaizomsejtek apoptózisát, a fibrosus sapka meggyengülését, valamint a trombocyták aggregációját és adhéziját.

Cséplő Péter, Lantos János, Halmosi Róbert, Szokodi István, Vereckei András és Szelényi Zsuzsanna előadásaikban feltárták az endotheldiszfunkció, az endogén adaptáció, a poli(ADP-ribóz)polimeráz (PARP) enzim gátlásának előnyös voltát, a szívizom tartós túlterhelése oxidatív vonatkozásait

és a genetikai eltérések jelentőségét hypertóniás normális ejekciós frakciójú (EF) betegek esetében.

Számos klinikai tünetegyüttes, mint például a metabolikus szindróma klinikai megjelenési formáiban az endothelium közvetítette vazomotorfunkció módosul, amelynek hátterében a vazokonstriktoraktivitás fokozódása mellett, részben az endothelium által termelt nitrogén-monoxid (NO) mennyiségi csökkenése, illetve egyéb dilatátor faktorok szintézisének és enzim expressziójának a változása is állhat.

Az endotheldiszfunkció kialakul többek között 2-es típusú diabetes mellitusban (DM2). Itt elsősorban a hyperglykaemia, ami a szív-ér rendszeri elváltozásokat létrehozza. Egyes korábbi közlemények kimutatták, hogy a DM2-es betegek koszorúereinek megtartott morfológiája mellett endothelialis funkciózavar alakul ki (csökkent áramlás indukálta vazomotorhatás). Érdekes azonban, hogy adaptációs folyamatok is lezajlanak. A kutatások szerint DM2-ben a bradikinin indukálta vasodilatatio mértéke fokozódik a coronariaerekben, ami szelektív COX-2-gátlással blokkolható. Mindez alátámasztja azt az elképzelést, hogy a cukorbetegségben a fokozott bradikinin indukálta vasodilatatio hátterében a megnövekedett érfali COX-2-expresszió állhat, összetett vascularis adaptációs mechanizmusok aktiválódnak, amelyeket a fokozott érfali oxidatív stressz és gyulladással mediátorok megjelenése hoz létre.

A hyperhomocysteinaemia károsodott metionin-aminosav metabolizmus miatt alakul ki. Ebben az esetben is először endotheldiszfunkció alakul ki. Részben a NO biológiai hatásossága csökken, részben a konstriktor tromboxán-A<sub>2</sub> szintje emelkedik. A háttérben feltehetőleg a TNF-alfa és következményes NAD(P)H-oxidáz, illetve reaktív oxigén gyökök fokozott termelése áll, amit a szöveti peroxinitritképződés igazol.

A subletális stressz átmeneti toleranciát válthat ki az egyébként letális környezeti feltételekkel szemben is. Az endogén adaptáció egyik formája a prekonkondicionálás, amely egy potenciálisan ártalmas, ismétlődő inger (hő, fizikai megterhelés, ischaemia-reperfúzió), ami védelmet biztosít egy későbbi, súlyosabb ingerrel szemben. A szív esetében a stressz hatására lokálisan felszabaduló endogén mediátorok a mitokondriális ATP-függő K<sup>+</sup>-csatornák nyitása révén 2–3 órán át tartó korai védelmet biztosítanak, míg az antioxidáns enzimek és a hősokkfehérjék szintézisének indukciója révén késői védelmi mechanizmusokat is

clindítanak, amelyek mintegy 24 órával az első stimulus után jelennek meg, és a folyamat 48–72 óráig áll fenn. Az ischaemiás prekondicionálás mellett lehetséges védő eljárásként szóba jöhet olyan gyógyszerek alkalmazása is, amelyek képesek elősegíteni az ischaemiás toleranciát és megfelelően hatékonyak ahhoz, hogy jelentős védőhatást fejtsenek ki. Az endogén adaptáció újabb formája a posztkondicionálás, amelynek során a tartósabban fennálló ischaemiát követően a reperfúziós periódus kezdetén alkalmaznak rövid intermittáló ischaemiás-reperfúziós periódusokat, amelyek hatására a reperfúziós károsodásokat csökkentő védelmi reakciók indulnak el az ischaemiával érintett szövetekben.

A szívben az oxigén-szabadgyökök túlnyomó része a mitokondriális légzési lánc szétkapcsolása során keletkezik a komplex I és III szintjén. További fontos források a NADPH-oxidáz (Nox) 4-es izoenzime, a xantin-oxidáz, a lipoxigenáz, valamint a NO-szintáz. Az oxidánsok tartósan fokozott termelődése kimeríti a szív endogén antioxidáns rendszerét. Mindezek következtében oxidatív stressz alakul ki.

Az oxidatív stressz elleni védelem logikus lehetősége a keletkező szabad gyökök scavenger molekulákkal történő csapdáztatása vagy az antioxidáns védelem megerősítése. Ez a teória izolált szívperfüzió során, illetve sejt kultúrában szinte minden scavenger és antioxidáns molekula alkalmazásával hatékonyan bizonyult. A szívelégtelenség krónikus élőállat-modelljeiben a scavenger molekulák többsége azonban hatástalan, és a humán vizsgálatok sikertelensége is ismert.

A kutatások során azt találták, hogy a sejtekben igen nagy mennyiségben található poli(ADP-ribóz)polimeráz (PARP) enzim gátlása véd a szívelégtelenség kialakulásával és progressziójával szemben. A PARP-gátlás szívelégtelenséggel szembeni protektív hatásának hátterében a jelátvitel pozitív befolyásolása, a mitokondriumok funkciójának megőrzése, illetve a következményes szabadgyök-termelődés egyaránt igazolható volt.

A szív a pumpafunkciójának fenntartásához igen nagy mennyiségű oxigént igényel. Intenzív terhelés során a myocardium oxigénfogyasztása a nyugalmi érték nyolcszorosát is meghaladhatja. A normál aerob anyagcsere folyamán a szívben reaktív oxigéngyökök (ROS) képződnek. Fiziológias viszonyok között a ROS termelődését számos antioxidáns rendszer összehangolt működése ellensúlyozza (kataláz, glutation-peroxidáz, szuperoxid-dizmutáz, tioredoxin-reduktáz). A szívizom tartós túlterhelése

azonban a ROS-képződés nagymértékű emelkedésével jár, amely számos kóros elváltozást indít el a szívben, hozzájárulva a szívizomsejtek hipertrófiájához, apoptotikus és nekrotikus elhalásához, fibrosis kialakulásához, amelyek összességében a szív szisztolés és/vagy diasztolés funkciózavarához vezetnek. Ezenfelül a ROS-molekulák közvetlen módon is kiválthatják a szív pumpafunkciójának károsodását a kontraktilis fehérjék, illetve a működésüket szabályozó mechanizmusok károsítása révén.

