

A *Beta vulgaris* L. ssp. *esculenta* var. *rubra* bioaktív vegyületeinek hatása metasztatikus prosztatatarákban

NYIRÁDY PÉTER DR.¹ ■ SÁRDI ÉVA⁴ ■ BEKŐ GABRIELLA²
SZŰCS MIKLÓS DR.¹ ■ HORVÁTH ANDRÁS DR.¹ ■ SZÉKELY EDIT⁵
SZENTMIHÁLYI KLÁRA DR.⁶ ■ ROMICS IMRE DR.¹
BLÁZOVICS ANNA DR.^{3,5}

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum,

²Központi Laboratórium Pest, ³II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

⁴Corvinus Egyetem, Kertészettudományi Kar, Genetika és Növénytermesztési Tanszék, Budapest

⁵Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognózi Intézet, Budapest

⁶Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Kutatóközpont, Anyag- és Környezetkémiai Intézet, Budapest

Számos közlemény beszámol tumoros betegek életminőségének javítására alkalmazott étrend-kiegészítők hatásáról, de mindezek élettani vizsgálata szegényes. A cékla számos, a szervezetben lezajló biokémiai reakcióutat, enzim- és metabolizmust befolyásol. **Módszer:** A szerzők hormonrezisztens és metasztatikus prosztatatarák miatt taxán-kemoterápiában részesülő betegek életminőségének javítása érdekében kereskedelmi forgalomból származó természetes céklakészítményt adtak egy hónapon át 2×10 g dózisban 24 (életkor: 68±8 év) betegnek, akik 3,6±2,8 éve jelentkeztek először panaszaikkal. A kezelést követően 18 fő esetében tudták az adatokat kiértékelni. A rutin laboratóriumi vizsgálatok mellett a betegek PSA-, HbA_{1c}-értékeit, 9 citokin- és 3 növekedésfaktorszintet, a redox-homeosztázis globális paramétereit, fémionháztartásuk néhány elemét, Zn- és szabadprotoporfirin-szintjét, transzmetiláló képességét a kezelés megkezdése előtt és egy hónap múlva határozták meg. **Eredmények:** Eredményeik azt mutatták, hogy a betegek döntő többségében a cékla kedvező hatása érvényre jutott, és a tumoros betegekre jellemző szignifikánsan magas Zn- és szabadprotoporfirin-szintek csökkentek, valamint a transzmetilációs folyamatok felgyorsultak. **Következtetések:** Eredményeik alapján úgy tűnik, hogy az általuk alkalmazott céklakészítmény mérsékelt és tartós fogyasztása kedvezően befolyásolja a betegek életminőségét, de több esetben megfigyelhető növekvő EGF-érték miatt szoros orvosi kontroll szükséges kemoterápiában részesülő prosztatatarákos betegeknél. Orv. Hetil., 2010, 37, 1495–1503.

Kulcsszavak: prosztatatarák, kemoterápia, redox-homeosztázis, étrend-kiegészítő, cékla

Effects of bioactive molecules of *Beta vulgaris* L. ssp. *esculenta* var. *rubra* on metastatic prostate cancer

Several reports are known about the effects of nutrition supplements in the improvement of quality of life of patients with tumor, however, the physiological background remains largely unknown. Table beet affects numerous biochemical reactions, enzymes and metabolic-synthesis. **Methods:** Natural table beet product come from commercial service was given twice 10g daily for 1 month for 24 patients (mean age 68±8 years) with hormone-resistant and metastatic prostate cancer treated with taxan chemotherapy, who report themselves first, mean 3,6±2,8 years ago with their complains. 18 men's data were amenable after treatment for evaluation. In addition to routine laboratory examination values of HbA_{1c}, 9 cytokines and levels of 3 growth factors, the global parameters of redox-homeostasis, few elements of their metal-ions, Zn- and level of free protoporphyrin, trans-metilating processes before and 1 month after treatment were determined. **Results:** In most of the patients, favorable impact of beet was enforced and significantly high levels of Zn- and free protoporphyrin decreased; furthermore, trans-metilating processes fastened. **Conclusions:** According to results, it seems that moderate and permanent consumption of table beet product affects the life expectancy of patients favorably; however, due to the increasing values of EGF, medical control is necessary for patients with prostate cancer treated by chemotherapy. Orv. Hetil., 2010, 37, 1495–1503.

Keywords: prostate cancer, chemotherapy, redox-homeostasis, nutrition supplement, table beet

(Beérkezett: 2010. május 9.; elfogadva: 2010. augusztus 3.)

Rövidítések

CRP = (C reactive protein) C-reaktív protein; EGF = (epithelial growth factor) epithelialis növekedési faktor; fPSA = (free PSA) szabad PSA; HbA_{1c} = oxidatív károsodott hemoglobin; IFNG = interferon-gamma; IL-1 α/β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 = interleukinek; MCP-1 = (monocyte chemoattractant protein-1) monocita kemoattraktáns fehérje-1; PSA = prosztataspecifikus antigén; RLU% = (relative light unit) relatívfényintenzitás-egység; TNF- α = tumornekrozis-faktor- α ; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothelialis növekedési faktor

A prosztata adenocarcinomája a gazdaságilag fejlett társadalmakban az egyik leggyakoribb rákos megbetegedés, és a tüdő daganata után a második leggyakoribb tényező a férfiak daganatos halálzásában. Tekintettel arra, hogy szervre lokalizált megbetegedés esetén a tünetek nagyon szegényesek, az elmúlt évtizedekben a prosztataspecifikus antigén (PSA) felfedezésével lehetőség nyílt a rákos megbetegedés korai felismerésére. Amennyiben a daganat a prosztata tokján nem terjed túl, a betegség a szerv radikális eltávolításával vagy sugárkezelésével teljesen meggyógyítható. Amennyiben a felfedezés pillanatában a daganat a prosztata tokján túlterjed, vagy már távoli áttétek igazolódnak, a beteg életkilátásai csökkennek.

Számos tényező, mint a PSA vagy a szövettani kép során talált Gleason-pontszám, segítségünkre van a rák viselkedésének megítélésében, de még ma sem áll rendelkezésünkre az az optimális faktor, ami jól definiálná a betegség prognózist [1]. Jelenleg még az sem állapítható meg pontosan, hogy az elsődleges lokális terápiát követően a tumor kiújulása bekövetkezik-e, és ha igen, akkor kinél. Az előrehaladott prosztaták esetében a hormonális terápia hossza, a prosztata hormonérzékenysége is nagyon nehezen jósolható meg, vagyis az, hogy mikor válik a prosztaták hormonrezisztenssé.

