

EGYÉB

Az ösztrogén közvetlen érhatásai

Írta: KOVÁCS VIKTÓRIA, RUZICS CSABA, DR. BÉRCZI VIKTOR

Bevezetés

Klinikai tanulmányok már korán igazolták, hogy a posztmenopauzális női szervezetben csökken az érfal rugalmassága és az erek tágulékonyága, amit a hormonpótló kezelés szignifikánsan javít (28), de ezt a hatást nem mindegyik tanulmány erősítette meg (29). Ezek a tanulmányok nagyobb részben a nagyerek doppler technikával végzett vizsgálatára (nagyerek pulzatis változásai) alapultak, de kis esetszámban más technikák is (pl. intravaszkuláris katéter segítségével nyomásátmérő görbe mérése) alkalmazásra kerültek (30). A kérdés finomabb vizsgálata elsősorban állatkísérletes módszerekkel vált lehetővé.

A simaizomsejtekre kifejtett hatás

Az ösztrogén receptorok jelenléte az érfal simaizomsejtjein azt jelzi, hogy ezek a hormon célsejtjei. Az ösztrogén a simaizomsejtek több funkcióját befolyásolja:

- a kontraktilitást,
- a proliferációt,
- az extracelluláris matrix képzését,
- a sejtek összetételét.

A fentiek közül a kontraktilitást rövidtávú, non-genomialis hatások is szabályozzák, a többi reakció hosszabb távon receptorális mechanizmussal alakul ki (**1. ábra**) (18). Számos kísérlet vizsgálta a vazóaktív anyagok (angiotensin II, noradrenalin, serotonin) hatását különböző érterületeken vesetumor kezelés mellett. Az angiotensin rendszerre irányuló vizsgálatok során kiderült, hogy a 17- β -ösztadiol kezelés szignifikáns csökkenést eredményezett az angiotensin II kontrakciós hatásában ép és károsodott endothel mellett egyaránt (31). Az ATI receptor denzitás, illetve az ATI receptor mRNS szint szignifikáns növekedést mutatott ösztrogén hiány esetén a receptor affinitás változása nélkül (32). Az ösztrogén terápia viszont megfordította ezt az AT1 receptor túlprodukción az AT1 receptor mRNS időfüggő down-regulációja révén. Az ATI receptor aktivációjának kulcsszerepet tulajdonítanak a vérnyomás, a folyadék homeosztázis és az érfali simaizomsejt növekedés szabályozásában. Érthető tehát, hogy az ösztrogén deficiencia növelheti a hipertónia és atherosclerosis rizikóját. Az ösztrogén receptorális mechanizmussal növeli az angiotensinogén génjének átírását is a májsejtben (33), ami egybevág azzal a megfigyeléssel, hogy terhességben nő az angiotensin II szintje. A megnövekedett ATII szint valószínűleg nem jár különösebb vazopresszor hatással, éppen az ösztrogén fent említett direkt simaizomhatása révén, hanem elsősorban a volumenre gulációban van szerepe.

Szintén receptorális mechanizmussal csökkenti az ösztrogén az angiotensin

konvertáz enzim termelését az érrendszerben, csökkentve ezáltal a vazokonstriktor angiotensin II szintjét, és növelve az értágító bradykinin szintet (34).

Más kísérletek (17) ösztadiol kezelés mellett és terhességben csökkent pulmonáris érválaszt kaptak hypoxia és PGF₂ vazokonstriktor hatására.

Az adrenerg hatásokat tekintve a közölt vizsgálati eredmények nem egységesek sem az artériás oldalt, sem a vénás oldalt illetően. A legtöbb szerző az artériás oldalon az ösztrogén terápia hatására az α adrenerg vazokonstriktió csökkenéséről számol be. Hím patkányban intravénásan adott ösztadiol, illetve dietil-stilbösztrol dózis-függő mértékben gátolta a noradrenalin indukálta érválaszt. 30 mg/kg feletti dózisokban a dietil-stilbösztrol a vérnyomást is csökkentette (35). Patkány artériákon végzett in vitro kísérletek ugyanezt a hatást igazolták. A hatásokért a feszültségfüggő Ca-csatornák ionáramának gátlása felelős (36).