A normális ejekciós frakciójú (EF) szívelégtelenség, bal kamrai (BK) diasztolés diszfunkció patogenezise még nem teljesen tisztázott, hatékony terápiája nem ismert.

Genetikai vizsgálatokkal igazolták, hogy a hypertoniás normális EF-jú betegeknek genetikai predispozíciójuk lehet oxidatív stresszre, amely együtt jár az LV diasztolés diszfunkció jelenlétének magasabb kockázatával. Az LVM önmagában vagy BSA-ra, BMI-re indexálva is, nőtt az LV diasztolés diszfunkció jelenlétével arányosan. Mivel az LV diasztolés diszfunkció és hipertrófia kialakulása a hipertenzív szívbetegség HFPEF-be történő átmenetének fontos markerei, eredményeik azt is valószínűsítik, hogy minél nagyobb a prooxidáns allélok száma a hypertoniás egyéneknél, annál nagyobb a valószínűsége, hogy hypertoniás szívbetegségük HFPEF-be megy át. Ugyanakkor biokémiai vizsgálataik az emelkedett PK és emelkedett plazma-BH<sub>4</sub>, total bipterinszintek kimutatásával ténylegesen is igazolták az oxidatív stressz jelenlétét hypertoniás normális EF-jú betegekben.

A nap tudományos programját *Pucsek József, Fehér Erzsébet, Garbais Dávid és Boros László* előadásai zárták. Az előadásokban feltárták a fokozott fizikai terheléssel kapcsolatos szöveti, szervi károsodások biokémiáját, a neuroimmunmoduláció tényét autoimmun hepatitisben, az akut végtagi ischaemiában jelentkező oxidatív károsodások kialakulását és a deutériumban szegény mitokondriális mátrix-víz képződését és jelentőségét a rák leküzdésében.

A fizikai terhelés (edzés) fokozza a reaktív oxigén- és nitrogén-szabadgyökök keletkezését. A Bécs–Budapest (328 km-es táv) szupermaratoni futóversenyen induló 5 férfi vér- és vizeletmintáit vizsgálták 4 napon keresztül az egyes résztávolságok megtétele után. Az eredmények alapján a szupermaratoni futóterhelés a DNS-károsodás mellett lényeges proteinsérülést is okozott, amelyet a vér és vizelet nitrorozintartalma, a reaktívkarbamid-csoportok megjelenése igazolt. A szupermaratoni

távok lefutása még a jól edzett és adaptált szervezetet is oxidatív stressz révén terhelheti.

Az ideg- és immunrendszer szoros kétirányú kapcsolata már régóta ismert tény. Az utóbbi két évtizedben az is nyilvánvalóvá vált, hogy egyes neuropeptidek nemcsak az idegrendszerben szintetizálódnak, hanem a különböző gyulladásos folyamatokban az immunsejtek aktiválódnak és szintén termelnek neuropeptideket. E neuropeptidek egy része, így például a P-anyag és a kalcitonin génkapcsolt peptid, amelyek az érző idegrostok transzmitterei, clindítják és fenntarthatják a gyulladásos folyamatokat. Más neuropeptidek, mint például a vazóaktív intestinalis polipeptid, a neuropeptid Y és a szomatostatatin viszont csökkentik a gyulladásos folyamatokat. E neuropeptidek befolyásolják az immunsejtek szaporodását, a különböző kemokinek, citokinek, leukotriének és prostaglandinok termelését, például emelkedik a tumornekrózis-faktor- $\alpha$  és a nukleáris faktor  $\kappa$ B mennyisége is szignifikánsan a gyulladás hatására. Mivel az NPY csökkenti a kísérletes szepszist, ezért feltételezik, hogy neuroimmunmoduláció útján jövőbeni új terápiás lehetőségként szóba jöhet a neve.

A hirtelen kezdetű végtagi ischaemia következményeként a metabolikusan aktív szövetek – mint a vázizomzat – oxigén- és tápanyag-ellátási hiánya alakul ki. A betegség egyik legfőbb kiváltó oka az atheroscleroticus plakkok talaján kialakuló trombózis. Az érelzáródás és revascularisációs kezelésének együttes következményeként a szövetek ischaemiareperfüziója (IR) következik be. A lokálisan kialakuló izomsejtnekrózison, rhabdomyolysisen túl súlyos, távoli szervi károsodások is kialakulnak. A felszabaduló szabad gyökök, anyagcsere-termékek és proinflammatorikus citokinek megjelenése szisztémás gyulladásos válaszreakciót (SIRS: systemic inflammatory response syndrome) indít el, amelynek végterménye többszervi elégtelenség (MOF: multi organ failure) lehet.

Az IR patofiziológiájában a szabadgyök-stressz és a mitokondriumok kulcsszerepet játszanak. Az IR-t szenvedett szövetek reoxigenizációja ROS-képződést indukál ( $H_2O_2$  és  $O_2^-$ ), amely kulcseleme a folyamatok végeredményeként létrejövő sejthalálnak. A mitokondriális belső membránban elhelyezkedő mPTP- (mitochondrial permeability transition pore) csatornák megnyílása a reperfúzió kezdetén felborítja a mitokondriális membránpotenciált, amelynek következtében megszakad az elektrontranszportlánc, ATP-szint-csök-



kenés, különböző sejthalált előidéző molekulák felszabadulása és a reaktívoxigén-termékek megnövekedett képződése következik be.

A sebészeti kondicionálási eljárások közé tartozik a pre- és poszt-kondicionálás, amelyek több támadáspont mellett a mitokondriális mPTP-csatorna-nyitást is képesek gátolni. Az mPTP-csatornák specifikus inhibitora a cyclosporin-A (CsA), amely az mPTP-csatorna cyclophilin-D molekulájához is kötődik, létrehozva a csatornanyitást gátlását. Az N-metil-4-izoleucin cyclosporin (NIM-811) a CsA egy nem immunosuppresszív derivátuma, amelynek káros mellékhatásai nem ismertek, viszont a cyclophilin-D-hez kötődésével szintén megakadályozza az óriáscsatorna megnyitását és következményesen csökkenti az oxidatív stressz mértékét.