Ebben a stádiumban a szisztémás kemoterápiának van jelentősége. Sokáig a prostatadaganatot kemorezisztens daganatként tartották nyilván, 2004-ben *Tannock és munkatársai* elsőként igazolták a docetaxel túlélési előnyt biztosító hatását [2]. A célzott daganatkezelés jövődő korszakában számtalan további vegyület vizsgálata zajlik a hormonrezisztens prosztaták vizsgálata [3].

A prosztaták kialakulásában elsődleges szerepe a kornak, a családi előfordulás gyakoriságának és a rassznak van (leggyakoribb az afroamerikai és nagyon ritka a távol-keleti férfiakban). Ezeken túl bizonyított és így nem elhanyagolhatók a betegség kialakulásában a környezeti tényezők, a szervezet D-vitamin-hiánya, valamint a férfi nemi hormonok, azon belül is nem annyira azok szintje, mint inkább a specifikus hormonreceptor-proteinek érzékenysége. Tekintettel arra, hogy a környezeti hatások megváltozása esetén a betegség előfordulási valószínűsége szignifikánsan megnő, mint például amikor egy kínai az Egyesült Államokban él, széles körű kutatások folynak a legfontosabb környezeti befolyásoló té-

nyezők felderítésére, amely segítségünkre lehetne mind a prosztaták megelőzésében, mind a kezelésében.

Az elmúlt évtizedben, más daganatos megbetegedésekhez hasonlóan, a prosztaták kutatásában is a környezeti tényezőkön kívül az étkezési szokások is reflektorfénybe kerültek. Ezen belül jelenleg a legfontosabb szerepet az állati eredetű zsírszegény és friss zöldségekben-gyümölcsökben gazdag étkezésnek, a nagy koncentrációban megtalálható szeleniumnak, béta-karotinnak, az E-vitaminnak, az izoflavonoidoknak/fitoösztrogéneknek, a karotinoidokon belül az A-vitaminnak, illetve a lipopénnek és zöld tea hatóanyagainak tulajdonítják [4].

Számos, betegségekkel összefüggő kísérletes és klinikai tanulmány alapján mind a szabadgyök-, mind az antioxidánszint eltér a normális állapottól [5, 6]. Általában a tumoros betegek redox-homeosztázisa szignifikáns mértékben különbözik az egészséges egyénétől. A rák kialakulása és szóródása során a szabad gyökök reakciók és az antioxidánsvédekezés közötti egyensúly nagymértékben a szabad gyökök folyamatok irányába tér ki [7, 8].

A súlyos oxidatív stressz nekrotikus folyamatokat és szöveti károsodásokat okoz. A scavenger kis molekulák jelenléte és az antioxidáns enzimatisz védekezés a szervezetben egyaránt az oxidatív károsodások elleni védelmi mechanizmushoz tartoznak. A fémek és a fémionok által indukált oxidatív stressz hat többek között a receptorokra, kinázokra, a nukleáris transzkripció faktorokra, a növekedésfaktor-receptorokra, az src-kinázra, a ras-szignál útra, a mitogénaktivált protein-kinázokra, a PI3-kináz/Akt útra, az NF- κ B, AP-1, p53, HIF-1 transzkripció faktorokra, amelyek kapcsolatban vannak a tumor növekedésével és szóródásával [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Az átmenetifémek sokirányú hatást fejtenek ki a biológiai rendszerek redox-homeosztázisában. A redox-homeosztázisban néhány esszenciális elem (Fe, Cu, Zn, Mn) mind az oxidációs, mind az antioxidáns folyamatokat katalizálja. A Se és a S szintén nagyon fontos az antioxidáns-védekezésben [18, 19]. A genotoxikus és karcinogén HCHO a szövetekben kötött formában, leggyakrabban hidroximetil formában található. Az endogén HCHO metilezési és demetilezési folyamatokból egyaránt eredhet, részben különböző N-, S- és O-metilált csoportok enzimatisz demetilációjakor keletkezik. Az S-adenozil-L-metionin fontos metildonor számos biológiai transzmetilációs reakcióban. Adatok bizonyítják, hogy a HCHO jelenléte szükséges mind a proliferatív, mind az apoptotikus folyamatokban [20, 21, 22].

A bioaktív molekulák, a HCHO és a protoporfirin mind kapcsolatba hozható a redox-homeosztázissal. Korábbi kutatásainkból ismertté vált, hogy szignifikáns eltérések jelentkeznek a fémion-homeosztázisban a kontroll- és vastagbélumorról operált egyének között, és szignifikáns változás volt az erythrocytafunkcióban,

a transzmetilálási képességben és a protoporfirin-koncentrációban is. Az erythrocytalizátumból származó szabad protoporfirin a Zn-protoporfirin közelében detektálható fluorimetriás módszerrel a tumoros folyamatokban és koncentrációtól függően pro-, illetve anti-oxidáns tulajdonságú [8].

Az erythrocytában a mobilizálható CH_3 -csoportok koncentrációja szignifikánsan kisebb volt a tumormentes colectomizált betegekben, mint az egészséges kontrollokból, viszont nagyságrenddel szignifikánsan kisebb volt metasztázisban. A HbA_{1c} -szint szignifikáns korrelációt mutatott a szabadgyök-szinttel és az erythrocyta csökkent antioxidáns státusával. Megállapítható volt, hogy az erythrocytában mérhető kötött HCHO - és protoporfirin-koncentrációk, valamint az össz-scavengerkapacitásváltozások nagyon fontos jelzői a rákos folyamatoknak [8].

Számos gasztroenterológiai betegségben, mint például gyulladáshasos bélbetegségekben, alkoholos májbetegségben vagy a különböző tumorokban, így prosztatatarákban is malnutritio jelentkezik. A zöldségek és gyümölcsök elégtelen fogyasztása a különböző vitaminok, bioaktív hatóanyagok és a fémek szöveti szintjében hiányosságokat eredményez. A hiányállapotokban a terápiát ki kell egészíteni étrend-kiegészítő készítményekkel [22, 23, 24, 25, 26]. Az étrend-kiegészítővel felvett antioxidánsok és egyéb hatóanyagok, valamint a fémek túladagolása azonban a különböző betegségekben szenvedőknél is súlyos problémákat okozhatnak.

A cékla (*Beta vulgaris* L. ssp. *esculenta* var. *rubra*) kedvező táplálkozás-élettani hatását már az ókorban is ismerték. Speciális színanyaga a betanin. Színanyagtartalmát a vörös betacianinok és a sárga betaxantinok keveréke határozza meg. A cékla kedvező gyógyító hatása bioaktív komponenseinek, betainnak, betaninoknak, betaxantinoknak, flavonoidoknak, polifenoloknak, vitaminoknak (tiamin, riboflavin, piridoxin, aszkorbinsav), biotinnak, folátnak köszönhető. Táplálkozás-élettani szempontból jelentős a magas kálium- és magnézium-tartalma. Vastartalma fajtánként változó. Szénhidrát-komponensei a glükóz, fruktóz és a szacharóz, valamint jelentős a pektintartalma [15, 27, 28, 29].