Ezzel szemben muszkulokután érterületen ösztrogén hiány és pótlás során az ösztrogén adrenerg választ facilitáló hatása látszik érvényesülni (37, 38). Colucci és mtsai. hím patkányok kis mesenterialis artériáin a NA koncentrációkontraktilitás függvény növekvő görbéjének balra tolódását figyelték meg 17- β -ösztadiol kezelés hatására. A háttérben az α_1 -adrenerg receptorok NA iránti fokozott affinitása állhat (39). Gisclard és mtsai. petefészekirtott nyulakban a vena saphenán és a femoralis artérián tesztelték az ösztrogén adrenerg konstriktiót befolyásoló hatását. A v. saphenában sem az α_1 , sem az α_2 adrenerg válasz nem változott, az a. femoralisban az α_2 válasz csökkent, az α_1 nem (40).

Nem minden vizsgálat támasztja alá azonban ezeket a vénás megfigyeléseket. Magyar szerzők által végzett kísérletek (41, 42) ösztrogén deficiens normo- és hipertóniás patkány v. saphenájában az adrenerg tónus és a disztenzibilitás csökkenését igazolták a kontrollhoz képest. Hormonpótlást követően ez a hatás mérséklődött. Ösztrogénhiányos állapotban az adrenerg tónus csökkenése, illetve a disztenzibilitás csökkenése rontja a vénás kapacitás kontrollját, ami a hipertónia kockázatát növeli. A hormonpótló terápia kivédi ezeket a kedvezőtlen biomechanikai változásokat, csökkentve ezzel a magas vérnyomás rizikóját.

Számos vizsgálat számolt be az ösztrogén gyors vazodilatátor hatásáról. Egyik ezek közül (43) olyan posztmenopauzális nőt vizsgált, akiknek angiographiával igazolt koronária szűkülete volt. Azt tapasztalták, hogy az akutan adott 1 mg sublingualis ösztrogén jótékony hatással volt a myocardialis ischaemiára 40 perc eltelte után. A háttérben direkt koronária relaxáció, perifériás vazodilatáció, esetleg mindkettő áll. Ma úgy gondolják, hogy ezen gyors vazodilatációért elsősorban az ösztrogén Ca²⁺ mobilizációra és Ca²⁺ áramra gyakorolt hatása felel. Ezt elsősorban az egészséj patch clamp technikával végzett mérések igazolták (17), melyek szerint a 17- β -ösztadiol a beadást követő 1-2 percen belül csökkentette az L- és a T-típusú Ca²⁺ áramot simaizomsejt tenyészetben. A gyors vazodilatátor hatást egyéb mechanizmusok is magyarázhatják.

Az ösztrogén cerebrovaszkuláris hatásait is vizsgálták (17). Az ösztrogén relaxációt váltott ki az előzőleg serotoninnal kontrahált a. basilarisban nyúlón végzett kísérletben. Másrészt az ösztrogénhiány ezen ér érzékenységet növeli a serotonin iránt. Ezek a vizsgálatok számos neurovaszkuláris szindrómát, így a migrénes fejfájást is megmagyarázhatják, melyek incidenciája ugyancsak nő a menopauza után. Az agyi vazoreguláció és vaszkuláris autoreguláció kérdései azonban még nem teljesen tisztázottak, részben ellentmondó eredmények is születtek (46).

A simaizom proliferáció fontos komponens az érfal mechanikai, kémiai és immunológiai behatásokra fellépő lézióiban. Az ösztrogén a sejtciklusban résztvevő gének (növekedési faktorok, protooncogének) expressziójának

modulálásával gátolja a simaizom proliferációját. Egy kísérletsorozat (47) a TGF 1 növekedési faktor termelésére és hatásaira gyakorolt ösztrogén befolyást vizsgálta. Nőstény juhokat vetettek alá ovariectomiának, álműtétnek, illetve ovariectomiának 17- β -ösztradiol kezeléssel együtt. Megvizsgálták egyrészt az aortoiliacalis bifurcatio területén a hisztológiai elváltozásokat. Azt tapasztalták, hogy az ovariectomiás egyedekben intimális hiperplázia lépett fel az álműtéten és a kiegészítő hormonkezelésen átesett egyedekhez képest. Másrészt az ösztrogén pótlás az ebben nem részesült egyedekhez képest csökkentette a TGF β 1 mennyiségét az aortában. In vitro vizsgálatokra is sor került humán aorta simaizomsejt kultúrán, ahol az ösztradiol gátolja a TGF β 1 hatását ezen sejtek proliferációjára, valamint a stimulált simaizomsejtek TGF β 1 expresszióját is csökkentette. Tehát az ösztrogén atheroprotektívitasában mind a TGF β 1 lokális termelésének módosítása, mind ezen növekedési faktor simaizomsejtekre gyakorolt hatásának változtatása szerepel. Egy másik tanulmány (48) a c-fosprotooncogént teszi felelőssé az ösztrogén simaizomproliferációt befolyásoló hatásáért.