A DNS transzdeuterációját a transzmetiláláshoz hasonlóan egy fontos epigenetikai eseménysor okozójának tekintik. A fűmásv-hidratáz bizonyos fitokémikáliák, azaz telítetlen zsírsavak teljes oxidációja közben nyert deutériumban szegény mátrix-víznek az anyagcserébe való visszaforgatásával több rákmegelőző és potenciális túlélést növelő beavatkozás közvetítője lehet. Ezt igazolják a hyperbaricus oxigénkamra, a növényi zsírt is tartalmazó ketogén diéták és a csökkentett deutérium-tartalmú víz eredményessége rákban.

A genetikai célzott terápiák viszonylagos eredménytelensége és csillagászati költségei miatt az oxigén mitokondriális redukciója vízzé új utakat mutat onkológiai betegek kezeléséhez, a rákbetegség megelőzéséhez. „Onkogénket” célzó kutatások eredménytelensége mögött a genetikai célpontok, például a *K-ras* eltűnése húzódik meg a betegség előrehaladásával.

A konferencia második napja is sok érdekes újdonsággal szolgált. Az első szekcióban *Kleiner Dénes*, *Blázovics Anna* a transzmetilezés és a redox-homeosztázis kapcsolatáról, *Turóczy Zsolt*, *Ónody Péter*, *Rosero Olivér* és *Fülöp András*, a Semmelweis Egyetem, I. Sebészeti Klinika fiatal munkatársai a legújabb kutatási eredményeket mutatták be sebészeti kórállapokban.

A transzmetilezés egy térszerkezet-módosító szubsztitúciós folyamat, ami szerepet kap például a membránalkotók, az aminosavak és származékaik kialakításában, illetve a génműködés epigenetikai módosításában. A metilezés és demetilezés mindig formaldehid generálásán keresztül történik. A legismertebb metildonor vegyület az S-adenozil-L-metionin. Az aktivált metilciklusban az S-adenozil-L-me-

tioninból S-adenozil-homocisztein, majd homocisztein lesz. A homocisztein az egyik legismertebb, oxidatív stresszt okozó molekula a szervezetben, azonban remetilálva a metionin forrása és fontos közti-termék a ciszteinszintézisben, amiből az antioxidáns glutation képződik. Az oxidált glutationt a szervezet NADPH segítségével képes regenerálni, így elkerülhető az állandó *de novo* szintézis. Az alkoholfogyasztás során megfigyelt emelkedő NADH/NAD<sup>+</sup> arány ugyan emelhetné a NADPH-szintet és csökkenthetné az oxidatív stresszt, azonban mind az irodalmi adatok, mind saját kutatási eredmények rámutatnak, hogy alkoholizmusban nő az oxidatív stressz és csökken a transzmetilezési kapacitás. Ezt az etanol enzimaktivitást is befolyásoló tulajdonsága magyarázhatja.

Bizonyítást nyert, hogy egyes exogén és endogén N-, S-, O-metilezett vegyületek metilcsoportjai enzimatis demetilezési reakciókban a kötött formaldehid előanyagának tekinthetők. A transzmetilezési folyamatokból származó endogén formaldehidszármazék-képzés után dimedon adduktként meghatározható.

Tumoros betegek redox-homeosztázisának és transzmetilezési folyamatainak párhuzamos vizsgálata arra a felismerésre vezetett, hogy az antioxidáns védelem minőségi módosulása és a kötött formaldehidszintek csökkenése tumoros betegeknél parallel változnak. A súlyos beteg, áttétekkel rendelkező emberek metiláltsági szintje szignifikánsan alacsonyabb, mint az egészséges embereké vagy a tumorral műtött pácienseké. A tumorban jelentkező anaemia szintén kapcsolatban van a transzmetilezési folyamatok elégtelenségével.

Alsó végtagi, érsebészeti beavatkozást igénylő megbetegedések kapcsán a végtag legnagyobb tömegét (körülbelül 76%-át) kitevő izomszövet károsodása a legjelentősebb. Csakúgy, mint más szervek esetén, az alsó végtagi izomszövet keringésdeprimációja (ischaemia) vagy az ennek megszüntetését célzó érsebészeti beavatkozás (reperfüzió) következtében jelentős lokális redoxhomeosztázis-eltérés lép fel, amely nagymértékben felelős a súlyos lokális, illetve szisztémás szövődmények kialakulásáért.

A keringés helyreállításával az oxigénellátottság ismételt biztosítottá válik, aminek következtében az ischaemia által károsított celluláris és szubcelluláris elemek további oxidatív károsodása meggyögbe. A reperfüziót a reaktívoxigén-vegyületek, mint szuperoxid anionok (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), hidrogénperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hipoklórsav (HClO), va-

lamint hidroxilgyökök (OH<sup>•</sup>) felszaporodása jellemzi, amelyek önmagukban is képesek a sejtalkotók károsodását előidézni, valamint a reaktív-nitrogén-vegyületekkel reakcióba lépve peroxinitrit (ONOO<sup>-</sup>) képződését iniciálhatják. A peroxinitrit-vegyületek főként a membránlipidekkel kölcsönhatva lipidperoxidációt idéznek elő, amely öngerjesztő folyamatként a reperfüzió alatti sejtelhalás egyik legfontosabb komponense.

Kidolgozásra kerültek olyan eljárások, amelyek a károsodás mértékének csökkentését (mind konzervatív terápiaként, mind érsebészeti revascularizációt követően) a lokális és szisztémás redoxstátus befolyásolásán keresztül kívánják elérni. Különböző antioxidáns vegyületek kísérletes és klinikai kipróbálására került sor, amelyek alapján az antioxidánsok alkalmazásának létjogosultsága lehet alsó végtagi ischaemiás kórállapotok konzervatív és perioperatív terápiájában.

Az egészséges májszövet normothermiás körülmények között mintegy 20–30 perces folyamatos kirekesztést képes elviselni. Az ischaemizált területen újrainduló keringés paradox módon szövetségi sérüléseket okoz. A máj ischaemia-reperfüziós szövetkárosodása korai és késői fázisra osztható. A reperfüzió első 6 órájára tehető korai fázist az ischaemia és az ezt követő reperfüzió közvetlen sejtszintű következményei jellemzik.