A természetes eredetű metildonon betain a homocystinuria, az alkoholos zsírmáj, a kémiai kiváltott máj-, tüdő- és bőrrákok gyógyításában fontos. A betain részt vesz a kolin és a karnitin szintézisében, és segít a homocisztein \rightarrow metionin átalakulásban. A betain a máj méregtelenítő hatását erősíti és javítja a vesefunkciót. A cékla betanin- és polifenoltartalma egyben baktericid hatású is. Kedvező májvédő hatását állatkísérletekben igazolták [27, 28, 29].

A répatest vörös színanyag- és összes polifenoltartalma között szoros korreláció van ($r = 0,7577$). Az antioxidáns hatás kialakításában részt vesznek a színanyagok és a fenolok is. Azokban a fajtákban, amelyekben több a betain, általában több a betanin és a polifenol

komponens. Az előállított céklaporok vagy céklasűrítvények mindennapi táplálkozásunkban a jégkrémek, joghurtok, húspótló szójatermékek, kolbászok színezésére, valamint pácolt húsok fedőfestékeként jutnak szervezetünkbe [29].

Irodalmi adatok és saját korábbi kutatásaink alapján tehát feltételeztük, hogy a cékla optimális mértékű fogyasztása hasznos kiegészítője lehet a kemoterápiás kezelésben részesülő prosztatatarákos betegek táplálkozás-javításának. Ezért egy, a kereskedelmi forgalomban kapható liofilizált céklaport (engedélyszám: 1361/004/2003 BFÁÉÉÁ) adtunk szupplementumként a betegeknek.

A kezelés immunrendszerre történő hatását korszerű immunológiai csiptechnika alkalmazásával – evidence biochip array analyzer – kívántuk tanulmányozni, valamint 9 citokin és 3 növekedési faktor szérumszintjeit is meghatároztuk.

Kutatásunk további célja az volt, hogy keressük azokat a nem invazív vizsgálati módszereket, amelyekkel a kemoterápiában részesülő prosztatatarákos betegek életkörülményeinek javulását biztosító természetes bioaktív anyagokban gazdag készítmények kedvező vagy éppen kedvezőtlen élettani hatásait nagy biztonsággal meg tudjuk ítélni magas PSA-szintek mellett is. Ebből a célból egy korábban, gasztroenterológiai betegeknek kifejlesztett módszertani repertoárt alkalmaztunk és újabb vizsgálatokkal egészítettük ki [5].

Eddigi tanulmányaink sokoldalú kiértékelése alapján feltételeztük, hogy a rutinvizsgálatokra kifejlesztett, nem invazív módszereink alkalmasak lesznek prosztatatarákos betegek vörösvértestjeinek vizsgálatára különböző kezelések mellett, amelyek jelentős mértékben befolyásolják a szervezet redox-rendszerét. Olyan, a redox-homeosztázis tanulmányozására korábban kifejlesztett globális vizsgálati módszereket alkalmaztunk, mint a hidrogendonor-aktivitás, redukáló képesség és indukálható szabadgyök-szint kemilumineszcenciás mérése, amelyek jelzik a plazmában és az erythrocytában az étrend-kiegészítők antioxidáns komponenseinek védőhatását. A szervezet transzmetiláló képességének meghatározása erythrocytában feltételezéseink szerint rendkívül fontos a betegek kór állapotának javulása szempontjából, ezért bevezettünk egy új, eddig az orvosi gyakorlatban nem alkalmazott magasnyomású vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatot a mobilizálható CH_3 -csoportok koncentrációjának meghatározására, vagyis a készítményben található metiláló vegyületek élettani hatásának tanulmányozására.

A fémion-meghatározás ICP-OES induktív csatolt plazmaemissziós spektrometriával történt abból a megfontolásból, hogy a betegek redox-homeosztázisában szerepet játszó fémionok koncentrációi hogyan változnak a kemoterápiás kezelés alatt, illetve az étrend-kiegészítő készítmény fémiontartalmának hatására [30]. Minden esetben meghatároztuk a betegek Zn- és szabadprotoporfirin-szintjeit is.

Módszerek

Betegek

A vizsgálat TUKEB-engedélyszáma: 127/2006. A hormonrezisztens és metasztatikus prosztaták miatt taxán-kemoterápiában részesülő betegek életminőségének javítása érdekében kereskedelmi forgalomból származó természetes céklakészítményt – *Beta vulgaris* L. ssp. *esculenta* var. *rubra* liofilizált céklapor (engedélyszáma: 1361/004/2003 BFÁÉÉ), GPS Powder Kft. – adtunk egy hónapon át 2×10 g dózisban 24 (életkor: 68±8 év) betegnek, akik 3,6±2,8 éve jelentkeztek először panaszaikkal. A kezelést követően 18 fő esetében tudtuk az adatokat kiértékelni.

A betegek beválogatásában a kezelés korábbi időtartama nem volt kizáró tényező, tekintettel arra, hogy vizsgálatunkban a kezdeti és a befejezőkor mért állapotot kívántuk összehasonlítani adott betegben, és nem kerestük az étrend-kiegészítő hatását a túlélésre vagy a betegség prognózisára. A betegek beválogatásának kritériuma volt, hogy egyéb étrend-kiegészítőt nem szedtek, valamint a vizsgált időben céklát nem fogyasztottak.

A vér előkészítése vizsgálatokhoz

A vérmintákat +4 °C-on tartottuk a plazma-, szérum-, illetve erythrocytaszeparálás megkezdéséig. A szeparálást követően –20 °C-on történt a tárolás a vizsgálatok elvégzéséig, kivéve a kemilumineszcenciás vizsgálatokat, amelyeket a mintavétel napján 3 órán belül végeztünk el.

Szérum- és citrátos plazmamintákat dolgoztunk fel. A vérvétel a laboratóriumi rutinvizsgálatoknak megfelelően történt vacutainer csövekben.

Az erythrocyták szeparálása 2500 rpm-en centrifugálással 3-szori izotóniás NaCl-os mosást követően történt +4 °C-on. A vizsgálatokhoz az erythrocytasuszpenziót hemoglobinra nézve 1g%-osra állítottuk be egységesen.

Immunológiai módszerek

Az evidence biochip array analyzerrel végzett vizsgálatokkal meghatároztuk az IL- (interleukin-) 1α és 1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, IFN-γ, VEGF, MCP-1 és EGF szérumszintjeit.

