

AZ EPESAVAK SZEREPE A SZERVEZET FIZIKO-KÉMIAI VÉDELMEBEN

Bertók Lóránd

az orvostudomány (MTA) doktora, c. egyetemi tanár

Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet, Budapest
bertok@hp.osski.hu

Az epesavak általunk felismert és azóta mások által is megerősített fontos hatása a szervezet különleges – a bélben érvényesülő – védelme. A védekező rendszerben, az immunológiai mellett, számos más mechanizmus is fontos szerepet játszik. Egyik ezek közül a bélcsatornában kimutatható detergens hatás, mely a májban termelt és a bélüregbe ürített epesavaktól függ. Erre a bakteriális endotoxinok (Gram-negatív baktériumok lipopoliszacharid jellegű sejtfalanyagai) bélből történő „felszívódásának” vizsgálata során derült fény. Közismert ugyanis, hogy az endotoxinok mérgező hatásukat kísérleti körülmények között csak akkor tudják kifejteni, és a természetes megbetegedésekhez (például sebészi sokk) többé-kevésbé hasonló kórformákat létrehozni, ha a bélcsatorna megkerülésével juttatjuk azokat a szervezetbe. Az ún. „entero-endotoxémiával” járó kórképekben (például különböző sokkállapotok) azonban az endotoxin mindig a bélből jut a vérkeringésbe, de ezt nem tudtuk magyarázni. (Bertók, 2004)

Egy amerikai kutatócsoport *in vitro* vizsgálataiban kimutatta, hogy az endotoxin makromolekulát egy epesavval (nátrium-dezoxikoláttal) kezelve, kisebb molekulásúvá, már nem mérgező „alegységek” keletkeznek. Ez felkeltette a gyanút, hogy az epesavak az élő

szervezetben (bél) is részt vehetnek az endotoxin méregtelenítésében. (Bertók, 1977, 1999)

A bakteriális endotoxin kémiai lipopoliszacharid makromolekula, amelyben a toxikus hatás a zsírsavakban gazdag lipid részhez kötött. Így arra lehetett gondolni, hogy az endotoxinok élőben (*in vivo*), a bélcsatornában történő méregtelenítése az epe, ill. epesavak jelenlétéhez kötött. (Kocsár et al., 1969)

Az egészséges állatnak szondán át a bélcsatornájába juttatott vagy ott természetes körülmények között Gram-negatív baktériumokból felszabaduló endotoxin azért nem okoz tüneteket, mert a bélben állandóan jelen lévő epesavak detergens hatásuk révén azt a helyszínen „feldarabolják”, nem mérgező kisebb részekre hasítják, amelyek a béltartalomban lévő fehérjékhez kötődnek, és természetes úton kiürülnek.

Epefisztyulával epehiányossá tett patkányokban azonban az endotoxin-felszívódást ki lehetett mutatni, endotoxinsokkot lehetett kiváltani. Bizonyíthatóvá vált, hogy az endotoxin csak epesavhiány esetén tud felszívódni a bélcsatornából. Az így kiváltott endotoxinsokkot azonban epesavas sók szájon keresztül (szondán át) adásával meg lehetett előzni. Az epesavaknak ez a hatása egyszerűen fiziko-kémiai, felületaktív, deter-

gens hatás (Bertók, 1977, 1999; Gaffin, 1982; Cahill, 1983).

Az epe szerepének jobb megismerése a régebben csecsemőkben is észlelt, de a kórházi körülmények javulása miatt már csak ritkán előforduló betegség, az ún. újszülöttkori „entero-endotoxémia” kórfejlődésének új magyarázatát adhatja.

E kórformának még napjainkban is igen nagy gazdasági jelentősége van újszülött borjak és malacok esetében. Az újszülöttek egy részében az epetermelés (valószínűleg a májműködés zavara miatt) vagy az epe vékonybélbe való ürülésének megindulása (valószínűleg a kolecsiztokinin – az epehólyagürülést kiváltó peptid – hiánya miatt) nem esik egybe a születés pillanatával, és így egy ideig epehiányos állapot áll fenn. Közben a külvilágból az újszülött bélcsatornájába igen gyorsan bejutó és ott „logaritmikusan” szaporodó Gram-negatív baktériumokból ún. enterotoxinok (nyálkahártya-károsító hatású anyagok) és folyamatos elpusztulásuk során endotoxinok szabadulnak fel, amelyek a természetes detergens – az epe – hiányában valami módon felszívódnak („transzlokálódnak”), és kifejtik káros hatásukat (Kocsár, 1969; Gaffin, 1982; Cahill, 1983).