Kulcsfontosságú esemény a máj korai vagy leukocytaindependens postischaemiás károsodásában a reaktív szabad gyökök fokozott képződése és a következményes oxidatív stressz („respiratory burst”). Már mindössze néhány perces reperfüziót követően mérhető különböző reaktívoxigén-vegyületek lokális koncentrációjának emelkedése. A keletkező szabad gyökök többségét a mitokondriális légzési lánc I. komplexe (NADH-dehidrogenáz komplex) és a xantin-oxidáz (XO) produkálja. A májszövet redox-homeosztázisa gyorsan felborul, az oxidatív stressz hatására az energiatermelésükben károsodott máj és a sinusoidális endothelsejtekben súlyos ioneloszlási zavar lép fel és elégtelenné válik a szövetségi mikrocirkuláció. A késői fázisban ezzel szemben az immunrendszer aktiválódása válik meghatározóvá. A folyamatot károsodott és aktivált sejtekből felszabaduló citokinek és kemokinek lokális koncentrációjának emelkedése vezeti be, amit keringő leukocyták szövetségi infiltrációja követ.

Az ischaemiás-reperfüziós károsodások kivédésére ismertek különböző, adaptív sebészeti technikák, amelyek egyaránt alkal-

mazhatók a bél esetében is. A kondicionáló eljárások közül a korábban felfedezett prekondicionálás az ischaemiát megelőzően növeli egy szerv ischaemiatoleranciáját. A nagyobb klinikai relevanciával rendelkező posztkondicionálás az ischaemiás periódust követően, a szabad reperfüziót megelőzően alkalmazott rövid, ismétlődő reperfüziós-reokklúziós ciklusok összessége. *Hatásmechanizmusa nem egészében ismert*, ugyanakkor valószínűleg a reperfüzióval visszatérő oxigéntelher mérséklésén, így a szabad gyökök számának csökkentésén, továbbá a lokális acidosisrendeződés és adenosin kihígulásának késleltetésén keresztül hat. A védőhatás mediálásában jelentős szerepe lehet protektív kinázoknak, valamint mitokondriális K<sup>+</sup>- és mPTP-csatornáknak is. A létrejövő protektív hatás ugyanakkor nem független a posztkondicionáló algoritmus paramétereitől. A ciklusok száma és főként a ciklusok hossza dominánsan meghatározza a protektív hatás jellegét. Emellett a különböző fajok között különbség van a hatásos protokollok tekintetében.

Az adaptív sebészeti, kondicionálási eljárásokban közös, hogy több ciklusból felépülő meghatározott idejű, repetitív okklúziós és reperfüziós periódusok váltják egymást, amelyek a szövetek védelmi mechanizmusait aktiválják. A folyamat eredménye, hogy nő az ischaemiás tolerancia, illetve csökken a reperfüziós károsodás mértéke. A kondicionálási eljárások protektív hatásában meghatározó szerepet játszik az antioxidáns hatású vegyületek fokozott jelenléte. A megnövekedett antioxidánskapacitás feltehetőleg képes a reperfüzió későbbi szakaszában nagy mennyiségben keletkező szabad gyökök káros hatásainak mérséklésére, kivédésére és így kedvezően befolyásolja a lokális szöveti károsodás mértékét.

*Arányi Péter, Balla József, Harangi Mariann, Róth Erzsébet és Békési Gábor* előadásai érintették a súlyos szeptikus állapot, a vascularis kalcifikáció, a monogén öröklődésű hypercholesterinaemiák, a glutathion-S-transzferáz és a szteroidhormonok antioxidáns védelemben betöltött szerepét.

A súlyos szepszis távoli szervi következményei közül a mortalitást leginkább meghatározó két szervrendszer reaktív szabad gyökök mediálta károsodása, az akut veseelégtelenség, illetve a légzési elégtelenség, akut tüdőkárosodás patofiziológiája ismert leginkább. A keringésdinamikai változások a vese vérellátásában is csökkenést idéznek elő, praerenalis veseelégtelenséghez ve-

zetve. Ugyanakkor égési sérülések, egyéb szervi ischaemiás-reperfüziós károsodások (például alsó végtagi rhabdomyolysis) során a szisztémás vérkeringésbe felszabaduló toxikus anyagcseretermékek szűrőjeként a tubulussejtekben részben oxidoreduktív metabolikus folyamatok zajlanak le, akut tubularis sejtkárosodáshoz vezetve, amelyről lipidperoxidációs folyamatok produktumai, illetve vérben mérhető antioxidáns státust jellemző markerek tanúskodnak.

A tüdő mellett, hogy fiziológiásan is a nagy légzőfelületen oxidoreduktív folyamatokban vesz részt, meglehetősen érzékeny is ezeknek az oxidoreduktív folyamatoknak az egyensúlyára. A szisztémás gyulladásos reakció során a kisvérkörbe eljutó gyulladásos mediátorok és anyagcseretermékek, illetve aktivált leukocyták közvetlen hatásaként, ugyanakkor a tüdőmikrokeringés endothelialis károsodás folyamánként egy helyileg indukálódó gyulladás hatására diffúz alveolaris károsodás következik be.

A kóros folyamatban izoláltan érintett lehet az artériák intimája és mediája, de ezen túlmenően a kalcium-hidroxipapatit felhalmozódás bekövetkezhethet az arteriolák szintjén is. A krónikus vesebetegségre jellemző mediakalcifikáció, Mönckeberg-arteriosclerosis rizikófaktorai különböznek az atherosclerosisban megfigyelhető intimakalcifikáció okaitól. A közös kóros tényezők azonban kiemelkedő jelentőséggel bírnak, és legtöbb esetben a két entitás együttes megjelenése nyilvánvaló. Az arteriolák mineralizációja életet fenyegető akut állapotnak tekinthető, amihez az érintett szövet, bőrterület vérellátásának a megszűnése társul, ezáltal szöveti elhalások keletkeznek, és a szepszis kifejlődése miatt magas halálozással kell szembenézni. A kalcifilaxis nem csupán krónikus vesebetegségben fejlődhet ki, megjelenhet szív-élégtelenségben és májelégtelenségben is. A vascularis mineralizáció egyik alapvető sejtes folyamata az erek falát alkotó simaizomsejtek osteoblast irányú átalakulása. A differenciálódás során a korábban simaizomsejtként funkcionáló réteg elveszti tipikus markereit (alfa-aktin, SM22-alfa), és kifejeződésre kerülnek olyan molekuláris rendszerek (oszteokalcin, oszteopontin, mátrix-Gla-fehérje, kollagén-I, alkalikus foszfatáz stb.), amik a csontra, valamint porcra jellemzőek. A mineralizációra közvetlenül (fetuin, BMP, MGP), valamint közvetetten ható egyéb faktorainak (FGF23, klotho, leptin, citokinek, LDLox) áttekintését, a körlefolyásban betöltött szerep-körök ismertetését szintén célul tűzte ki az összefoglaló előadás.