Redox-homeosztázis vizsgálata

Redukálóképesség

A redukálóképességet Oyaizu szerint (1986) határoztuk meg 700 nm-en spektrofotometriás módszerrel, a minta redukálóképességét aszkorbinsav-ekvivalensben (ASE) adtuk meg [31].

H-donor-aktivitás

A plazmaminták H-donor-aktivitását 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) stabil szabad gyök (DPPH) jelenlétében mértük Hatano és mtsai szerint. Az eredményt gátlásszázalékban adtuk meg.

$$\text{Gátlás\%} = \frac{[\text{Abs}(\text{kontroll}) - \text{Abs}(\text{minta})]}{[\text{Abs}(\text{kontroll})] \times 100} [32].$$

Indukált kemilumineszcencia

A méréseket Blázovics és mtsai módszere szerint (1999) végeztük. Csekély mennyiségű humán plazmából (0,15 ml), illetve erythrocytából (0,05 ml) történt a vizsgálat. A reakcióelegy H₂O₂/OH, mikroperoxidáz és luminol komponensekből állt (pH = 10,5). A méréshez Berthold Lumat 9501 készüléket használtunk [33].

Transzmetilálás vizsgálata nagynyomású vékonyréteg-kromatográfiával (HPTLC)

A transzmetilezési folyamatok molekuláris résztvevőinek összessége nem ismert, de a megköthető HCHO mennyisége adduktképzést követően analitikai módszerekkel mérhető, alkalmas a mobilizálható CH₃-pool mennyiségi jellemzésére.

A HCHO-t kromatográfiás elválasztástechnikával dimedon addukt formában (formaldemeton), Gersbeck és mtsai (1989) módszerének adaptálásával határoztuk meg. A kromatográfiás elválasztást Kiesegel 60 F₂₅₄ vékonyréteg-lapon (Merck Co., Darmstadt, Németország) végeztük, kloroform:diklór-metán 65:35 (V/V) eleggyel. A minőségi és mennyiségi azonosítás standard vegyület alkalmazásával történt λ = 265 nm hullámhosszon, Shimadzu CS-930 TLC/HPTLC szkennel (Shimadzu Co., Kyoto, Japán) segítségével [34].

Zn-protoporfirin és protoporfirin meghatározása

EDTA-s vért használtunk a meghatározáshoz. A felülúszóból végeztük a meghatározást. 405 nm hullámhosszúságú fénnel besugározva mértük a minta fluoreszcens emisszióját 570–660 nm között Hitachi F-4010 spektrofluoriméterrel Chisolm módszere szerint [35].

Fémion-meghatározás

A vérplazmából salétromsavas hidrogén-peroxidos fel-tárást követően az elemtartalmak mérése Spectro Genesis (Kleve, Németország) félvezető detektorrendszerrel (CCD) felszerelt automatikus ICP-OES-sel (induktív gerjesztésű plazmaemissziós spektrométerrel) történt [36].

Statistikai analízis

Egyutas ANOVA statisztikai analízist alkalmaztunk a kezelés hatásának megállapítására. A táblázatokban az átlag \pm SD értékeket tüntettük fel. A szignifikancia szintje $p < 0,05$ volt.

A citokinek kiértékelése Wilcoxon-féle nemparametrikus analízissel történt.

Anyagok

A betegek szisztémás kemoterápiájához a Sanofi-Aventis cég által gyártott docetaxelkészítményt használtuk. A nemzetközi irányelvek szerinti 75 mg/m^2 dózist 3 hetenként vittük be, amely mellett a betegek 10 mg/nap per os szteroidkezelésben részesültek.

A vizsgálatok során felhasznált luminol, mikroperoxidáz és DPPH vegyületeket a Sigma Kft.-től szereztük be. A rutinkémiai és immunológiai vizsgálatokat Roche kémiai és immunkémiai tesztekkel végeztük. A PSA- és szabad-PSA-szinteket Abbott MEIA-tesztel mértük. Az ICP-OES vizsgálatokhoz Spectro standardokat (Németország) használtuk.

A többi vegyületet a REANAL-tól vásároltuk.

A tanulmányban alkalmazott céklakészítmény elemanalízise

A készítmény átfogó elemtartalom-vizsgálata nem szükséges a forgalomba hozatalhoz, csupán néhány elem mennyiségi meghatározása van előírva. A készítmény kutatásban való felhasználása, betegek bevonása és a betegek fémháztartásának vizsgálata mindenképpen indokolja, hogy a készítmény tisztaságát (esetleges szennyezők keresése), táplálkozási értékét, esetleges terápiás vagy kedvezőtlen hatását fel tudjuk mérni. A céklakészítmény napi dózisa alapján számított elembeviteli értékek viszonylag kis mennyiségek. Az esszenciális elemek mennyiségeit összevetve a napi ajánlott beviteli értékekkel (RDA, DRI), a nem esszenciális toxikus elemeket pedig az átlagos napi beviteli értékekkel (Merien és mtsai, 2004), azt láthatjuk, hogy az elemek közül jelentős bevitelnek ($>10\%$) számít a Cr és az Al [37] (1. táblázat).

Eredmények

A kezelés utáni adatok tendenciájukban kedvezően változtak a proinflammatorikus IL- 1α , IL- 1β , IL-6, IL-8 citokinek esetében, és csökkenő értékeket mutattak az antiinflammatorikus IL-2, IL-4 és IL-10 szérumszintekben. A TNF- α szérumszintje gyakorlatilag nem változott a jelentős szórás figyelembevételével (2. táblázat).

A VEGF nem változott, az EGF közel duplájára nőtt ($p = 0,003$), ami nem kedvező. Hasonlóképpen kismér-

1. táblázat | Céklapor elemtartalma (dózis 20 g/nap)

	Liofilizált céklapor ($\mu\text{g/g}$)	Napi bevitel (μg)	A napi szükséglet százaléka*, illetve az átlagos napi bevitel százaléka **
Al	$21,62 \pm 4,60$	432,4	13,1**
B	$8,56 \pm 4,91$	171,2	7,4*
Ba	$3,79 \pm 0,16$	75,8	5,1**
Ca	$701,0 \pm 15,6$	14 020	1,4*
Co	$0,146 \pm 0,003$	2,92	0,5**
Cr	$0,311 \pm 0,037$	6,22	17,8*
Cu	$3,13 \pm 0,59$	62,6	6,9*
Fe	$17,68 \pm 0,03$	353,6	4,4*
K	8057 ± 512	161 140	3,4*
Li	$<0,1$		
Mg	$829,9 \pm 9,7$	16 598	4,0*
Mn	$9,99 \pm 0,11$	199,8	9,1*
Mo	$0,205 \pm 0,059$	4,1	9,1*
Na	$661,4 \pm 30,9$	13 228	0,9*
Ni	$0,469 \pm 0,125$	9,38	9,4**
P	1545 ± 83	30 900	4,4*
Se	$0,142 \pm 0,011$	2,84	5,2*
Si	$53,96 \pm 1,48$	1079,2	5,4**
Sr	$3,89 \pm 0,05$	77,8	1,7**
Zn	$6,09 \pm 0,21$	121,8	1,1*

tékben nőtt a PSA- és fPSA-szint is, ha az összes beteg adatait együtt értékeltük. Az IFN- γ és MCP-1 mérsékelt csökkenése is megfigyelhető volt (3. táblázat).