Az ösztrogén kollagénszintézist gátló hatása is ismert, ez elsősorban az érfalsérülést követő remodelling válaszában fontos tényező. Ez a vaszkuláris remodelling, vagy átépülési válasz az atherosclerotikus folyamat minden szakaszában megjelenik. Az ösztrogén közvetlenül hat a kollagén és az elasztin transzkripciójára. Egy vizsgálat (49) a 17- β -ösztradiol hatását nézte humán koszorúerekből és a. umbilicalisból származó simaizomsejtek matrix metalloproteináz-2 termelésére, amely enzim a kollagént is képes lebontani több szöveti fehérje mellett. A 17- β -ösztradiol koncentrációját a fiziológiás tartománytól a szupratiziológiásig emelték, ez pedig a médium enzimkoncentrációjának szignifikáns dózisfüggő emelkedésével járt, amit a de novo protein szintézis biztosított. Ez a kísérlet ugyanakkor magyarázatul is szolgálhat arra a megfigyelésre, hogy az ösztrogén alacsony koncentrációban antiatherosclerotikus hatású, míg magas koncentrációban a vaszkuláris rendszerben léziók kialakulását indukálja. A kötőszöveti elemek, az extracelluláris matrix finomabb változásai adhatnak részleges magyarázatot arra, hogy a hipertóniának abban a fázisában, amikor a kiserek falában még nem alakultak ki a klasszikus szerkezeti módosulások (falvastagodás stb.), mind a hormonhiány, mind ennek pótlása szignifikánsan befolyásolja a perifériás kiserek hipertónia szempontjából igen fontos biomechanikai tulajdonságait (50, 51).

Az endothelre gyakorolt hatás

Az ösztrogén jótékony kardiovaszkuláris hatásában fontos szerepet tulajdonítanak az endothelfunkcióra gyakorolt direkt befolyásnak. Az endothel számos vazoaktív anyagot termel, köztük az endothelint, a prosztaciklint és a NO-t. Ezek az anyagok nemcsak az érfal tónusára hatnak, hanem a simaizom proliferációt is befolyásolják. Kísérletek bizonyították, hogy az endothel kiirtása simaizomproliferációt és migrációt indukál, melyben ezen tényezők is szerepelnek. Emellett antithrombotikus hatásuk is van a trombociták aggregációjának és adhéziójának gátlása révén. Az ösztrogén mindhárom anyag termelésére hatással van.

Posztmenopauzás nőkben epidemiológiai vizsgálatok a szérum NO/endothelin-1 arány csökkenését mutatták a fertilis nőkhöz képest (52). Az ösztrogén csökkenti az endothelin-1 szintjét, mely erős vazokonstriktor, ugyanakkor in vitro vizsgálatok növekedési faktor szerepét is valószínűsítették.

Bár vannak ellentmondások, a kísérletek nagy része arról számol be, hogy az ösztrogén növeli az endothel prosztaciklin termelését (17), és valószínűleg csökkenti

a thromboxán termelést. Mindkét hatás vazodilatációt, illetve a thrombocita aggregáció csökkenését eredményezi.

Számos vizsgálat foglalkozik az ösztrogén szabályozó szerepével az endothel NO termelését illetően. Több kísérlet szerint az L arginin/NO rendszer különbözik a két nemből, melyet az ösztradiol modulálni képes. Az L arginin nagyobb mértékben növelte az acetilkolin indukált NO közvetítette alkari véráramlást nőkben a férfiakhoz képest, ami az eltérő szexuáliszteroid szintek szerepét valószínűsíti. A 17- β -ösztradiol infúziója a koszorúerekbe növelte az acetilkolinra kifejlődő endothel dependens relaxációt nőkben, de a férfiakban nem. Más vizsgálat (53) során az ovariectomiás, magas lipid diétán tartott majmok koszorúereiben az acetilkolin vazokonstriktiót okozott, ami az endothel funkcionális károsodására utal. Az ösztrogén terápia viszont normál vazodilatációt eredményezett acetilkolin hatásra. Posztmenopauzás nőkben is megfigyelték az ösztrogén jótékony hatását a koszorúerek acetilkolinra adott abnormális válaszát illetően, elősegítve ezzel a szív vérellátását és működését. Ma már az is bizonyított, hogy az ösztrogén növeli a Ca²⁺ dependens NO szintézis enzim aktivitását, növelve ezzel az NO termelést.

