

## Válaszok Prof. Dr. Bereczki Dániel bírálatára

Köszönöm szépen Bereczki professzor úr konstruktív kérdéseit, válaszaim a következők:

1. A 16. oldalon szerepel az a megállapítás, hogy „vizsgálták az agyi autoregulációs diszfunkció lehetséges károsodását” – valószínűleg nem a diszfunkció, hanem a funkció lehetséges károsodását értette a jelölt.

Válasz:

Köszönöm a jogos észrevételt, ez esetben elírás történt.

2. Az agyi autoregulációs rész első fejezetéhez a 19. oldalon szereplő 7. ábrával kapcsolatosan a statisztikai elemzéshez van kérdésem. Az ábrán a simaizom intracellurális kalcium-koncentrációja szerepel a 20-HETE (hydroxy-eikosa-tetraensav) koncentráció függvényében kontroll és tranziens receptor csatorna-6 gátló jelenlétében. A vizsgálatok a 7. ábra aláírásai alapján 8 kísérleti állaton történek, és 5 koncentráció mellett. Kérdezem, hogy az elemzéshez nem lett volna-e helyesebb ismételt méréses ANOVA-t (repeated measure ANOVA, rmANOVA) használni?

Válasz:

A hivatkozott ábra által bemutatott kísérletekkel célunk annak tesztelése volt, hogy a 20-HETE a TRPC csatorna közvetítésével váltja-e ki a simaizom  $Ca^{2+}$  koncentráció emelkedését. Ennek megfelelően az alkalmazott statisztikai módszerrel ezt az interakciót analizáltuk. A 20-HETE dózis dependens módon okozott  $Ca^{2+}$  koncentráció emelkedésének vizsgálatában, amint azt Professzor úr is javasolja, a repeated measure ANOVA adekvátan használható. A bemutatott kísérletben szereplő változás mindkét módszerrel vizsgálva szignifikáns.

3. Szintén ebben a fejezetben a hipertónia által indukált kapilláris sűrűség változást említi egerekben. Kérdezem, hogy a kutatócsoport által is használt SHR és WKY patkány modellben is megfigyeltek-e hasonló jelenséget? (Egy korábbi vizsgálatban ugyanis idős SHR és WKY patkányokat vizsgálva, nem találtak morfometriai különbséget a két törzs mikrovasculáris paramétereiben, így a kapilláris sűrűségben sem: Brain Res, 1993;611:249-257.)

Válasz:

Kapilláris denzitás változást SHR és WKY patkányokban nem vizsgáltunk, ezeket az állatokat az öregedés hatását vizsgáló tanulmányainkban nem használtuk. Az öregedés és hipertónia együttes hatásának vizsgálatára idős és fiatal egereket használtunk, ahol fontos szempont volt, hogy a magas vérnyomás azonos ideig álljon fenn a vizsgált állatcsoportokban. Idős SHR-ek vizsgálatával ez nem lehetséges, azok nyilván régebb óta magasvérnyomásosak, mint fiatal kontrolljaik.

Az SHR modellt elsősorban trauma és magasvérnyomás közös hatásának vizsgálatára használtuk, ahol viszont a spontán kialakuló hipertónia volt a megfelelő modell.

4. Az 50. oldalon a 23. ábrán látható, hogy napi 200 mg/kg resveratrol 10 nap után idős egerekben a fiatalokban mért értékre állítja vissza a bajuszpárna stimuláció által kiváltott véráramlásnövekedést. A szakirodalom szerint a vörös borok resveratrol koncentrációja 10 mg/L alatt mérhető (1 – 9 mg/L tartományban, Food Chem. 2017;229:354-357.). Ha az egereknél alkalmazott adagot egy 80 kg testtömegű emberre vonatkoztatjuk, akkor a napi adag 16 g lenne, ami még a legmagasabb resveratrol koncentrációjú vörösbor esetén is napi 1600 L fogyasztásának felelne meg, 10 napon át. Máshogy számolva, egy közepes resveratrol tartalmú vörösborból napi fél liter elfogyasztásával 2 mg resveratrol kerül a szervezetbe, ami 80 kg testtömegű emberre vonatkoztatva 0,025 mg/kg adagnak adódik, ami nyolcezred része az egér kísérletekben alkalmazott adagnak. Ezeket átgondolva, a vörösbor mértékletes fogyasztása mellett várható-e emberben érdemleges hatás az időskori neurovascularis kapcsolódás javítására? Másrészt, a vörösborból elvonatkoztatva, randomizált, placebóval kontrollált humán klinikai vizsgálat tervezésekor, per os resveratrolból milyen napi dózist tervezne?

