

# A SZERVEZET FIZIKO-KÉMIAI DEFENZIÓJA

BERTÓK LÓRÁND

Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet,  
Budapest

Beérkezett: 1976. december 10.

**Kulcsszavak:** endotoxin, epesavak, detergens hatás, detoxifikáció, ólomacetát

A szervezet fertőzésekkel szembeni védekező mechanizmusainak vizsgálata szinte egybeesik a mikrobiológia kialakulásával. A fertőzések okainak, a kórokozóknak a felfedezése és több esetben az ellenük való védekezés kidolgozása a kutatókban azt a hitet keltette, hogy csak idő kérdése, míg valamennyi fertőző betegség kórokozóját megtalálják és ellenük megfelelő specifikus védekező eljárást dolgoznak ki. Így a specifikus védelemre való törekvés miatt a természetes ellenállóképesség, ill. a szervezet más védekező mechanizmusainak vizsgálata háttérbe szorult. Hosszú évek során kiderült azonban, hogy vannak olyan kórokozók, melyek ellen hathatósan nem lehet védekezni a bevált, specifikus immunológiai módszerekkel. Ezek közé tartozik a Gram-negatív baktériumok nagy része is. Sajnos, e baktériumok okozta szepszisek és toxémiák még ma, az antibiotikumok korában is igen nagy gyakorlati problémát jelentenek. Újabb statisztikák szerint például az Amerikai Egyesült Államokban egy év alatt 300 000 ember kerül kórházi kezelésre ilyen okok miatt, és ezek közül 100 000 hal meg [27, 36]. A Gram-negatív bélbaktériumok közül különösen az újszülöttek *Escherichia coli* okozta diszpepsziás kolitiszének van igen nagy jelentősége. Ez a kórkép tulajdonképpen enterotoxémia, mely mind csecsemőkben, mind hasznos háziállataink (sertés, szarvasmarha) újszülötteiben igen gyakori. Hazánkban évente több százmillió forintba becsülhető az a kár, amelyet az újszülött állatok enterotoxémia miatti elhullása okoz [5, 6, 9, 20].

Annak ellenére azonban, hogy ezeket az enterotoxémiás kórformákat igen régóta, mondhatni a bakteriológia hőskora óta ismerjük, mégis igen keveset tudunk patogenézisükről. Az enterotoxémiák prevenciójában az okozó baktériumok antigén változatainak nagy száma miatt a klasszikus immunológiai módszerek (vakcinációk), de az antibiotikum kezelések sem hoztak végleges megoldást. Mióta azonban a Gram-negatív bélbaktériumok sejtfalából kivont toxikus hatású anyagok, az úgynevezett endotoxinok hatását megismertük, és valószínűvé vált, hogy ezek a toxinok felelősek az enterotoxémiák kialakulásáért, ismét előtérbe került a természetes ellenállóképesség kérdése. Ez vezetett el bennünket is 15 évvel ezelőtt a természetes ellenállóképesség és a bakteriális endotoxinok összefüggéseinek vizsgálatához.

Jelen dolgozatban megpróbálom magam, volt és jelenlegi munkatársaim munkáiból összerakni azokat az adatokat, melyek kiegészítve az irodalomban találtakkal elvezettek egy új, a címben jelzett védekezési mechanizmus felismeréséhez.