A veleszületett, monogén öröklődésű hypercholesterinaemiák leggyakoribb oka a low-density lipoprotein (LDL) -receptor génmutációja miatt kialakuló familiális hypercholesterinaemia (FH). A betegek (homozigóta és heterozigóta formában egyaránt) jelentősen emelkedett kockázattal rendelkeznek a szív- és érrendszeri megbetegedésekre. A koleszterin és az LDL-C szintjének hatékony csökkentése ezért kiemelt fontosságú. A betegek egy részében a gyógyszeres lipidcsökkentő kezelés nem elegendő. Ezekben az esetekben jelenthet megoldást az LDL-aferézis kezelése, amely során az ApoB-tartalmú részecskék szelektív eltávolítása, a gyógyszeres kezeléssel túl, további 50–75%-kal képes csökkenteni akután az össz- és LDL-C-szintet, és – elmentében a gyógyszeres lipidcsökkentő kezeléssel – hasonló hatékonysággal csökkenti az önálló cardiovascularis kockázati tényezőként ismert lipoprotein-(a) [Lp(a)] és very-low density lipoprotein (VLDL) szintjét is. A kezelés igazoltan csökkenti az oxidatív stressz és a lipidperoxidáció mértékét.

Az antioxidáns glutathion-S-transzferáz (GST) működése alapvető az I/R károsodást követően kialakuló sejtkárosodások csökkentésében, továbbá kulcsfontosságú szerepet tölt be a mitogénaktivált protein-kináz (MAPK) jelátviteli utak szabályozásában és ezáltal a stresszre adott sejtválaszban. A GST genetikai polimorfizmusai valószínűleg szerepet játszanak a reperfüziót követő oxidatív stressz súlyosságában és meghatározzák a cardiovascularis betegségekre való hajlamot.

A GST farmakológiai gátlása etakrinsavval már önmagában oxidatív stresszt okozott, csökkentve az élő sejtek és növelve az apoptotikus sejtek számát. A GST-gátlás fokozta a proapoptotikus JNK, p38 és ERK jelátviteli utak aktivációját, ami igazolja a GST kulcsfontosságú szerepét a MAPK jelátviteli utak szabályozásában oxidatív stressz és I/R károsodás esetén.

Érdekes kérdésként merült fel, hogy van-e antioxidáns hatása a szteroidok bioszintézisének közti lépései során képződő intermedier metabolitoknak.

Eredményeik alapján megállapították, hogy nemcsak a szteroidhormonok többsége, hanem néhány, a humán plazmában is jelen lévő, intermedier metabolit is szereppel bír a szabad gyökök metabolizmusában. A munka érveket szolgáltat arra a törekvésre, hogy az antioxidáns tulajdonságért felelős molekuláris részlet a szteroidstruktúrán belül szisztematikus vizsgálódás, keresés tárgyát képezze.

Ezen az úton haladva reális lehetősége merülhet fel új, valóban hatékony antioxidáns vegyületek kifejlesztésének és ezzel együtt más, bevált készítményekkel történő együttes alkalmazás mellett bizonyos, az életet veszélyeztető megbetegedések elleni küzdelem hatékonysága növelésének.

*Szöllősiné Varga Ilona, Lázár Renáta, Sárvári Enikő, Szilvás Ágnes* előadásai a péntek délutáni első szekcióban hangzottak el. A redox-homeosztázis kibillenése mind az újszülöttek, mind a transzplantált és tumoros betegek esetében is igazolható.

A koraszülöttek éretlen antioxidáns védelmi rendszere miatt a nem kellően ellenőrzött oxigénterápia szemkárosodást okozhat. A diabetes minden metabolikus folyamatra hatással van, a keletkező rendellenes közti vagy végertermékek szövődményeket okoznak. Alkoholbetegek májkárosodása az alkohol metabolizmusa során keletkező szabad gyökök következtében jön létre. Ischaemiát követő reperfüzió alatt keletkező szabad gyökök hatásának kivédésére antioxidáns kezeléseket javasolnak szívizominfarktus esetén. Urémiás betegek vérében emelkedett malondialdehid-szint és csökkent antioxidáns enzimaktivitás mutatható ki. A reaktívoxigén-intermedierek szerepe igazolt daganatos megbetegedésekben és rákmegelőző állapotokban, ugyanúgy, mint a neurodegeneratív kórképekben is.

A születés is komoly megterhelés az újszülött számára, mivel egy hipoxiás intrauterin környezetből hirtelen normális oxigénkoncentrációjú környezetbe kerül. Az első légvétel okozta oxidatív károsodás nagymértékben függ attól, hogy az újszülött antioxidáns védelmi rendszere milyen mértékben indukálódott a fejlődés folyamán.

Két vagy több magzat kihordása komoly kockázatot jelent, ugyanis ikerterhességek esetén jelentősen megnő a koraszülések gyakorisága. A koraszülés velejárója lehet az alacsony születési testsúly, ami befolyásolhatja az újszülöttek antioxidáns védelmi rendszerének fejlettségét.

Amikor a májban és/vagy a vesében irreverzibilis károsodás következik be, a beteg számára gyógyulási esélyt a szervátültetés nyújt. A transzplantáció szövődményeinek kialakulásában döntő szerepet játszanak a kontrollálatlan szabadgyökláncreakciók következtében létrejövő károsodások, amelyek végső soron a sejtek minden egyes alkotóelemét érintik. Célszerű a transzplantáció szabadgyök-folyamatainak figyelembevétele és nyomon követése a transzplantáció pre-, intra- és posztoperatív időszakában. A transzplantált betegek és a perfúziós oldat antioxidáns

kapacitásának növelésével a szövetkárosodás csökkenthető, ezáltal a transzplantáltak graftfunkciója, életminősége javítható.

A kontrollálatlan malignus folyamatok a szabad SH-csoportokat tartalmazó enzimek inaktivitásán át a cAMP-szint redukciójával járnak, míg a cGMP-szint növekszik ezekben a sejtekben. Ezek a ciklikus nukleotidok kulcsszerepet játszanak a sejtek működésének szabályozásában és a malignus folyamatokban. A sejtek védelme a szabad gyökök ellen enzimek és különböző antioxidánsrendszerekkel biztosított, amelyet a gyökfogó kapacitás jellemez. A természetes gyökfogó védelem főbb enzimeit a szuperoxid dizmutáz, kataláz, glutation peroxidáz, glutation-S-transzferáz és repair enzimek, valamint az SH-csoportokat tartalmazó fehérjék. Ezeknek az alkotórészeknek a koncentrációja sokkal kisebb vagy elhanyagolható a gastrointestinalis nyálkahártya felszínén, összehasonlítva egyéb szervekkel.