Az állatkórtan köréből vett példák összehasonlító kórtani szempontból modellértékűek, mert ismert, hogy a hazai lakosság körében igen nagy az epe-, illetve epehólyag-gondokkal küzdők száma (Bertók, 2002).

Ha megpróbáljuk általános kórtani szinten megfogalmazni a kérdést, akkor azt mondhatjuk, hogy az endotoxinok bélből való felszívódásával kapcsolatban sikerült megismernünk a szervezetnek egy eddig ismeretlen védekező mechanizmusát, melynek jelentősége valószínűleg túlmutat a bakteriális endotoxinok elleni védelmen. Ezt a véde-

kező mechanizmust neveztük el a szervezet *fiziko-kémiai védelmének*. A fiziko-kémiai védelem alapja tehát az epesavak detergens hatása. Felmerülhet a kérdés, hogy ez a detergens hatásból adódó védelem csak az entero-endotoxémiák ellen véd-e, vagy más olyan kórképekben is, amelyekben feltételezhető az endotoxin káros hatása (Bertók – Chow, 2005).

Kiderült, hogy a kísérleti – az elülső bél-fodri verőér ideiglenes lezárásával előidézett –, ún. „bélischaemiás” sokkban az epehiánynak súlyosbító szerepe van. Kimutattuk azt is, hogy ilyen állapotban jelentősen kevesebb epe termelődik. Azzal is lehetett ezt bizonyítani, hogy epesavak adásával a kísérleti bélischaemiás sokkot kutyák 60–70 %-ában ki lehetett védeni. Az epesavak védő hatására utal az eredmény is, hogy a kísérletesen előidézett heveny bélelzáródásban, az ún. *strangulációs ileuszban* – melynek kórfejlődésében az endotoxin az egyik legfontosabb kórokozó tényező – a bél üregébe adott epesav meghosszabbítja az állatok túlélését (Bertók, 2002).

Reményünk lehet arra, hogy megfelelő epesavkészítmény használata új lehetőségeket fog teremteni emberek esetében az ún. akut hasi katasztrófák és esetleg különböző epehiányos állapotok kezelésében is (Bertók, 1999).

Felvetődik ezek után az a kérdés, hogy az epesavak detergens hatása csak a bakteriális endotoxinok ellen irányul-e. Ismeretes ugyanis *Max Theilernek* az a megfigyelése, hogy a sárgaláz vírusa és más „athropod borne” vírusok (rendszerint Flavi-viridae-család) ha majompevével vagy nátrium-dezoxikoláttal hozzák őket össze, inaktiválódnak, míg a gyermekbénulás-, az egéragyvelő- és szívizomgyulladás-, valamint a Coxsackie-vírusok ennek a kezelésnek ellenállnak. Ez a

megfigyelés vált később a vírusrendszerezés egyik fontos szempontjává, melynek alapján a vírusokat két nagy csoportra, nátrium-dezoxikolátra érzékeny („nagy vírusok”) és ellenálló („kis vírusok”) csoportra lehet osztani. Kiderült az is, hogy csak azok a vírusok érzékenyek, amelyeknek lipoprotein „burokkal” (peplonnal) rendelkeznek. Ezzel szemben a „burok nélküliek” mind ellenállóak (Bertók – Chow, 2005).