Válasz:

Az eddig resveratrollal végzett 13 kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatban (Timmers et al, Cell Metab. 14, 612–622. 2011, Bhatt et al, Int. Res. J. Pharm. 4, 245–249. 2013, Movahed et al, Evid. Based Complement. Altern. Med. 851267. 2013, Wong et al, J. Hypertens. 31, 1819–1827. 2013, Anton et al, Exp. Gerontol. 57, 181–187. 2014, Faghihzadeh et al, Br. J. Nutr. 114, 796–803. 2015, van derMade et al, PLoS ONE 10, e0118393. 2015, Bo et al. Pharmacol. Res. 111 896–905. 2016, Timmers et al. Diabetes Care 39, 2211–2217. 2016, Imamura et al. Int. Heart J. 58, 577–583. 2017, Kjær et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 102, 1642–1651. 2017, Khodabandehloo et al., Nutr. Res. 54, 40–51. 2018, Seyyedebrahimi et al., Acta Diabetol. 55, 341–353. 2018) klinikai hatékonyságot 150 mg és 1 g között figyeltek meg. Ezek alapján egy, neurovaszkuláris kapcsolat visszaállítását célzó vizsgálatban ezt a sávot lehet megcélozni. Az általunk állatkísérletekben használt dózis a humán vizsgálatokhoz közvetlenül nem kapcsolható, azt korábbi állatkísérletes eredmények alapján adtuk.

5. Az 55. oldalon a vascularis simaizom sejtek dilatációs kapacitása helyett feltehetően a vascularis simaizom sejtek relaxációs kapacitására gondol, ami a mikrovascularis rendszer ereinek dilatációjához vezet.

Válasz:

Természetesen, a dilatációhoz vezető simaizom relaxációról van szó. A kissé félrevezető szóhasználatnak metodikai oka van: az említett vizsgálatokat nyomás myográfból végeztük, az erek izotóniás válaszait vizsgáltuk. Amennyiben drót (izometriás) myográfból vizsgáltuk volna őket, természetesen relaxációs kapacitás szerepelne.

6. A 67. oldalon, a 34. ábránál szerepel az inzulinszerű növekedési faktor és az életkor kapcsolata. A „C” panelen az értékek 3 jól elkülöníthető csoportot képeznek. Az ugyan látható, hogy a 60-80 év közötti korcsoportban az inzulinszerű növekedési faktor (IGF-1) értékek alacsonyabbak, viszont a 20-40 év közötti csoportban mi a magyarázata, hogy az értékek 2 clustert képeznek, az egyik 100-150 ng/mL, a másik 200-250 ng/mL között? Tehát mi magyarázza a fiatal vizsgált személyeknél az IGF-1 értékek két jól elkülönülő, egy alacsonyabb, illetve egy magasabb IGF-1 koncentrációjú csoportba rendeződését?

Válasz:

Professzor úr egy nagyon érdekes eredményre kérdez rá. Az életkor mellett a szérumban IGF-1 szintet természetesen sok más tényező is befolyásolja. Ugyan az alapvető tényezőkre (diabetes, GH-IGF-1 tengely ismert zavara stb.) a betegeket kontrolláltuk, de a vizsgált csoportban az említett különbséget részletesen nem vizsgáltuk. Ugyanakkor, jelen szempontból talán a legfontosabb körülmény, hogy az IGF-1 szinttel, életkorcsoporttól függetlenül, a neurovaszkuláris válasz korrelált.

7. Több helyen szerepel az „öregedés” kifejezés olyan értelemben, mint egy önálló, diszkrét, közvetlen oknak tekintett kockázati tényező (pl. 46. oldal: „a cardio-cerebrovaszkuláris rizikófaktorok - ideértve az öregedést is - a késői kognitív hanyatlás jelentősen megnövekedett kockázatával járnak...”, vagy az 54. oldalon: „...az öregedés jelentős neurovascularis diszregulációhoz vezet...”, vagy 55. oldal: „...a neurovascularis kapcsolat öregedés okozta csökkenése”. Kérdésem: az öregedés, mint kockázati tényező önálló entitásnak tekintendő, vagy egy olyan komplex tényezőnek, ami számos, többé-kevésbé jól definiálható, de egyénekenként jelentősen eltérő súllyal megjelenő résztényezők eredője?

Válasz:

Köszönöm az érdekes kérdést! Valóban, az „öregedés” kutatás igen összetett, a biológia mellett szociális, kulturális, gazdasági vonatkozásokkal, amiket a terület kutatói aktívan vizsgálnak.

Biológiai szempontból a válasz talán az, hogy az öregedés egyszerre önálló élettani-kórleletani entitás, és egyszerre komplex tényező is, ami meghatározza azt a keretet, amiben a többi kórtani tényező hat (hasonlóan a neurohormonális eltérésekhez). Hadd említsem példaként az Nrf2 transzkripciós faktor által regulált redox homeostasis öregedés során megfigyelt eltéréseit, ami egy központi anti-oxidatív útvonal csökkent működésén keresztül rendkívül divergens kórtani folyamatok háttérében áll. Szintén jó példa az IGF-1 hiány általunk leírt hatása a neurovaszkuláris funkcióra: a hormon hiánya endothel diszfunkción, a neurogliális transzmisszió eltérésein valamint astrocyta-receptor változásokon keresztül vezet neurovaszkuláris szétkapcsoláshoz.

Tisztelettel:

Dr. Tóth Péter József

Pécs, 2025. 01.07.