A betegek erythrocyta-Zn-protoporfirin szintje szignifikáns mértékben csökkent, és a szabadprotoporfirin-koncentráció is tendenciájában csökkenést mutatott a kezelés hatására. Az eredmények azt jelezték, hogy jelentős mértékben csökkent a betegek közötti eltérés, amit a kisebb mértékű szórás prezentált. A plazmában és az erythrocytában mérhető indukálható szabadgyök-koncentráció a céklakezelést követően kisebb volt, azonban a kevés betegszám és a nagy szórás miatt a különbség nem volt szignifikáns (4. táblázat).

A szabad protoporfirin/Zn-protoporfirin arány függvényében ábrázolt erythrocyta-kemilumineszcencia intenzitása (RLU%) között a lineáris regressziószámítás alapján az egyenes egyenlete: $y = -237,49x + 156,08$, és az $R^2 = 0,6177$, arra következtettünk, hogy ilyen kis betegszám mellett is már gyenge, de szignifikáns kölcsönhatás volt. Ha a szabad protoporfirin és a HCHO között vizsgáltuk a lineáris regressziót, akkor az egyenes egyenlete $y = -272,77x + 1024,6$, és az $R^2 = 0,8331$, szignifikáns korrelációt mutatott.

2. táblázat | Céklakezelés hatása kemoterápiában részesülő metasztatikus prosztatatarákos betegek immunháztartására

Kezelés	IL-1 α	IL-1 β	IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10	TNF- α
(n = 18)	(pg/g)							
Előtt	0,54 \pm 0,42	1,18 \pm 1,60	7,8 \pm 4,4	4,7 \pm 2,05	14,2 \pm 24,2	31,2 \pm 87,0	1,54 \pm 1,91	3,41 \pm 1,65
Után	0,35 \pm 0,17	0,42 \pm 0,50	5,5 \pm 7,2	4,0 \pm 2,01	5,6 \pm 6,5	25,3 \pm 29,6	0,88 \pm 0,99	3,50 \pm 0,98

Sznifikancia: nincs

3. táblázat | Céklakezelés hatása kemoterápiában részesülő metasztatikus prosztatatarákos betegek immunháztartására

Kezelés	VEGF	IFN- γ	MCP1	EGF*	PSA	fPSA	CRP
(n = 18)	(pg/g)						
Előtt	272 \pm 116	4,28 \pm 4,21	347 \pm 171	59,3 \pm 40,4	93 \pm 120	20,2 \pm 37,1	14,4 \pm 24,9
Után	282 \pm 160	2,21 \pm 1,97	323 \pm 157	110 \pm 58,8	133,5 \pm 182,5	30,6 \pm 46,5	5,9 \pm 4,9

Sznifikancia: *p<0,05

4. táblázat | Céklakezelés hatása kemoterápiában részesülő metasztatikus prosztatatarákos betegek redox-paramétereire

Kezelés	Zn-* protoporfirin	Szabad protoporfirin	Plazma	Erythrocyta
(n = 18)	(nmol/lvt)	(nmol/lvt)	(RLU%)	(RLU%)
Előtt	1470 \pm 768	334 \pm 420	3,25 \pm 4,93	71,78 \pm 60,07
Után	857 \pm 308	301 \pm 276	1,69 \pm 1,39	54,71 \pm 43,81

Sznifikancia: *p<0,05

A céklakezelés előtt a betegek erythrocytájának kötött HCHO-koncentrációja $1,02 \times 10^{-3} \pm 2,73 \times 10^{-4}$ μ mol/mg erythrocyta, és a kezelést követően $3,72 \times 10^{-3} \pm 1,08 \times 10^{-3}$ μ mol/mg erythrocyta volt. Tehát egyértelműen nőtt a HCHO-pool a betegek szervezetében, ami a vérszegénység mérséklését eredményezte [6].

A betegek plazmájának Ca-, Cu- és Mg-koncentrációja a kezelés ideje alatt nem változott jelentősen, és minden esetben a normális tartományon belül volt. A vaskoncentráció azonban szignifikánsan csökkent a cékla fogyasztás hatására és a normális értéktartomány felé mozgott. A Se-szint a kezelés hatására növekedett, bár így is csak néhány esetben érte el a normális értéket. A Zn-koncentráció jelentősen csökkent, az átlagérték a normális tartományba esett (5. táblázat).

Megvitatás

A prostata megbetegedései közül az adenocarcinoma bír a legnagyobb jelentőséggel. Jelentős igény mutatkozik tehát a prostatadaganat korai, biztosabb felismerésére, illetve biztos kórismézésére. Ennek felismerésében a PSA meghatározása áll rendelkezésünkre, amely a szerv állapotáról ad információt. Ugyanakkor az érték emelkedése nem a daganatra specifikus, így sokszor álzó pozitív vagy álzó negatív értékeket is mutathat. Értéke a kórral, és bizonyos jóindulatú megbetegedésekben, mint megnagyobbodás, gyulladás vagy eszközös

beavatkozás, emelkedik. A fentiektől elvonatkoztatva, általánosságban a PSA értéke 4 ng/ml érték alatt normális, e fölött kóros. 10 ng/ml feletti érték a prostata rákos megbetegedését nagy valószínűséggel, de nem törvényszerűen tükrözi. A 4 és 10 ng/ml érték közötti, úgynevezett szürke zóna a daganat elkülönítő kórismézése más prostataelváltozásoktól nagyon nehéz.

A lakosság várható életkorának növekedése az urológiai megbetegedések számának emelkedését vonja maga után. Fokozott figyelmet érdemel tehát az életminőség megtartása, amelyet az urológiai elváltozások korai felismerése és célzott kezelése is befolyásol.

Irodalmi adatok, korábbi és jelen kutatásaink eredményei azt mutatták, hogy a szervezetben végbemenő rákos folyamatok a szervezet egészét érintik, annak homeosztázisát befolyásolják. Eredményeink megerősítik prostatatacarcinomában a redox-homeosztázis és fémionháztartás megváltozását [36].