Valószínűnek látszik, hogy az időleges és részleges epesavhiány fontos lehet, például a herpeszfertőzések kialakulásában nagyobb táplálkozási túlterhelések (például lakodalmak, keresztelők zsíros ételei stb.) után. De az epe-/epesavhiány felismerése jelentős a pikkelysömör – az egyik legnagyobb jelentőségű bőrbetegség – (mintegy 100 millió embert érint évente) – kórfejlődésében és kezelésében is, mert az emiatt felszívódó endotoxinok – e betegségre örökletesen hajlamos emberekben – citokinek termelődését váltják ki a bőrben, és ezáltal jellegzetes gyuladást okoznak. Ez támasztja alá az a tapasztalat, hogy a szokásos gyógykezelés epesavval történő kiegészítése a heveny pikkelysömörös betegek 95 %-ában rövid idő alatt jelentősen és tartósan csökkentette, illetve teljesen megszüntette a pikkelysömörös tüneteket (Gyurcsovics – Bertók, 2000). Ezeket az eredményeinket újabban a bőrgyógyászok kezdik figyelembe venni (Itoh et al., 2007).

Az epesavak jelentőségére hívta fel a figyelmünket az a megfigyelés, hogy kutyákban súlyos járványt okozó, egy ún. „kis vírus” (tehát epesavra nem érzékeny) parvovírus-fertőzés súlyos bélvérzéssel járó heveny szakában észlelt tünetek nagymértékben hasonlítanak a kísérleti endotoxinsokra. Az elhullott állatok boncolása során pedig minden esetben nagymértékben kitágult, feszülésig telt

epehólyagot találtak. A heveny parvovírusos kutyák vérsavójából endotoxint lehetett kimutatni. Mindez arra utal, hogy a parvovírus által létrehozott vékonybél-nyálkahártyakárosodás – többnyire súlyos bélvérzés – miatt valószínűleg nincs kolecisztokinin-termelés, aminek hiányában az epehólyag nem ürül. Így a bélben részleges epesavhiány alakul ki, ami lehetővé teszi, hogy az endotoxin bontatlan, mérgező formában kerüljön a vérkeringésbe. A beteg kutyák elhullását tehát valószínűleg endotoxinsok okozza (Szaniszló – Bertók, 1990).

Az is kiderült, hogy az epefisztulával epehiányossá tett patkányok jelentősen hamarabb hullanak el sugárbetegségben, mint a csak besugárzott vagy csak álműtött és besugárzott állatok. Az epesavhiány tehát meggyorsítja az endotoxémia kialakulását (Bertók Jr. et al., 1992).

Megállapítható tehát, hogy az epesavak detergens hatásán alapuló fiziko-kémiai védelemben a szervezetnek olyan általános védekező mechanizmusát ismertük meg, amely nem korlátozódik a bakteriális endotoxinokra, hanem kiterjed mindazokra az „ágenszerekre” (például egyes vírusokra is), amelyeknek a felületén lipoprotein vagy lipoid szerkezete van. A szervezet eddigi ismert védekező mechanizmusai mellé tehát felsorakoztathatjuk a szervezet fiziko-kémiai védekező rendszerét is, amelynek letéteményesei a májban termelődő és a bél–máj körforgalomban részt vevő epesavak. Lévn az epesavak a kolesterin-anyagcsere legjelentősebb, újra felhasználásra kerülő, meghatározó mennyiségű végtermékei, amelyek az összes, de viszonylag igen kis mennyiségű szteroid hormon (mellékvesekéreg és nemi hormonok) termelődésére hatásal vannak, nem zárható ki, hogy több ún. endokrin/szaporodásbiológiai kórkép kiala-

kulásában is fontos és eddig fel nem tárt szerepet játszhatnak (Bertók, 2002).

Ún. bélfertőzések
Sebészi/szeptikus sokk
Bélischaemiás sokk
Leszorításos sokk (tourniquet)
Sugárbetegség/bél tünetegyüttes
Égési sokk
Máj–vese tünetegyüttes
Herpeszvírus-fertőzések
Pikkelysömör
Érelmeszesedés
Endokrin kórképek?