Egy munkacsoport (54) az ösztrogén potenciáló hatását vizsgálta spontán hipertenzív nőstény patkányok arterioláiban az NO közvetítette vazodilatációra, mely az áramlás indukált dilatációs válasz egyik fontos eleme. A kutatók ugyanis előzőleg azt találták, hogy hím, spontán hipertenzív patkányok arterioláiban az áramlás indukált vazodilatációs válasz szignifikáns károsodást mutatott, amit a vaszkuláris válasz NO közvetítette részének károsodásával magyaráztak. Ezekben az állatokban az érfalra nagyobb nyíróerők hatnak. Minthogy az ösztrogén befolyásolja a NO termelést, feltételezték, hogy spontán hipertenzív nőstényekben megmarad a NO által közvetített dilatációs válasz. A kanulált artéria dilatációs válaszát a perfúzió fokozatos növelésével váltották ki, ami szignifikánsan kisebb volt ovariectomiás állatokban a kontrollhoz és az ovariectomia után hormonkezelésben is részesültek válaszaikhoz képest. A NO szintézis gátló N^w-nitro-L arginin a válasz szignifikáns csökkenését eredményezte a kontroll és a hormonkezelt csoportban, de az ovariectomiásoknál nem. Ez a tény jelzi az ösztrogén szerepét a NO szintézis fenntartásában. A noradrenalinra adott kontrakciós válasz a kontroll és a hormonpótlott csoporthoz viszonyítva szignifikánsan nagyobb volt a petefészekirtott csoportnál. Ezt a különbséget az N^w-nitro-L-arginin megszüntette. Végeredményben megállapítható, hogy az ösztrogén fenntartja az áramlás indukált dilatáció NO közvetítette részét, minek következtében a nőstényekben csökkent érrendszeri nyíróerők lépnek fel. Ez pedig újabb tényező lehet a protektív hatásban.

Normotenzív patkányokkal végzett kísérlet hasonló eredményt adott (55). Hím, illetve ovariectomizált nőstény patkányokban az áramlás indukált vazodilatáció kisebb mértékű volt, mint az ovariectomizált és hormonpótlásban is részesülő, illetve a kontroll nőstényekben.

Az atherosclerosis kapcsán termelődő oxigén szabadgyökök a NO-t inaktiválni tudják, amit az ösztrogén, lévén antioxidáns, meg tud akadályozni, ezzel is elősegítve a relaxáns hatás kifejlődését.

Összefoglalva, az ösztrogén, illetve az ösztrogén+progeszteron hatások klinikai és állatkísérletes vizsgálata arra utal, hogy a menopauzában fontos ér- és célszervvédő hatások szűnnek meg, amelyek egy része hormonpótlással újra biztosítható. Ez a védelem egyrészt közvetlen érfa befolyáson, másrészt közvetett (metabolikus, központi idegrendszeri, haemostatikus stb.) hormonhatásokon alapul. Az ösztrogén mind rövid, mind hosszú távon hatékonyan befolyásolja a vazokonstriktor reaktivitást,

illetve az érfal biomechanikai tulajdonságait. Ezek a hatások igen összetettek, eltérő dominanciájú támadáspontokkal az érrendszer teljes spektrumában érvényesülnek.