A kezelt betegek immunreaktivitásának vizsgálatára korszerű csiptechnológia állt rendelkezésünkre. A prosz és antiinflammatorikus citokinek változásának nyomon követése rendkívül fontos, mert számos étrend-kiegészítő készítmény úgynevezett funkcionális élelmiszernek tekinthető a bennük lévő bioaktív molekulák jelentős koncentrációja miatt. Ha az egy hónapig tartó céklakezelt, kemoterápiában is részesülő metasztatikus betegek adatait együtt elemeztük, akkor azt tapasztaltuk, hogy általában a proinflammatorikus citokinek szérumszintje tendenciájában csökkent a cékla hatására. Azonban az antiinflammatorikus citokinek értékei is csökkenést mutattak. Az EGF értéke ellenben szignifikánsan nőtt a kiegészítő kezelés hatására, ami az androgén dependens tumorsejtek proliferációjában jelentős szerepet játszik [38].

Ha az IL-2 szérumszintjeit egyedekre lebontva értékeltük, akkor azt láttuk, hogy az IL-2 a betegek közel felében (44%) kedvezően emelkedett [38]. Figyelemre méltó volt, hogy az IL-6-, IL-8- és a TNF- α -szintek, amelyeknek proinflammatorikus aktivitása összefüggést

5. táblázat | Céklakezelés hatása kemoterápiában részesülő metasztatikus prosztatarákos betegek plazmafémion-koncentrációira (µg/g)

Kezelés	Ca	Cu	Fe*	Mg	Se*	Zn*
(n = 18)						
Előtt	77,82±11,03	1,25±0,28	12,52±9,63	21,47±3,51	0,011±0,006	1,46±0,60
Után	77,02±16,44	1,17±0,37	5,49±3,83	20,95±4,93	0,050±0,061	1,03±0,44

Szignifikancia: *p<0,05

mutat a betegség evolúciójával, több beteg esetében jelentősen csökkent [40]. Annak megítéléséhez, hogy a betegek közül kiknek az esetében érvényesül a kedvező hatás, további vizsgálatok és összefüggés-elemzés szükséges.

A PSA értékelhetőségének hiányossága miatt jelentős igény mutatkozik a prosztata-daganat korai, biztosabb felismerését és kezelésének eredményességét biztosító rutinmódszerek kifejlesztésére.

A Semmelweis Egyetemen folyó korábbi kutatások vastagbél-daganatos betegekben differenciáldiagnosztikai jelentőségűnek találta az erythrocyták össz-scavengerkapacitásának változását [8, 41]. Az eredmények arra engedtek következtetni, hogy a vizsgálatokhoz korábban kifejlesztett kemilumineszcenciás módszer az álnegatív és álpozitív eseteknél egyértelműen megerősítette a feltételezett diagnózist. A plazma redoxistatusának változása és a fémion-koncentrációk meghatározása további bizonyítékot adott a helyes diagnózis felállításához, és a szükséges orvosi beavatkozások tervezéséhez [41].

Bár az össz-scavengerkapacitás változása a nagy szórással nem volt szignifikáns, azonban a tendencia kedvező, amit a plazma Fe-, Se- és Zn-koncentrációja és a Zn-protoporfirin szint változásai is megerősítenek. Fémion-meghatározások eredményei azt mutatták, hogy a fémion-homeosztázis kezd helyreállni, a fémionok a sejtekben, kompartmentekben maradnak a cékla fogyasztása kapcsán.

Az erythrocytáknak köthető formaldehid-koncentráció meghatározásai pedig azt sejtették, hogy a szervezet egészét jellemző metilpool csökkenése szoros korrelációt mutat a tumoros folyamatok súlyosságával [8, 35]. Ezeknek a megfigyeléseknek a háttérben egy „látszólag egyszerű” komplex kémiai reakció detektálása igazolódott.

Az utóbbi két évtizedben igazolták a formaldehid meghatározó szerepét a biológiai rendszerek működésében. A HCHO mindig kötött formában van jelen az élő rendszerekben. A kötés erőssége azonban változó. A transzmetilezési reakciók mindig formaldehidet generálnak. A transzmetilezés térszerkezetet módosító szubsztitúciós reakció, fontos szerepet tölt be a fehérjék közötti, illetve a sejten belüli kölcsönhatásokban. Ismert a DNS-működést szabályozó metilhisztonok jelentősége és a DNS bázisainak metileződése is [42, 43, 44].

Az L-metionin S-metilcsoportjának a képződése HCHO-on keresztül történik. A HCHO képződése az S-adenozil-L-metionin (SAM) S-metil-csoportjából a legkülönbözőbb enzimatis transzmetilezési reakciókhoz kapcsolódik [45, 46, 47]. A HCHO tehát nélkülözhetetlen molekula a biokémiai reakcióutakon.

Kimutatták, hogy bizonyos fehérjék lizin, arginin, hisztidin, glutaminsav, aszparaginsav, láncvégi alanin, prolin, fenilalanin nitrogénatomjain, a cisztein kénatomján és a metionin kén- és nitrogénatomján metileződik. Azonban szabad metilezett aminosavakat is izoláltak. Bizonyították, hogy a transzmetilezési folyamatokhoz Cu-ionokra is szükség van. Egy Cu-ion négy HCHO-molekulát képes szállítani [48].

A protoporfirin IX heterociklusos molekula protoporfirinogén-oxidáz-aktivitásának következtében alakul ki. A molekula a ferrokkelatáz hatására tovább alakul hemmé. A hemoglobin bioszintézise részben a citoszolban, részben a mitokondriumban zajlik. A hem és a globin végül a citoszolban kapcsolódik össze. Igazolták, hogy a fehérjén az arginin (38), metionin (65) és a lizin (72) mellett a metionin (80) is metilálódik, így a Fe-komplexbe záródik és kialakul a hemoglobin [8].

A H₂O₂/OH⁻ mikroperoxidáz – luminol kísérleti rendszerünk a tumoros betegek erythrocytájában megjelenő szabad protoporfirin koncentrációjától függően képes fényt generálni. A rákos betegek korai stádiumában jelentkező csökkent CH₃-pool miatt nem képes maradéktalanul kialakulni a hemoglobin, így a szabad protoporfirin a rendszerben lévő oxigén-szabadgyökökkel reagálva maga is gyökösödik, és hozzájárul a luminol aminosavak átalakulásához, amit kemilumineszcencia kísér. A rákbetegség későbbi stádiumaiban, illetve metasztatizálásban egyre inkább csökken a szervezet metilcsoporttraktára, így a hemoglobin mellett nemcsak a vaskomplexnél jóval stabilabb Zn-protoporfirin, hanem a szabad protoporfirin szintje is jelentősen megnő. Ekkor a nagy koncentrációban kimutatható protoporfirin már antioxidánsként viselkedik, és gátolja a Fenton-reakciót, ezért kevesebb hidroxilgyök keletkezik vas jelenlétében a vizsgálati rendszerben lévő hidrogén-peroxidból, így az oxigén-szabadgyökök scavengelésé miatt a luminol nem bomlik el a vizsgálati idő alatt, és a műszer szignifikánsan kis fényintenzitást detektál.