I. táblázat • Az epe és az endotoxinok bizonyított, illetve feltételezhető szerepe egyes kórformákban

Az epesavak fontosságának felismerése az endotoxinok elleni védelemben felvetette azt a kérdést is, vajon különféle fajok endotoxin-érzékenységében, illetve ellenálló voltában nincs-e szerepe epeösszetételük különbözőségének. Eddigi vizsgálataink során megállapítottuk ugyanis, hogy igen nagy mértékben különbözik egymástól az érzékeny (például ember, szarvasmarha, tengerimalac) és az ellenálló fajok (például madár, hal) epéjének epesav-összetétele. Itt érdemes utalnunk arra a furcsa párhuzamosságra, amely az egyes fajok endotoxin- és sugárérzékenysége között figyelhető meg. Talán az epesavak egyedfejlődéshez kötött megjelenésével magyarázható az a tény is, hogy a csirkeembrió csak tizenegy napos koráig érzékeny az endotoxinra, ugyanakkor ekkor indul be a máj epesavtermelése. Valószínűnek látszik, hogy az epesavak nemcsak

a bélben, hanem a májban is fontos tényezői lehetnek a bakteriális endotoxinok mérgeztelítésének (Bertók, 2002).

Feltételezhető, hogy az epetermelési vagy -ürülési zavarnak, illetve az emiatt kialakuló, legtöbbször csak igen kisfokú endotoxin-felszívódásnak jelentősége lehet az érelmeszesedés kórfejlődésében is. Kolesterinnel etetett nyulakban kimutatták ugyanis, hogy endotoxinnal nagymértékben fokozni lehet az érelmeszesedést. Így elképzelhető, hogy valami ok (kolecisztokinin-hiány, következményes epeürülési zavar vagy májkárosodás okozta epesavtermelési zavar) miatt részleges vagy időszakos epesavhiány alakul ki, úgy az endotoxin kisebb, még nem hatásos mennyisége a keringésbe kerülhet. Ez ott ismert kapcsolódási folyamatok (endotoxinkötő fehérje és CD14 endotoxin-receptor) után az érfalba furakodott ún. helyhez kötött (fixált) falósejtekben citokinek és egyéb közvetítő anyag termelését váltja ki. Ezek kiválasztódva, magasabb kolesterinszint mellett, töltésviszonyaik különbözősége miatt elindító lehetnek az ún. plakkok kialakulásának. Így tulajdonképpen elképzelhető, hogy az epetermelés és ürülés fiatal kortól való ellenőrzése és rendben tartása jelentősen csökkenthetné a későbbi érelmeszesedést és az ennek következtében kialakuló súlyos megbetegedések gyakoriságát (Bertók – Chow, 2005).

Megállapítható, hogy az epesavak, illetve az endotoxinok sokkal több kórtani folyamatban szerepel(het)nek, mint azt régebben gondoltuk.

Kulcsszavak: *endotoxin, epesav, kolecisztokinin, vírusok felosztása, sokk, pikkelysömör*

IRODALOM

- Bertók Lóránd (1977): Physico-chemical Defence of Vertebrate Organisms: The Role of Bile Acids in Defense Against Bacterial Endotoxins. *Perspectives in Biology and Medicine*. 21, 70–76.
- Bertók Lóránd (1999): Epesavak és endotoxinok: a szervezet fiziko-kémiai védelme. *Orvosi Hetilap*. 140, 3–8.
- Bertók Lóránd (2002): *Természetes ellenállóképeség: epesavak és endotoxinok szerepe*. 2. kiadás. Scientia, Budapest
- Bertók Lóránd (2004): Az endotoxinok szerepe a természetes immunitásban. *Magyar Tudomány*. 10, 1130–1140.
- Bertók Lóránd, Jr. – Sztanyik B. László – Bertók Lóránd (1992): Possible Role of Bile Deficiency in the Development of Intestinal Syndrome if Acute Radiation Disease. *Acta Physiologica Hungarica*. 79, 29–32.
- Bertók Lóránd – Chow, Donna (szerk.) (2005): *Natural Immunity*. (*NeuroImmune Biology*. Vol. 5) Elsevier, Amsterdam
- Cahill, C. Joseph (1983): Prevention of Postoperative Renal Failure in Patients with Obstructive Jaundice – The Role of Bile Salt. *British Journal of Surgery*. 70, 590–595.
- Gaffin, Stephen L. (1982): Control of Septic Shock – Present Day Concept. *South African Journal of Hospital Medicine*. 40, 118–124.
- Gyurcsovics Klára – Bertók Lóránd (2000): Epesavak és endotoxinok szerepe a pikkelysömör kórféjlődésében és kezelésében. *Orvosi Hetilap*. 141, 915–917.
- Itoh, Susumu – Kono, M. et al. (2007): Psoriasis Treated with Ursodeoxycholic Acid: Three Case Reports. *Clinical & Experimental Dermatology*. 32, 398–400.
- Kocsár László – Bertók Lóránd – Várterész Vilmos (1969): Effect of Bile Acids on the Intestinal Absorption of Endotoxin in Rats. *Journal of Bacteriology*. 100, 220–223.
- Szaniszló Ferenc – Bertók Lóránd (1990): Endotoxaemia kimutatása kutyák túl heveny parvovírusos vékonybél-gyulladásában. *Magyar Állatorvosok Lapja*. 45, 109–112.