Régóta tudjuk, hogy a bakteriális endotoxinok mérgező hatásukat kísérleti körülmények között csak akkor tudják kifejteni, ha parenterálisan juttatjuk azokat a szervezetbe [6, 7]. Az irodalmi adatok többsége éppen ezért egy olyan kísérleti modellre vonatkozik, amely a természetes megbetegedésektől az endotoxin szervezetbe való jutásának módjában különbözik [10, 12, 13]. Ismeretes ugyanis, hogy az enterotoxémiákban az endotoxin mindig a béltraktusból kerül a keringésbe. Ennek ellenére a parenterálisan (intraperitoneálisan vagy intravénásan) adott endotoxin emlősökben olyan sokk-állapotot hoz létre, amely valóban nagymértékben hasonlít a természetes megbetegedések (enterotoxémiák) terminális szakaszához (hasmenés, elesettség, keringési zavarok stb.) [20, 38]. Az ilyen, kísérleti endotoxin sokkban elpusztult állatok boncolása és szövettani feldolgozása során a természetes megbetegedésekben észlelhető elváltozásokkal (bélödéma, vérzések) azonos elváltozások találhatók [38]. Kiderült vizsgálatainkból az is, hogy parenterális (intravénás vagy intraperitoneális) endotoxin bevétel esetén az egyes fajok endotoxin érzékenységében bizonyos filogenetikai összefüggés mutatható ki [6]. Eszerint megkülönböztethetünk érzékeny és rezisztens fajokat. Így, míg például az ember, a ló, a szarvasmarha vagy a tengerimalac rendkívüli érzékenységet mutatnak, addig a madárfélék csak meghatározott korú embrióállapotban érzékenyek, a kétéltűek és a halak pedig teljesen rezisztensek az endotoxinnal szemben [35]. Tehát az endotoxin-érzékenység az alacsonyabb rendűektől a magasabb rendűek felé növekedni látszik. Viszont érzékeny fajokban sem fejt ki toxikus hatást az endotoxin, ha szájon keresztül adjuk be azt. Ennek okát nem tudták megfejtetni, mert kiderült, hogy senki sem tud olyan enzimet találni, amely az endotoxint a szervezetben *in vivo* bontani tudná [39]. A szájon keresztül bevitt endotoxin még akkor sem hat, ha a parenterális halálos dózis 500—3000-szeresét adjuk be a kísérleti állatoknak. Sőt, még akkor is hatástalan a szájon keresztüli kezelés, ha a bélnyálkahártyát előzetesen 40/80 (hisztamin liberátor vegyület) injekcióval vagy röntgensugárzással károsítjuk [7]. Kiderült továbbá az is, hogy a szájon keresztül bevitt endotoxin a gyomor-béltraktushól fenolvizes eljárással, toxikus formában nyerhető vissza [4]. Minimális endotoxin felszívódást sem tudtunk kimutatni még az igen érzékeny ólomacetátos módszerünkkel sem. Ezzel pedig — amely azon alapszik, hogy a nem toxikus mennyiségű ólomacetát intravénás adása patkányokban 10 000—100 000-szeresére fokozza azok endotoxin érzékenységét — már 1—3  $\mu\text{g}$  endotoxint is ki lehet mutatni [8, 11, 41]. Nem lehetett tehát sem az irodalmi adatok, sem saját kísérleteink alapján magyarázni azt, hogy a természetes megbetegedésekben hogyan kerül be az endotoxin a béltraktusból a keringésbe. Egyszerűen nem sikerült modellezni az endotoxin bélből való felszívódását, illetve nem tudtuk azt magyarázni, hogy mi az oka egészséges állatok hallatlan enteriális endotoxin-tűrőképességének. Ekkor figyeltünk fel egy amerikai kutatócsoport [40] vizsgálataira, akik kimutatták, hogyha az endotoxint nátrium-dezoxikoláttal kezelik, atoxikus fragmentumok keletkeznek belőle, melyek azonban vissza tudnak rendeződni toxikus endotoxinná a nátrium-dezoxikolát dialízissel történő eltávolítása esetén. Ha a rendszerben fehérje is jelen van, úgy a folyamat irreverzibilissé válik, mert a fragmentumok kötődnek a fehérje-molekulákra. Ilyen esetben már csak a szokásos endotoxin kivonási módszerekkel (pl. fenolvizes eljárás) [44] lehet az eredeti endotoxint az elegyből némi veszteséggel visszanyerni. Ez felkeltette a gyanúnkat, hogy az epesavnak *in vivo* is lehet jelentősége az endotoxin inaktiválásában. Ez eset-

ben teljesen magyarázható a fentebb említett észlelésünk, miszerint a szájon át bevitt endotoxin megfelelő kivonási eljárással toxikus formában nyerhető vissza a béltraktusból, ahol ezek szerint fragmentált, tehát atoxikus állapotban van jelen. Támogatta elképzelésünket az a megfigyelés is, hogy az úgynevezett „coli dyspepsiá”-ban megbetegedett borjak és malacok bélsara minden esetben akóliás és nagy mennyiségű neutrális zsírt tartalmaz [37]. Feltehető volt tehát, hogy epehiányos állapotról van szó. Az epe szerepére utalt az a megfigyelésünk is, hogy a parenterálisan endotoxinnal mérgezett egerekben boncoláskor igen feltűnő az ödémás vékonybél kifejezett sárga színe, epés beivódása [20]. Ennek oka valószínűleg az lehet, hogy a szervezet megpróbál a kórok ellen a természetes helyén, a bélben védekezni, de a támadás nem onnan éri, és tulajdonképpen „fals” védekezési reakciót produkál. Tudjuk továbbá azt is, hogy a bakteriális endotoxin kémiaiilag egy lipopoliszacharid molekula, amelyben a toxikus hatás valószínűleg a zsírsavakban gazdag lipid részhez kötött [39].