Irodalom

1. Guetta, V., Cannon R. O.: Cardiovascular effects of estrogen and lipid-lowering therapies in postmenopausal women. *Circulation* 93: 1928-1937 (1996).
2. Staessen. J., Bulpitt, C. J., Fagard, R., Lijnen. P., Amery, A.: The influence of menopause on blood pressure. *J. Human Hypertens.* 3: 427-433 (1989).
3. Vajó Z.: Posztmenopauzális hormonpótló kezelés és kardiovaszkuláris mortalitás - epidemiológiai adatok. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 5: 284-285 (1999). és 3a. Falkeborn, M., Persson, I, Terent, A., Adami, H. O., Lithell, H., Bergström, R.: Hormone replacement therapy and the risk of stroke. *Arch. Intern. Med.* 153: 1201-1209 (1993).
4. Hulley, S., Grady, D., Bush, T., Furberg, C., Herrington, D., Riggs, B., Vittinghoff, E.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280: 605-613 (1998).
5. Wren, B. G.: Blood pressure. Effects of estrogen and management of hypertension in women. In: Lobo RA, cd. *Treatment of the postmenopausal women.* New York: Raven Press, 283-285 (1994).
6. Dallongeville, J., Marecaux, N., Isorez, D., Zylberg, G., Fruchart, J. C., Amouyel, P.: Multiple coronary heart disease risk factors are associated with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women. *Atherosclerosis* 118 (1): 123-133 (1995).
7. Van Ittersum, F. J, van Baal, W. M., Kenemans, P., Mijatovic V., Donker; A. J., van der Mooren, M. J., Stehouwer, C. D.: Ambulatory - not office - blood pressures decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am. J. Hypertens.* 11: 1147-1152 (1998).
8. Székács B., Vajó Z., Ács N., Hada P., Csuzi L., Bezerédi J., Magyar Z., Brinton, E. A.: Hormone replacement therapy reduces mean 24-hour blood pressure and its variability in postmenopausal women with treated hypertension. *Menopause* 7 (1): 31-35 (2000).
9. Ácsa N., Vajó Z., Miklós Z., Siklósi G., Paulin F., Székács B.: Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular mortality in Central-Eastern Europe. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 55 (3): 160-162 (2000).
10. Székács B.: Szív-érrendszeri veszélyeztetettség nők körében a nemi hormontermelés megszűnte után. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 5: 280-283 (1999).
11. Székács B., Kakucs R.: Menopauza - hipertónia - hormonpótlás. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 5: 286-292 (1999).

12. Várbíró Sz., Ács N., Székács B.: Hormonpótlás hatása az erek és a szív morfológiai és funkcionális állapotára. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 5: 311-313 (1999).
13. Székács B., Kakucs R., Ács N., Nádasy Gy. L., Monos E.: Szexuáliszteroidok akut hatásai noradrenalinral *in vitro* kiváltott érösszehúzódásra kisartériákban. *Érbetegségek* 4 (4): 7-11 (1997).
14. Bergqvist, A., Bergqvist, D., Fernö, M.: Estrogen and progesterone receptors in vessel walls. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 72: 10-16 (1993).
15. Karas, R. H., Patterson, B. L., Mendelsohn, M. E.: Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptors. *Circulation* 89: 1943-1950 (1994).
16. Hrabovszky, E., Kalló, I., Hajszán, T., Shughrue, P. J., Merchenthaler, I., Liposits, Zs.: Expression of estrogen receptor~ messenger ribonucleic acid in oxytocin and vasopressin neurons of the rat supraoptic and paraventricular nuclei. *Endocrinology* 139: 2600-2604 (1998).
17. Farhat, M. Y., Lavigne, M. C., Ramwell, P. W.: The vascular protective effects of estrogen. *FASEB J.* 10: 615-624 (1996).
18. Mendelsohn, M. E., Karas, R. H.: Estrogen and the blood vessel wall. *Current Opinion Cardiol.* 9: 619-626 (1994).
19. Nabulsi, A. A., Folsom, A. R., White, A., Patsch, W., Heiss, G., Wu, K K, Szklo, M.: Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women, *N. Engl. J. Med.* 328: 1069-1075 (1993).
20. Békési G., Várbíró Sz., Kakucs R., Rácz K, Sprinitz D., Fehér J., Székács B.: *In vitro* effects of different steroid hormones on superoxide anion production of human neutrophil granulocytes. *Steroids* (accepted for publication).
21. Reis, R. P., Azinheira, J., Reis, H P., Pina, J. E., Correia, J. M., Luis, A. S.: The effect of sex and menopause on basal blood levels of homocysteine and after methionine loading. *Rev. Port. Cardiol.* 18 (2): 155-159 (1999).
22. Sullivan, R. R., Karas, R. H., Aronovitz, M., Faller, G. T., Ziar, J. P., Smith, J. J., O'Donnell, T. F., Mendelsohn, M. E.: Estrogen inhibits the response-to-injury in a mouse carotid artery model. *J. Clin. Invest.* 95: 2482-2488 (1995).
23. Fischer, G., M., Swain, M. L.: Effects of estradiol and progesterone on the increased synthesis of collagen in atherosclerotic rabbit aortas. *Atherosclerosis* 54: 177-185 (1985).
24. Van Baal, W. M., Emeis, J. J., Kenemans, P., Kessel, H, Peters-Müller, E. R., Schalkwijk, C. G., van der Mooren, J. J., Stehouwer, C. D.: Short-term hormone replacement therapy: reduced plasma levels of soluble adhesion molecules. *Fur. J. Clin. Invest.* 29 (11): 913-921 (1999).