Amennyiben egy étrend-kiegészítő készítmény metildonor vegyülete(i) növeli(k) a szervezet metilcsoport-készletét, úgy az erythrocytáknak egyre nagyobb az

esély a hemoglobin koncentrációjának növekedésére és a szervezet oxigénellátottságának helyreállítására, vagyis a rákos folyamat progressziójának mérséklésére, illetve a beteg életminőségének javítására. Tehát a redox-homeosztázist jellemző össz-scavengerkapacitás (az indukálható kemilumineszcencia reciproka) és a transzmetilezési folyamatokból származó HCHO dime-don adduktoként történő meghatározása együttesen jó hatásokkal jelzik a tumoros folyamatok stádiumát, és felhívják a figyelmet az esetleges álopozitív vagy álnegatív PSA-értékekre, valamint képes a kezelések hatásának le-mérésére, így nagyobb biztonsággal kezelhető a proszta-tarákos beteg. Éppen ezért rendkívül fontosnak tartjuk az étrend-kiegészítők orvosi kontroll alatt történő, sze-mélyre szabott alkalmazását, mert a sokkomponensű készítmények esetében nehezen ítéltető meg egy kira-gadott vegyület, esetünkben a betain hatása, mivel szá-mos más bioaktív ágens koncentrációviszonyai szig-nifikánsan torzíthatják a várt kedvező hatást.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak az ETT 354/2006, ETT 012/2006 és az ETT 002/02 anyagi támogatásáért. Köszönet illeti Bárkovits Saroltát és Sablyán Juditot a kiváló asszisztensi munkáért.

A betegek számára a céklakészítményt a GPS Powder Kft. bizto-sította.

Irodalom

- [1] Barqawi, A., Thompson, I. M., Crawford, E. D.: Prostate cancer chemoprevention, an overview of United States trials. *J. Urol.*, 2004, 171, 5–9.
- [2] Tannock, I. F., de Wit, R., Berry, W. és mtsai: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, 1502–1512.
- [3] Romics I., Szűcs M., Riesz P. és mtsai: A prosztaták kezelése – magyar nyelvű iránylevek. Urológiai Szakmai Kollégium, 2010. (megjelenés alatt)
- [4] Lugasi A., Blázovics A.: Az egészséges táplálkozás tudományos alapjai. 4. számú útmutató az egészség megőrzéséhez. PXP Nyomda, Budapest, 2004.
- [5] Szilvás, Á., Blázovics, A., Székely, Gy. és mtsai: Comparative study between the free radicals and tumor markers in patients with gastrointestinal tumors. *J. of Physiol.*, Paris, 2001, 95, 247–252.
- [6] Klein, E. A., Thompson, I. M., Lippman, S. M. és mtsai: SELECT, the selenium and vitamin E cancer prevention trial. *Urol. Oncol.*, 2003, 1, 59–65.
- [7] Belostotskaya, L. J., Gomon, O. N., Nikitchenko, Y. V. és mtsai: Prooxidant-antioxidant balance in the prostate and blood of rats with sulpyride [corrected]-induced prostatic hyperplasia corrected with prostatilen. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2005, 139, 334–336.
- [8] Blázovics, A., Szilvás, Á., Székely, Gy. és mtsai: Important bioactive molecules of erythrocytes in colorectal cancer patients after colectomy. *Open Med. Chem. J.*, 2008, 2, 6–10.
- [9] Ramachandiran, S., Huang, Q., Dong, J. és mtsai: Mitogen activated protein kinases contribute to reactive oxygen species-induced cell death in renal proximal tubule epithelial cells. *Chem. Res. Toxicol.*, 2002, 15, 1635–1642.
- [10] Schulze-Osthoff, K., Ferrari, D., Riehemann, K. és mtsai: Regulation of NF- κ B activation by MAP kinase cascades. *Immunobiol.*, 1997, 198, 35–39.
- [11] Meyer, M., Pahl, H. L., Baerle, P. A.: Regulation of the transcription factors NF- κ B and AP-1 by redox changes. *Chem. Biol. Interact.*, 1994, 91, 91–100.
- [12] Powis, G., Gasdanska, J. R., Baker, A.: Redox signaling and the control of cell growth and death. *Adv. Pharmacol.*, 1997, 38, 329–358.
- [13] Accaoui, M. J., Enou, M., Mergny, M. és mtsai: Gamma-glutamyl transpeptidase-dependent glutathione catabolism results in activation of NF- κ B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, 276, 1062–107.
- [14] Deng, Y., Ren, X., Yang, L. és mtsai: A JNK-dependent pathway is required for TNF- α -induced apoptosis. *Cell*, 2003, 115, 61–70.
- [15] Blázovics, A., Sárdi, É., Szentmihályi, K. és mtsai: Extreme consumption of *Beta vulgaris* var. *rubra* can cause metal ion accumulation in the liver. *Acta Biol. Hung.*, 2007, 58, 281–286.
- [16] Higinbotham, K. G., Rice, J. M., Diwan, B. A. és mtsai: GGT to GTT transversions in codon 12 of the K-ras onco gene in rat renal sarcomas induced with nickel subsulfide or nickel subsulfide/iron are consistent with oxidative damage to DNA. *Cancer Res.*, 1992, 52, 4747–4751.
- [17] Hartwig, A., Mullenders, L. H. F., Schlepegrell, R. és mtsai: Nickel (II) interferes with the incision step in nucleotide excision repair in mammalian cells. *Cancer Res.*, 1994, 54, 4045–4051.
- [18] Hrubá, D., Fiala, J., Brazdova, Z. és mtsai: The influence of vitamins and minerals supplementation on human semen quality. *Hygiene*, 1997, 42, 123–138.
- [19] Scott, R., MacPherson, A., Yates, R. W. S.: The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br. J. Urol.*, 1998, 82, 76–80.
- [20] Frost, B., Paik, W. K.: Cytochrome *c* methylation. In: Protein methylation. Eds.: Paik, W. K., Kim, S. CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 1990, 59–76.
- [21] Chen, R. Z., Pettersson, U., Beard, C. és mtsai: DNA hypomethylation leads to elevated mutation rates. *Nature*, 1998, 395, 89–93.
- [22] Chen, C., Weiss, N. S., Stanczyk, F. Z. és mtsai: Endogenous sex hormones and prostate cancer risk, a case-control study nested within the Carotene and Retinol Efficacy Trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2003, 12, 1410–1416.
- [23] Clement, M. V., Hirpara, J. L., Chawdhury, S. H. és mtsai: Chemopreventive agent resveratrol, a natural product derived from grapes, triggers CD95 signaling-dependent apoptosis in human tumor cells. *Blood*, 1998, 92, 996–1002.
- [24] Comhaire, F. H., Christophe, A. B., Zalata, A. A. és mtsai: The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2000, 63, 159–165.
- [25] Hartman, T. J., Albanes, D., Pietinen, P. és mtsai: The association between baseline vitamin E, selenium, and prostate cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1998, 7, 335–340.
- [26] Ahmad, N., Gupta, S., Mukhtar, H.: Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate differentially modulates nuclear factor- κ B in cancer cells versus normal cells. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2000, 376, 338–346.
- [27] Vali, L., Stefanovits-Bányai, E., Szentmihályi, K. és mtsai: Liver-protecting effects of table beet (*Beta vulgaris* var. *rubra*) during ischemia-reperfusion. *Nutrition*, 2007, 23, 172–178.
- [28] Sárdi, É., Stefanovits-Bányai, É., Kocsis, I. és mtsai: Effect of bioactive compounds of table beet species on alimentary induced fatty livers of rats. *Acta Alim.*, 2009, 38, 267–280.
- [29] Takács-Hájos, M.: Colour components of different table beet root varieties. *Int. J. Horticult. Sci.*, 1999, 5, 3–4.
- [30] Ozmen, H., Erulas, F. A., Karatas, F. és mtsai: Comparison of the concentration of trace metals (Ni, Zn, Co, Cu and Se), Fe,