A nap végére is jutott két rendkívül érdekes előadás. *Fébel Hedvig, Hegedűs Attila és munkatársai* a táplálkozási faktorok jelentőségét emelték ki állati és növényi eredetű élelmiszerek fogyasztása kapcsán. Végezetül *Blázovics Anna* néhány bioaktív vegyület (A-, C-, E-vitaminok, flavonoidok) hatását ismertette a jelátvitelben.

Az elmúlt évtizedekben megnőtt a különböző civilizációs ártalom ellen, az emberi szervezet egészségi állapotára jelentős hatást gyakorló, bioaktív anyagokat tartalmazó élelmiszerek fogyasztásának jelentősége. Ezek olyan élelmiszerek, amelyek nemcsak a táplálkozási igényt szolgálják, hanem pozitív egészségügyi többrehatóssal is rendelkeznek. A kedvező élettani hatás mind növényi, mind pedig állati eredetű nyersanyagok felhasználásával biztosítható. Az állati eredetű nyersanyagok speciális védőhatású vegyületeit zookemikáliáknak nevezik. Ilyenek például az n-3, n-6 zsírsavak, a konjugált linolsav (CLA) vagy a lutein és a zeaxantin. Az élettanilag aktív összetevők mennyisége az állatok célirányos takarmányozásával megváltoztatható és a humán igényekhez közelíthető. A lehetőségek tárháza nagyon gazdag.

Kiemelendő például, hogy a tojásban számos aktív összetevő (n-3 zsírsavak, szelén, E-vitamin, likopin) szintjét sikerrel emelték takarmányozással. Fűfélék és lenmag vagy lenolaj etetésével n-3 zsírsavakban, valamint CLA-ban gazdag tejet lehet előállítani.

Orvosbiológiai kutatások alapján számos epidemiológiai tanulmányban arra a következtetésre jutottak, hogy a gyümölcsök egészségvédő hatása a bennük lévő és felhalmozódó, biológiailag aktív

vegyületeknek köszönhető. A korábban a fiziológiai hatás szempontjából elsődlegesnek tartott antioxidáns és gyökfogó tulajdonság tényleges szerepe egyre kétségtelesebbnek tűnik. A legújabb kutatások ettől eltérő fiziológiai hatásokra derítettek fényt. A polifenolok immunmoduláns és gyulladáscsökkentő hatásukat nagy valószínűséggel az arachidonsav-metabolizmus módosításán keresztül érik el. Feltételezhető a prooxidáns enzimek (például NADPH-oxidáz) gátlása, a NADPH-oxidáz aktivitásának fokozását előidéző membránreceptorokhoz történő kapcsolódás, a redoxi szabályozás alatt álló szignálmolekulákkal (például NF- $\kappa$ B, kinázok stb.) történő kötődés és a nitrogén-monoxid keletkezésében szerepet játszó enzimek (például NOS) aktivitásának növelése.

Gátolják a mutagenézist és karcinogenezist (például a daganatképződésben szerepet játszó gének kifejeződésére, poszttranszkripcionális szabályozására hatnak bizonyos mikro-RNS-ek expressziójának módosításával). Módosítják az n-3 zsírsavak vérplazmabeli mennyiségét, a bélrendszer baktériumflórájának összetételét (például az antocianinok és metabolitjaik kedveznek a *Bifidobacterium* és *Lactobacillus* törzsek szaporodásának). Ezenkívül epigenetikai hatásokra (DNS-metiláció, hiszton metiláció/demetiláció) is fényt derítettek.

A bizonyos hatóanyagokból kiemelkedő mennyiséget felhalmozó genotípusok (úgynevezett szupergyümölcsök) nemcsak a prevenció terén kínálhatnak lehetőséget, de megfelelő minőségű (standardizált összetételű) termékek kidolgozását követően bizonyos terápiás célok elérését is segíthetik.

Az A-, C- és E-vitaminok, valamint a polifenolos vegyületek, a flavonoidok hatásukat génszinten is kifejtik, mert közvetve antioxidáns karakterük révén, illetve közvetlenül hatnak a jelátviteli utakra, a génszabályozásra és a fehérjeszintézisre. A C-vitamin sejten belül prooxidánsként fejti ki hatását az NF- $\kappa$ B aktiválásával. Az A-vitamin liganddependens transzkripciósfaktorként képes pleiotrop hatást biztosítani. Az E-vitamin 5 géncsalád befolyásolásával védelmet biztosít az arteriosclerosis, a kóros zsírsanyagcsere, a gyulladással járó folyamatok, a tumorképződés ellen. Javítja az immunrendszer működését. A több ezer flavonoid típusú molekula hatását a jelátvitelre még nem ismerjük. A legnagyobb mennyiségben előforduló flavonoidszármazékok többek között gátolják a PKC-, a PI3K-, az MMP9-funkciókat.

*Prof. Dr. Blázovics Anna*  
a konferencia szakmai szervezője



Michael Schönberger

## Glossar der Handchirurgie

©Michaela Schnur Verlag,

Drezda, 2007

ISBN-10: 3-937890-04-1

ISBN-13: 978-3-937890-04-3

Ára: 49,95 € (~18 700 HUF)



A német nyelvű Kézsebészeti szójegyzék keménypapír kötésben, 345 oldalon jelent meg. A kiadó mellékelte hozzá egy CD-ROM-ot is, mely megkönnyíteni hivatott a kifejezések, rövidítések, illetve a szindrómák neveinek keresését, és a kifejezések helyes írásaira ad útmutatást. A könyvben ábraanyag nem található.

A kötetet összeállító szerző, *Michael Schönberger* nagy gyakorlatú kézsebész főorvos, a *Bückeburgi (DE) Bethel Kórház Kézsebészeti Osztályának* vezetője. A munkát *Prof. Dr. med. Michael Wannske* recenzálta, a könyv előszavát pedig *Prof. Dr. med. Ulrich Lanz* írta.

A kevésbé igényes papírkötés ellenére a könyv szép és tartós papíron igen jól olvashatóan készült, félkövér betűkkel kiemelve a szindrómákat és kifejezéseket.

A már említett, nagy tekintélyű *Ulrich Lanz* professzor az előszóban hangsúlyozza e szinte egyedülálló írás jelentőségét a kézsebészeti szakirodalomban: a szindrómák, rövidítések és kifejezések szinte teljes körű felsorolása igen hasznosnak bizonyulhat nemcsak a tudományos közléseket író kézsebész kollégák, hanem a rehabilitációs szakemberek, fizio-, illetve ergoterapeuták, az ápolónők, sőt az e területen dolgozó szociális munkások számára is.