A fentiek alapján bátran gondolhattunk arra, hogy az endotoxin *in vivo*, a bélsatornában történő funkcionális detoxifikálása az epe, illetve az epesavak jelenlétéhez kötött. Feltételezésünk bizonyítására patkánykísérletet végeztünk.

Az összehasonlító anatómiából ismeretes, hogy a patkányoknak nincs epehólyagjuk, így alkalmasnak látszottak arra, hogy a közös epevezető kanulálása révén epehiányos állapotot hozzunk bennük létre. Megfelelő műtéti technikával valóban sikerült is patkányokban olyan krónikus epehiányos állapotot létrehozni, amely alkalmas modell lehetett az endotoxin bélből való felszívódásának tanulmányozására [30]. Feltételezésünk szerint kísérleti célból egészséges állatnak a belébe juttatott vagy az ott természetes körülmények között a Gram-negatív baktériumokból felszabaduló endotoxin azért nem okozott tüneteket, mert a bélben állandóan jelenlevő epesavak detergens hatásuk révén azt a helyszínen fragmentálják, atoxikus komponensekké alakítják, melyek a bélnedvben levő fehérjékhez kötődnek. Ezek szerint feltételezhető, hogy az enterotoxémiában epehiányos állapotnak kell lennie. Ezt próbáltuk meg reprodukálni patkánykísérleteinkben. Kísérleteinkhez *Escherichia coli*-ből fenolvizes eljárással [44] endotoxint állítottunk elő, és azt tríciummal vagy radiokrómmal, illetve mindkettővel jeleztük, remélve azt, hogy így jobban nyomon tudjuk követni az endotoxin útját a szervezetben [33]. Ha az endotoxint szájon keresztül (szondán át) normál patkányoknak adtuk be, felszívódást nem tudtunk kimutatni. Az állatok természetesen teljesen tünetmentesen viselték el ezt a beavatkozást. Ha azonban az endotoxint olyan patkányoknak adtuk szondán keresztül, amelyek epefisztulával rendelkeztek — azaz epehiányos állapotban voltak —, az állatok endotoxin-sokkban elpusztultak. Véréből az endotoxin izotópos és biológiai módszerrel (ólomacetáttal endotoxin túlérzékennyé tett patkányokban való teszteléssel [8, 14, 41]) is ki lehetett mutatni. Bizonyítani tudtuk tehát, hogy az endotoxin csak abban az esetben tud felszívódni a béltraktusból, ha ott epesavak nincsenek. Ezt még meggyőzőbben bizonyíthattuk úgy is, hogy az endotoxint beadás előtt nátriumdezoxikoláttal együtt inkubáltuk, majd epefisztulás patkányoknak szájon keresztül (szondán át) beadtuk. Megállapíthattuk, hogy az epesavas sók jelenléte teljesen megvédte a patkányokat az endotoxin-sokk kialakulásától [30, 32]. Ugyanilyen eredményeket kaptunk naturális patkány-, sertés- és szarvasmarha-epével is: azaz, ha szubsztituáltuk a hiányzó epesavakat,