- vitamins A, C and E, and lipid peroxidation in patients with prostate cancer. Clin. Chem. Lab. Med., 2006, 44, 175–179.
- [31] Oyaizu, M.: Studies on products of browning reaction prepared from glucosamine. Jpn. J. Nutr., 1986, 44, 307–315.
- [32] Hatano, T., Kagawa, H., Yasubara, T. és mtsai: Two new flavonoids and other constituents in licore root: their relative astringency and radical scavenging effects. Chem. Pharm. Bull., 1988, 36, 2090–2099.
- [33] Blázovics, A., Kovács, Á., Lugasi, A. és mtsai: Antioxidant defense in erythrocytes and plasma of patients with active and quiescent Crohn's disease and ulcerative colitis: A chemiluminescence study. Clin. Chem., 1999, 45, 895–896.
- [34] Sárdi, É., Tyihák, E.: Simple determination of formaldehyde in dimedone adduct form in biological samples by high performance liquid chromatography. Biomed. Chromatogr., 1994, 8, 313–314.
- [35] Chisolm, J. J. Jr., Brown, D. H.: Micro-scale photofluorometric determination of "free erythrocyte porphyrin" (Protoporphyrin IX). Clin. Chem., 1975, 21, 1669–1682.
- [36] Nyirády, P., Blázovics, A., Romics, I. és mtsai: Microelement concentration differences between patients with and without prostate adenocarcinoma. In: Trace elements in the food chain, Vol. 3. Deficiency or excess of trace elements in the environment as a risk of health. Eds.: Szilágyi, M., Szentmihályi, K. Hungarian Academy of Sciences, TEFC, Budapest, 2009, 26–30.
- [37] Merian, E., Anke, M., Ihnat, M. és mtsai: Elements and their compounds in the environment (Vol. 2). Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Weinheim, 2004, 479–1246.
- [38] Gregory, C. W., Fei, X., Ponguta, L. A. és mtsai: Epidermal growth factor increases coactivation of the androgen receptor in recurrent prostate cancer. J. Biol. Chem., 2004, 279, 7119–7130.
- [39] Bălăsoiu, M., Turculeanu, A., Avramescu, C. és mtsai: Cytokines levels in prostate adenocarcinomas. Rom. J. Morphol. Embryol., 2005, 46, 179–182.
- [40] Michalaki, V., Syrigos, K., Charles, P. és mtsai: Serum levels of IL-6 and TNF-alpha correlate with clinicopathological features and patient survival in patients with prostate cancer. Br. J. Cancer, 2004, 90, 2312–2316.
- [41] Blázovics, A., Szilvás, Á., Sárdi, É. és mtsai: Metal homeostasis in colorectal cancer patients after colectomy. In: Trace elements in the food chain, Vol. 3. Deficiency or excess of trace elements in the environment as a risk of health. Eds.: Szilágyi, M., Szentmihályi, K. Hungarian Academy of Sciences, TEFC, Budapest, 2009, 41–45.
- [42] Baylín, S. B., Herman, J. G., Graff, J. R. és mtsai: Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia. Adv. Cancer Res., 1998, 72, 141–196.
- [43] Baylín, S. B., Ohm, J. E.: Epigenetic gene silencing in cancer – a mechanism for early oncogenic pathway addiction? Nat. Rev. Cancer, 2006, 6, 107–116.
- [44] Park, I. K., Paik, W. K.: The occurrence and analysis of methylated amino acids. In: Protein methylation. Eds.: Paik, W. K., Kim, S. CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 1990, 1–22.
- [45] Huszti, S., Tyihák, E.: Formation of formaldehyde from S-adenosyl-L-(methyl-³H) methionine during enzymatic transmethylation of histamine. FEBS Letters, 1986, 209, 362.
- [46] Wei, H., Zhang, R., Wang, C. és mtsai: Molecular insights of SAH enzyme catalysis and implication for inhibitor design. J. Theor. Biol., 2007, 244, 692–702.
- [47] Xihao, D., Singh, S. V.: Phenethyl isothiocyanate-induced apoptosis in p53-deficient PC-3 human prostate cancer cell line is mediated by extracellular signal-regulated kinases. Cancer Res., 2002, 62, 3615–3619.
- [48] Tyihák, E., Trézl, L., Szende, B.: Formaldehyde cycle and the phases of stress syndrome. In: Stress of life: from molecules to man. Ed.: Csermely, P. Annals of the New York Academy of Sciences, 1998, 851, 259–270.

(Nyirády Péter dr.,
Budapest, Üllői út 78/B, 1082
e-mail: nyiradyp@hotmail.com)



Cékla italpor sárgaréppával

Hozzáadott cukrot, színezéket, tartósítószeret nem tartalmaz.

Bio céklából és bio sárgaréppából készült
vákuum szárítási technológiával.

A cékla számos jótékony hatása hozzájárul az egészség
megőrzéséhez.

További információ:
GPS Powder Kft., 1214 Bp. Orion u. 14.
Tel.: 425-7669
www.gpspowder.hu, info@gpspowder.hu



Tudta, hogy a
cékla is gyógynövény?