25. Ács N.: Hormonpótló kezelés hatásai a haemosztázisra. Háziorvosi Továbbképző Szemle 5: 305-307 (1999).
26. He, X R., Wang, W., Crofton, J. T., Share, L.: Effects of 17 jiestradiol on sympathetic activity and pressor response to phenylephrine in ovariectomized rats. *Am. J. Physiol.* 275: R1202-R1208 (1998).
27. Stachenfeld, N S., DiPietro, L., Palter, S. F., Nadel, E. R.: Estrogen influences osmotic secretion of AVP and boly water balance in postmenopausal women. *Am. J. Physiol.* 274: R187R195 (1998).
28. Giltay, E. J, Lumbert, J., Gooren, L. J., Elbers, J. M., Steyn, M., Stehouwer, C. D.: Sex steroids, insulin, and arterial stiffness in women and men. *Hypertension* 34 (4 Pt 1): 590-7 (1999).
29. Cagnacci, A., MOdena, M. G., Malmusi, S., Muia,1V , Volpe, A.: Effect of prolonged administration of transdermal estradiol on flow-mediated endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation in healthy postmenopausal women. *Am. J. Cardiol.* 84 (3): 367-70, A9-10 (1999).
30. Stefanadis, C., Tsiamis, E., Dernellis, J., Towouzas, P.: Effect of estrogen on aortic function in postmenopausal women. *Ám. J. Physiol.* 276 (2 Pt 2): H658-H662 (1999).
31. Cheng, D. Y, Gruetter; C. A.: Chronic estrogen alters contractile responsiveness to angiotensin II and norepinephrine in female rat aorta. *Eur. J. Pharmacol.* 215: 171-176 (1992).
32. Nickenig, G., Baumer, A. T., Grohe, C., Kahlert, S., Strehlow, K, Rosenkranz, S., Stablein, A., Beckers, F., Smits, J. F., Daemen, M J., Vetter, H., Bohm, M.: Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and vivo. *Circulation* 97:2197-2201 (1998).
33. Gomez, R. A., Lynch, K R., Chevalier, R. L., Everett, A. D., Johns, D. W., Wilfong, N.: Renin and angiotensinogen gene expression in maturng rat kidney. *Am. J. Physiol.* 254: F582F587 (1988).
34. Gallagher, P. E., Li, P., Lenhart, J. R., Chappel, M C., Brosnihan, K. B.: Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA. *Hypertension* 33 (1 Pt 2): 323-328 (1999)
35. Kondo, K, Okuno, T., Eguchi, T., Yasui, T, Suziki, H., Nagaharna, S., Sarura, T.: Vascular action of high dose estrogen in rats. *Endocrinol. Japon.* 27:307-313 (1980).
36. Shaw, L., Taggart, M. J., Austin, C.: Mechanisms of 17 betaoestradiol induced vasodilatation in isolated pressurrzed rat small arteries. *Brit. J. Pharmacol.* 129: (3) 555-565 (2000).
37. Ács N., Székács B., Nádasy Gy. L., Várbíró Sz., Kakucs R., Monos E.: The effect of ovariectomy and oestrogen replacement on small árterv biomechanics in the rat. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 106: 148-154 (1999).