ez biztos védelmet jelentett az endotoxin-sokk ellen. Kísérleti modellünkkel sikerült tehát bizonyítani azt, hogy az endotoxin bélből való felszívódásában az epesavaknak, illetve hiányuknak igen fontos szerepe van. Kézenfekvőnek tűnt ezek után az a magyarázat, hogy az epesavaknak ez a hatása egyszerűen egy fiziko-kémiai, felületaktív, detergens hatás. Érdemesnek látszott ezért megvizsgálni, hogy vajon más detergensok is képesek-e hasonló hatást kifejteni. Az endotoxin inaktiváló képesség megállapítására két gyors tesztet dolgoztunk ki [15, 43]. Az egyiknek az a lényege, hogy az endotoxin biztosan halálos mennyiségét összekeverjük a vizsgált detergens intraperitoneálisan még nem toxikus mennyiségével és inkubálás után patkányoknak intraperitoneálisan beadjuk. A másik teszt mikromennyiségek vizsgálatát teszi lehetővé intravénás technikával, ólomacetáttal endotoxin iránt túlérzékeny tette patkányokon. Ezekkel a módszerekkel megállapítottuk, hogy a különféle állatokból származó epe és a nátrium-dezoxikolat teljesen (100%-ban) a nátrium-laurilszulfát és a cetilammóniumbromid részlegesen (80, illetve 60%-ban) felfüggeszti az endotoxin hatását, míg a benzalkóniumklorid, a Tween-20 és a polioxietilénszterát hatástalanok voltak. Legjobbakkak tehát az epesavak mutatkoztak [15]. Érdekes megemlíteni, hogy az epével kezelt endotoxin megtartja endotoxin tolerancia kiváltó hatását [21]. Erre úgy jöttünk rá, hogy a tesztelés után túlélő patkányokon megpróbáltunk endotoxin-sokkot kiváltani, de ez nem sikerült. Többször megismételve a kísérleteket, ugyanezt az eredményt kaptuk. Ezek alapján úgy gondoljuk, hogy ez reménykeltő lehetőség abból a szempontból, hogy az endotoxin molekula fragmentálásával esetleg olyan frakciót vagy frakciókat lehet nyerni, melyek jelentősen kisebb molekulásúak és hasonlóan az általunk sugárzással előállított detoxifikált endotoxinhoz [2, 16, 18], rendelkeznek az endotoxin hasznos tulajdonságával (tolerancia kiváltó- a természetes ellenállóképességet fokozó hatás) anélkül, hogy toxikusak lennének.

Eddigi eredményeink alátámasztották tehát azt az elképzelésünket, hogy az endotoxin bélben történő inaktiválása az epesavak detergens hatásával függ össze. Vizsgálataink így alapot szolgáltatottak arra, hogy az újszülöttkori enterotoxémiák patogenezisének új magyarázatát adhassuk. Feltételezhető ugyanis, hogy az újszülöttek egy részében az epetermelés vagy epeürülés megindulása nem esik egybe a születés pillanatával, és így egy ideig epehiányos állapot van. A külvilágról közben igen gyorsan az újszülött bélcsatornájába beszorodnak a Gram-negatív baktériumok, és belőlük endotoxinok szabadulnak fel, melyek a természetes detergens, az epe hiányában valami módon felszívódnak és kifejtik káros hatásukat. Tulajdonképpen ugyanaz történik, mint a kísérleti epefisztulás patkányokban az endotoxin szájon keresztüli beadása után. Logikusnak tűnt tehát az a gondolat, hogy rögtön a születés után adott detergens készítménnyel, legcélszerűbben epesavakkal, meg lehet akadályozni a betegség kialakulását. A beadott epesav ugyanis szubsztituálhatja a szervezet pillanatnyi hiányát, és belépve az enterohepatikus cirkulációba, fokozza az epesavak termelését és a bélbe való kiürülését, azaz „beindítja” a szervezet védekező mechanizmusát. Fenti kísérleteink és ebből levont következtetéseink alapján született meg egy olyan epesavas készítmény, amelyik alkalmasnak látszik az újszülöttkori enterotoxémiák prevenciójára [31]. A készítmény „Detertoxon” néven már kipróbálásra került, és az eddigi eredményekből úgy látszik, hogy beváltotta a hozzáfűzött reményeket. Sikerült tehát egy több évtizede immunológiai és kemo-

terápiás úton véglegesen meg nem oldható problémát, az újszülöttkori enterotoxémiák prevencióját megoldani.

Ha megpróbáljuk ezek után most már általános kórtani szinten megfogalmazni a kérdést, akkor azt mondhatjuk, hogy az endoxinok bélből történő felszívódásával kapcsolatban sikerült megismernünk a szervezetnek egy eddig ismeretlen védekező mechanizmusát, melynek jelentősége valószínűleg túlmutat a bakteriális endotoxinok elleni védelemben. Ezt a védekező mechanizmust nevezem a szervezet fiziko-kémiai defenziójának. A fiziko-kémiai defenzió alapja tehát az epesavak detergens hatása.