KIVÁLÓSÁG ÉS JELLEM: SZENT-GYÖRGYI ALBERT, AZ EMBER

Varga László

klinikai pszichiáter, M. D., PhD
dr.l.varga@sbcglobal.net

Néhány évvel ezelőtt – magyar fordításban, 2003-ban – könyv jelent meg Ralph W. Moss tollából *Szent-Györgyi Albert* címmel. Ralph W. Moss jól ismert író, tudományos felfedezések népszerű ismertetője, legtöbbször a rákkutatás kérdéseiről ír. Legnagyobbbrészt tudományos sikerek és csalódások történeteiről ad számot. Szent-Györgyiről írt könyve személyes beszélgetések és a rendelkezésre álló irodalom felhasználásával készült, rengeteg életrajzi adatot tartalmaz, de nem orvosi pszichológiai megközelítésű jellemrajz. A könyv kitűnő munka, azzal a meggyőződéssel összefoglalva, hogy Szent-Györgyi Albert a legnagyobb kiválóságok közé tartozott mint igazi nagy ember.

De hát mit is értünk a fogalom alatt, hogy „nagy ember”? Ezzel a kérdéssel Sigmund Freud is foglalkozott Mózesről írt könyvében, és a témára még részletesebben visszatérek.

Szent-Györgyi Albert nevét először 1937-ben, középiskolás gimnazista koromban hallottam az az évi Nobel-díjak bejelentésekor. Szent-Györgyi az orvosi-kémia professzora volt Szegeden, az orvosi fakultáson. Neve jól ismert volt a városban és környékén. A Nobel-díj híre általános lelkesedést váltott ki, ünnepeket rendeztek a tiszteletére, és beszédekkel köszöntötték. Országszerte azonban sokkal

inkább tisztelettel járó elismerés vette körül, mintsem lelkesedés. Sőt, aki megtanulta, hogy miként lehet a sorok között olvasni, az a *Pesti Hírlap* hasábjain némi tartózkodást is észrevehett. Visszatekintve a múltra, ennek nem egy okát lehet említeni.

Az összes újságíró Szent-Györgyi körül nyüzsgött, tolongott nyilatkozatokat kérve, ez elől nem lehetett elzárkózni. De Szent-Györgyi a Nobel-díjhoz vezető út helyett társadalmi szemléletű véleményéről beszélt, hangzott, hogy tudományos és általános vélemények szabad és őszinte elmondása csupán demokratikusan szervezett társadalmi rendszerben lehetséges. Ez a bátor kiállítás 1937-ben nem volt veszélytelen. Hitler már korlátlan hatalommal kormányozta Németországot, és készen állt, hogy hadseregével bekebelezze Ausztriát a Nagynémet Birodalomba. Tekintélyuralom alatt kormányzott országokban a demokratikus elveket elutasították, sőt üldözték.

Egy másik forrása az imént említett tartózkodásnak a budapesti székvonalú professzori kar magatartásából ered. Az orvosi egyetem tanszékvezető professzorai magas, díszfényes szellemiségben éltek, szinte folytasaként egy kimúlt, hűbéri, a feudalizmusból visszamaradt felfogás szerint. Nyilvános elő-