38. Ács N., Székács B., Nádasy Gy. L., László ., Várbíró Sz., Miklós Zs., Szentivónyi M., Jr., Monos E: Effects of combined sexual hormone replacement therapy on small artery biomechanics in pharmacologically ovariectomized rats. *Maturitas* 34 (1): 83-92 (2000).
39. Colucci, W. S., Girnbrane, M. A., McLaughlin, M. K, Halpern, w, Alexander, R. W.: Increased vascular catecholamine sensitivity and α -adrenergic receptor affinity in female and estrogen-treated male rats. *Cinc. Res.* 50:805-811 (1982)
40. Gisclard, V, Flavahan, N. A., Vanhoutte, P. M.: Alpha-adrenergic responses of blood vessels of rabbits after ovariectomy and administration of 17- β -Estradiol. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 240: 466-470 (1987).
41. Várbíró Sz., Nádasy Gy. L., Monos E., Vajó Z., Ács N., Székács B.: Effects of hormone replacement therapy on venous distensibility in angiotensin II-induced experimentally hypertensive, ovariectomised rats. The Physiological Society - Joint Meeting with the Hungarian Physiological Society. Hungarian Academy of Sciences, Budapest, 27th to 29th May 2000. *Cardiovascular/Respiratory Control: Poster Communications PC82*, p. 182.
42. Várbíró Sz., Nádasy Gy. L., Monos E., Ács, N., Vajó Z, Székács B.: Effect of sex hormone replacement on biomechanics of the saphenous vein in ovariectomized rats. *Menopause* (accepted for publication).
43. Rosano, G. M., Sarrel, P. M., Poole-Wilson, P. A., Collins, P.: Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 342: 133-136 (1993).
44. Kakucs R., Várbíró Sz., Székács B., Nádasy Gy. L., Ács N., Monos E.: Direct relaxing effects of estradiol-17 beta and progesterone on rat saphenous artery. *Microvasc. Res.* 56 (2):139-143 (1998).
45. Kakucs R., Várbíró Sz., Székács B., Nádasy Gy. L., Ács N, Monos E.: Acute relaxing effect of estradiol on a small artery and its alteration after long term estrogen treatment. *Experimental Biology '99, Washington, USA, P1333, 1999. FASEB J.* 13: A128 (1999).
46. Komjáthi K, Várbíró Sz., Szelke E., Mersich T., H-Velkei M., Székács B., Sándor P.: Estrogen treatment reverses the effect of ovariectomy on hypothalamic blood flow autoregulation during haemorrhagic hypotension in rats. *Fifth Congress of International Brain Research Organisation Jerusalem, Israel, July 11-15 1999 Abstracts* pp. 108.
47. Selzman, C. H., Gaynor, J. S., Turner, A. S., Whitehill, T. A., Horwitz, L. D., Harken, A. H.: Estrogen replacement inhibits intimal hyperplasia and the accumulation and effects of transforming growth factor beta-1, *J. Surg. Res.* 80: 380-385 (1998).
48. Orimo, A., Inoue, S., Ouchi, Y., Orimo, H: Vascular smooth muscle cells possess estrogen receptor and respond to estrogen. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 748: 592-594 (1995)

49. Wingrove, C. S., Garr, E., Godsland, I. F., Stevenson, J. C.: 17 β -Oestradiol enhances release of matrix metalloproteinase-2 from human vascular smooth muscle cells, *Biochim. Biophys. Acta* 1406: 169-174 (1998)
50. Várbíró Sz., Nádasy Gy. L., Ács N., Miklós Zs., Tőkés A., Monos E., Székács B.: Menopauza - hipertónia - hormonpótlás: kis verőerek biomechanikai változásainak állatkísérletes vizsgálata. *Hypertonia és Nephrologia* 3 (5): 219-280 (1999).
51. Várbíró Sz., Vajó Z., Nádasy Gy. L., Ács N, Miklós Zs., Tőkés A., Monos E., Székács B.: Effect of angiotensin II and hormone replacement on the biomechanics of a small artery of ovariectomised rats. *J. Hypertension* (accepted for publication).
52. Polderman, K H, Stehouwer, C. D., van Kamp, G. J., Dekker, G. A., Verheugt, F. W., Gooren, L. J.: Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann. Intern. Med.* 118: 429-432 (1993).
53. Adams, M. R., Williams, J. K, Clarkson, T. B., Jayo, M. J.: Effects of estrogens and progestogens on coronary atherosclerosis and osteoporosis of monkeys. *Obstet. Gynecol.* 5: 915-934 (1991).
54. Huang, A., Sun, D., Kaley, G., Koller: Estrogen preserves regulation of shear stress by nitric oxide in arterioles of female hypertensive rats. *Hypertension* 31: 309-314 (1998).
55. Huang, A., Sun, D., Koller, A., Kaley, G.: Gender difference in flow-induced dilatation and regulation of shear stress: role of estrogen and nitric oxide. *Am. J. Physiol.* 275: R1571-R1577 (1998).

Kovács Viktória

Semmelweis Egyetem
Ér- és Szívsebészeti Klinika
1122 Budapest, Városmajor u. 68.