Ezek után felmerülhet az a kérdés, hogy ez a detergens hatásból adódó defenzió csak az újszülöttek enterotoxémiája elleni védelemben, illetve hiánya csak e kórképek patogenezisében játszik-e szerepet, vagy más olyan kórképekben is, amelyekben feltételezhető az endotoxin kórtani hatása. Ilyen lehet pl. a sugárbetegség, melynek intesztinális fázisában éppen magunk mutattuk ki ólomacetátos módszerrel a bakteriális endotoxémia jelentőségét [17]. Ugyanakkor mások kimutatták, hogy sugárhatásra megváltozik a szervezet epe-termelése [23]. Így logikusnak tűnik az a következtetés, hogy a sugárbetegség intesztinális fázisában létrejövő endotoxémia az időleges epesav deficiencia eredménye lehet. Hasonlóképpen feltételezhető az is, hogy a vaszkuláris ileuszokban is azért van az endotoxinoknak általunk kimutatott patogenetikai szerepe [28], mert az epe-termelésben is zavar lehet. Nem zárható ki az sem, hogy több sokk formában is fontos szerepet játszhat az endotoxémia, illetve az ezt létrehozó vagy elősegítő epehiányos állapot [1, 28, 29].

Feltehetjük tehát azt a kérdést, hogy vajon az epesavak detergens hatása mint fiziko-kémiai defenzió csak a bakteriális endotoxinok ellen irányul-e? Ismeretes ugyanis THEILER-nek [42] az a megfigyelése, hogy a sárgaláz vírusa és más „arthropod-borne” (rendszerint jelenleg: togavírusok) vírusok, ha epével vagy nátrium-dezoxikoláttal hozzák azokat össze, inaktíválódnak, míg a gyermekbénulás, az egér agyvelő-, és szívizomgyulladás és a coxsackie vírusok ennek a kezelésnek ellenállnak. Ez a megfigyelés vált azután a vírus klasszifikációnak egyik fontos eszközévé, melynek alapján a vírusokat két nagy csoportra, nátrium-dezoxikolátra érzékeny és nátrium-dezoxikolátra rezisztensek csoportjára lehet felosztani. Érdekes módon senki sem figyelt fel, maga THEILER sem [42] ennek a ténynek kórtani jelentőségére. Pedig elgondolkoztató, hogy THEILER [42] éppen a sárgaláz vírusával kapcsolatban figyelte meg először az epének vírusellenes hatását. Ha ugyanis megvizsgáljuk az epesav érzékeny és rezisztens vírusokat, akkor kiderül, hogy csak azok a vírusok érzékenyek, amelyek megfelelő lipoproteid borítékkal (peplonnal) rendelkeznek. Ezzel szemben a boríték nélküliek mind rezisztensek. Logikusnak látszik tehát azt feltételezni, hogy az epesavak detergens hatása *in vivo* is mindazokon a vírusokon érvényesülhet, amelyek lipoproteid borítékkal rendelkeznek. Így ennek esetleg szerepe lehet az ilyen kórokozók elleni védelemben. Magunknak is sikerült modellkísérletben a „herpes” csoportba tartozó Aujeszky-féle víruson demonstrálni az epesavak ilyen irányú hatását [19].

Az epesavak fontosságának felismerése az endotoxinok elleni védelemben, felvetette azt a kérdést is, hogy vajon a különféle fajok endotoxin érzékenységében, illetve rezisztenciájában nincs-e szerepe az epeösszetételük különbözőségének. Ezzel kapcsolatban eddigi előzetes vizsgálataink során megállapítottuk, hogy igen nagy mértékben különbözik egymástól az érzé-

keny (pl. szarvasmarha, tengerimalac) és a rezisztens fajok (pl. madár, hal) epéjének epesav garnitúrája [14]. Talán a jellegzetes epesavak ontogenetikus periódusokhoz kötött fokozottabb termelésével magyarázható az a tény is, hogy a csirkeembrió csak 11 napos koráig érzékeny az endotoxinra, míg később vagy kifejlett korban csak ólomacetátos kezeléssel lehet a madarakat az endotoxin iránt érzékennyé tenni [35]. Itt kapcsolódhat a kérdéshez az a feltevés, hogy az epesavak nemcsak a bélben, hanem a májban is fontos tényezői a bakteriális endotoxinok detoxifikálásának. Valószínűnek látszik hogy az ólomacetát okozta endotoxin túlérzékenységben is az epesavak detergens hatásának változásáról (csökkenéséről) lehet szó [12]. Az ólomacetátos módszerünk [8, 11, 41] széles körű használata tette lehetővé egyébként az endotoxin *in vivo* detoxifikálásának behatóbb vizsgálatát is [22, 24, 25, 26, 27].