Számos szerző nevének helyes írására is útmutatást ad a könyv (például: *Bunnell* vagy *Bruner* helyesen írt névére). Az előszót követően a szerző a könyvben használt rövidítések és jelek magyarázatát adja meg, majd a monográfia használatához ad javaslatot.

A 15. oldaltól kezdődik a könyv érdemi, szakszöveg része: a német ábécé szabályai szerint (A-tól Z-ig) sorolja fel a szerző azt a nagyszámú szindrómát, rövidítést, illetve kifejezést, amelyeket manapság a kézsebészeten használunk. A recenzius szerint ez az óriási gyűjtőmunka gyakorlatilag felöleli a kézsebészeten használt összes szindrómát és azok magyarázatát, továbbá rövid, jól áttekinthető táblázatokban adja meg az egyes sérüléseknél vagy kórképeknél manapság használatos osztályozási formákat, illetve az ehhez kapcsolódó terápiás konzekvenciákat.

A könyvhöz csatolt CD-ROM hasznos segítséget jelent az egyes szindrómák, rövidítések, illetve sérülés- vagy betegségszótárazások gyors megtalálásához.

*Összefoglalva:* E hézagpótló munka igen hasznos segítséget jelent az egyes, a kézsebészeten érintő szindrómák identifikálásához, a korrekt kézsebészeti kifejezések, illetve szerzői nevek helyesírásához. Mindezek miatt – a könyv ismertetője szerint – ez a kitűnő munka nem hiányozhat egyetlen, kézsebészettel foglalkozó klinikai, illetve kórházi osztály könyvtárából, de a kézsebészettel hivatásszerűen foglalkozó, német nyelvet beszélő kollégák könyvespolcáról sem.

Bíró Vilmos dr.

e-mail: biro.vilmos2@chello.hu

*Dr. Ralovich Béla*

## Adatok a mikrobiológiával kapcsolatos ismeretek oktatás- és kutatástörténetéhez – II.

Magánkiadás, Balatonberény, 2014  
ISBN: 978-963-08-9753-2

Bár a szerző „reményei szerint” elsősorban a magyarországi mikrobiológiai kutatásokról kívánt beszámolni egyes oktatási kérdések érintése mellett, a kötet elsősorban a magyarországi mikrobiológiai kutatásokat megalapozó intézményrendszerek kialakulásával, valamint e kutatások gondolati, illetve gyakorlati hátterével, előfeltételeivel kapcsolatos adatokat tárgyalja

1850-ig, és csak kisebb teret szentel a tényleges tudományos kutatások, az első, Magyarországon végzett mikrobiológiai kísérletek leírásának. Utólag belegondolva ez nem meglepő, hiszen a kezdeti kutatásokat csak kevés forrás dokumentálja.

Ralovich doktor az első kötetben követett módszernek megfelelően kronológiai sorrendben taglalja az egymással nem szűkszerűen összefüggő eseményeket. Külön figyelmet szentel azon eszközök (nagyítólencse, mikroszkóp) megjelenésére és elterjedésére, amelyek lehetővé tették a mikrobiológiai diagnosztikát és kutatásokat, továbbá azokra az intézkedésekre, amelyek a védőoltások meghonosítására irányultak az orvosi és az állatjárványtani gyakorlatban még a kórokozó mikroorganizmusok felfedezése előtt.

A kötet terjedelme a Függelékkel együtt 256 oldal. A szöveget 79 ábra illusztrálja, a Függelék 24 releváns könyv vagy írat részleteit mutatja be. Az Előszót kétoldalas Köszönetnyilvánítás követi, hiszen sokan segítettek abban, hogy a nehezen elérhető könyvekhez, fényképekhez, illetve számos, részben publikálatlan adathoz hozzájusson a szerző. A Bevezetésben (I. fejezet) kiemeli a nagyítólencse és a mikroszkóp szerepét a mikrobiológia mint önálló diszciplína kialakulásában, és hangsúlyozza, hogy a pontos megfigyelések alapján a kórokozók ismerete nélkül is sor kerülhetett egyes fertőző betegségek járványügyi és specifikus megelőzésére. A Meghatározásokat (II. fejezet) követően a III. fejezetben röviden összefoglalja a magyarság és a magyar nyelv eredetével kapcsolatos, mérvadónak vélt elképzeléseket, bemutatja a magyar orvosi nyelv szavainak lehetséges forrásait, és válaszolja a magyarországi írásbeliségre, táplálkozási szokásokra és kézművességre vonatkozó egyes adatokat.

A kötet legterjedelmesebb fejezete (A természet tudományos ismeretek oktatása és a mikrobiológiával kapcsolatos ismereteink a kezdetektől 1850-ig, IV. fejezet) áttekinti a képzést biztosító intézetek kialakulását Magyarországon, majd számba veszi az orvos- és állatorvos-tudománnyal kapcsolatos írásos adatokat 1276-ig, a nagyítólencse felfedezéséig. A nagyítólencse leírását – más szerzőkhöz hasonlóan – Roger Bacon ferences szerzetes munkásságához köti, és jelzi, hogy eltekint a „klasszikus adatok”, vagyis a görög, római és arab szerzők releváns műveinek ismertetésétől.

Ezután, a szerző felosztásának megfelelően, az 1276 és 1600 között napvilágot látott, a fertőző betegségekkel és járványokkal kapcsolatos latin nyelvű, illetve az egyre szaporodó magyar nyelvű források



számbavétele következik. Hasonlóan az első kötethez, számos műből vagy azok fontos részleteinek magyar fordításából idéz Ralovich doktor, és ezek a felsorolás-szerű részeket feloldó idézetek nyelvtörténeti és tudománytörténeti kuriózumnak számítanak.

A mikroszkóp felfedezésének időpontját 1600 körülre teszi, ami jól egyezik azzal az ellentmondásos adatokon és mára már elveszett dokumentumokon alapuló vélekedéssel, miszerint Zacharias Janssen és apja, Hans Janssen 1590 és 1618 között alkothatták meg az egyszerű, egy lencsét tartalmazó és az összetett, két lencsével működő optikai mikroszkópot. A mikroszkóp felfedezése utáni időszakban már meg-sokasodnak az olyan latinul, több nyelven vagy magyarul írt szövegek, amelyek a ma már ismert vírusok, baktériumok és gombák által okozott emberi, állati és növényi megbetegedések leírását tartalmazzák. Ezek áttekintését követően a szerző a nagyítóeszközök használatával és a mikrobiológiai ismeretekkel kapcsolatos magyar szavakat tartalmazó dokumentumokat és összefoglaló munkákat elemzi. Ezek szerint a lencse szó első említése 1395-re datálódik, a nagyít, nagyobbít szavak 1470-ben, illetve 1517-ben jelentek először. Bár egy 1533-as szójegyzékből hiányzik a szemüveg és a nagyító, a pápaszem feltűnik 1585-ben, és Szenczi Molnár Albert 1621-es művében szerepelnek a lens/lentze, conspicillum/pápaszem/ocular szómegfelelések. Pápai Páriz Ferenc szótárának Bod Péter által átdolgozott kiadásában (1767) a microscopium meghatározása „kicsiny dolgokat nagyon mutató üveg”. Idevonható Jan Comenius művének (*Orbis Sensualium Pictus*) leírása is: „A' nagyobbító üvegben akkorán látzik a' balha, mint egy verőmalacz” (értsd: süldő).

Ralovich doktor alapos könyvtári kutatásokat végzett, feltérképezte a nagyító-üvegek és mikroszkópok első megjelenésére és korai elterjedésére utaló írásos adatokat, beleértve a patikaládák tartalmának leírásait (például az 1700-as évek első felében Cserei Mihály patikaládájában „Egy tokban ocularok”) és az oktatási intézmények leltárait (például a Kolozsvári Kollégium 1812. évi leltárában szerepelt

mikroszkóp). Számba vette a mikroszkópok egykori képi ábrázolásait is. Bemutatja az Egri Líceum (Eszterházi Károly Főiskola) freskóján (Négy fakultás, 1781) Franz Sigrist osztrák neobarokk festő által festett, a festő neve felett azonosítható mikroszkópábrázolást. Sajnos, a könyv 105. oldalán közölt 71. ábrán ez csak kévéssé kivehető. Jól látszanak viszont a Tőke István tankönyvéből („Institutiones philosophiae naturalis dogmatico-experimentalis”, 1736) átvett mikroszkópábrák (131. oldal, 77. ábra, baloldalt 3. és 4. számmal jelezve).

Bár a nagyítóüveget („bolhaüveg”) gyakran vásári szórakoztatásra használták, és valószínűleg egyfajta kedvtelést elégített ki az 1650-es években Lippay György érsek pozsonyi kertjében is, ahol egy kis fiúkébe egy lencsén keresztül pillantva „13 apát és 5 szerzetesnő nagyított figurája” volt látható, mégis fokozatosan megjelentek a nagyítóeszközök tudományos és diagnosztikus alkalmazását igazoló adatok. Például Spilenberger Dávid lőcsei orvos nagyítóüveggel tanulmányozta a „hőférget” (gleccserbolha, *Desoria glacialis*), és megfigyelését a kor egyik tudományos folyóiratában publikálta (*De vermibus nivalibus*. In: *Miscellanea curiosa sive Ephemeridium medico-physicarum Germanicarum Academiae Naturae Curiosorum*, 1684, p. 264.). A recenzió címében Pethe Ferenc-től, a Keszthelyi Georgicon tanáráról idéztem, aki a gabonaragya (gabonaüszög) betegség etiológiájáról és diagnosztikájáról 1815-ben azt írta, hogy okozója „egy gomba-fajta, mely olyan kicsiny, hogy természetének világos megismerésére nagyító üveghez kell folyamodni”.

A mikroszkópos kutatásokkal kapcsolatban kiemelendő, hogy Paterson Hain János saját szerkesztésű mikroszkópjával végzett megfigyeléseket 1670 körül, amelyeket publikált (lásd részletesen az I. kötetben, Ralovich, 2011). Ugyancsak a XVII. század végén élt Rayger I. Károly pozsonyi orvos, aki sokáig Lipót császár udvari orvosa volt, és akiről fennmaradt, hogy egy pozsonyi asszony fülében férgeket talált, amelyeket hazavitt, hogy mikroszkóppal pontosabban megvizsgálja őket. A lupékon (domború lencsék) és mikroszkópo-

kon kívül az úgynevezett napmikroszkópokat is számba veszi a szerző, sőt egy ilyen eszköz képét közre is adja (116. oldal, 75. ábra). Valójában a napmikroszkópot nem diagnosztikus vagy kísérleti célokra használták, inkább bizonyos jelenségek (például sók kristályosodása, kisméretű állatok keringése stb.) nagyobb közönség számára történő megjelenítésére szolgált. A napfényt kis tárgyakra fókuszálták, amelyek gyűjtőlencsével felnagyított képe egy ernyőre vetült.

A IV. fejezet végén az egészségügyi közegészségügyi munka irányításának alakulását írja le a szerző Magyarországon és Erdélyben, 1850-ig bezárólag, különös tekintettel a protomedikusi pozíció létrehozására és a főorvosok kulcsfontosságú szerepére a járványügyi küzdelemben. Az Irodalomjegyzék (V. fejezet) több részből áll: I. A kizárólag a II. kötet megírásához felhasznált közlemények jegyzéke. 2. A 2011-ben megjelent I. kötet irodalomjegyzékének javított változata, és az ehhez kapcsolódó 3. Kiegészítés a 2011-es kötet irodalomjegyzékéhez. A Függelék a magyarországi mikrobiológia, nyelvtörténet és kultúra szempontjából alapvető fontosságúnak vagy kuriózumnak számító művek másolatait tartalmazza. Ilyen például Székely István Krakkóban kinyomtatott magyar nyelvű „Calendariuma”, amelynek két oldala látható a Függelékben. Székely István gyermekeknek szánta ezt a művét, hogy ők is „értsék a csíziót”, memorizálhassák az ünnepnapokat. Hasonló kuriózum: „Oeffner Joseff urnak az Himlőnek a Juhokban való bé-oltásáról írt oktatása” című könyve is, amelynek néhány részlete ugyancsak fellelhető a Függelékben.

Kíváncsi vagyok, hogy minden kedves érdeklődő örömmel forgassa ezt a könyvet, és ismerjen meg általa egy színes, gazdag világot. Mint az, akinek „kicsiny dolgokat nagyon mutató üveg” segíti a látását.

A könyv a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült és az MTA Könyvtár és Információs Központ Agora programjában 2014. november 19-én mutatták be. A mű beszerezhető a Lónyay Antikváriumban (1093 Budapest, Lónyay u. 9.).

*Minárovits János dr.*