Összefoglalva megállapítható, hogy az epesavak okozta fiziko-kémiai defenzióban a szervezetnek egy általános védekezési mechanizmusát ismertük meg, amely nem korlátozódik a bakteriális endotoxinokkal szembeni védelemre, hanem kiterjed mindazokra az ágensekre, melyek lipoproteid vagy lipoid struktúrával rendelkeznek. A szervezet eddig ismert védekezési mechanizmusai mellé tehát felsorakoztathatjuk a szervezet fiziko-kémiai defenzióját is, melynek letéteményesei a májban termelődő és entero-hepatikus cirkulációban részt vevő epesavak. Természetesen a fiziko-kémiai defenzió részleteinek megismeréséhez még igen sok vizsgálatra van szükség. Eddigi vizsgálataink inkább csak felvetették, mintsem megoldották a problémákat, azaz inkább munkahipotézisek, mint tézisek. Reméljük azonban, hogy a további vizsgálatok mind több oldalról fogják megvilágítani és igazolni a szervezetnek ezt az igen fontos, de eddig nem ismert védekezési mechanizmusát.

## IRODALOM

1. BALOGH A., BERTÓK L. (1974) Experimente zur Abwehr des haemorrhagischen Schocks bei Hunden durch Vorbehandlung mit „strahlendetoxifiziertem Endotoxin“. *Langenbecks Arch. Chir. (Suppl) Chir. Forum.* **337**, 293–295.
2. BALOGH A., BERTÓK L., KOCSÁR L. (1973) Kísérletes acut peritonitis (septicus shock) kivédése detoxifikált endotoxin előkezeléssel. *Kísérlet. Orvostud.*, **25**, 157–160.
3. BERCZI I., BEREZNAI T., BERTÓK L. (1966) Examination of swine and calf diseases due to *Escherichia coli*. Proc. IX. Internat. Cong. Microbiol. Moscow 443. p
4. BERCZI I., BEREZNAI T., BERTÓK L. (1968) Stability of the toxic and serological properties of *E. coli* endotoxin in the intestinal tract of rats. *Ann. Immunol. Hung.*, **12**, 123–125.
5. BERCZI I., BEREZNAI T., BERTÓK L., STIPKOVITS L. (1967) Neue Beiträge zur Pathophysiologie der *E. coli* bedingten Erkrankungen der Saugkälber. *Fortpfl. Haust.*, **3**, 400–405.
6. BERCZI I., BERTÓK L., BEREZNAI T. (1966) Comparative studies on the toxicity of *Escherichia coli* lipopolysaccharide endotoxin in various animal species. *Canad. J. Microbiol.*, **12**, 1070–1071.
7. BERCZI I., BERTÓK L., BAINTRNER K., VERESS B. (1968) Failure of oral *Escherichia coli* endotoxin to induce either specific tolerance or toxic symptoms in rats. *J. Path. Bact.*, **96**, 481–483.
8. BERTÓK L. (1965) Patofyziologie chorob mladat, cyrolanich *E. coli*. *Veterinártsvi*, **15**, 298–299.
9. BERTÓK L. (1968) Effect of sulfhydryl compound on the lead acetate-induced endotoxin hypersensitivity of rats. *J. Bact.*, **95**, 1974–1975.

10. BERTÓK L. (ed) (1968) Conference on biochemistry, biology and immunology of bacterial endotoxins. *Ann. Immunol. Hung.* **12**, (Suppl) Medicina, Budapest.
11. BERTÓK L. (1968) Effect of endotoxin tolerance on the lead acetate-induced endotoxin hypersensitivity of rats. *J. Bact.*, **96**, 569—572.
12. BERTÓK L. (1973) Vizsgálatok az endotoxin *in vivo* detoxifikálásáról. Előadás a Magyar Immunológiai Társaság Vándorgyűlésén. Pécs.
13. BERTÓK L. (ed) (1973) Immunological and pathological effects of bacterial endotoxins. *Ann. Immunol. Hung.* **17**, (Suppl), Medicina, Budapest.
14. BERTÓK L., FEHÉR T. (1973—74) Nem közölt kísérletek.
15. BERTÓK L., KOCSÁR L. (1972) Studies on some biological properties of surfactant-treated endotoxin in rats. *Ann. Immunol. Hung.*, **16**, 77—81.
16. BERTÓK L., KOCSÁR L. (1972) Ionizáló sugárzással detoxifikált bakteriális endotoxin preparátum előállítása. a természetes ellenállóképességet fokozó hatásának kísérletes vizsgálata. *Izotóptechnika.* **11**, 543—548.
17. BERTÓK L., KOCSÁR L. (1974) Die Rolle des Endotoxin beim intestinalen Syndrom der Strahlenkrankheit. *Wiss. Z. Karl-Marx Univ.*, **23**, 65—66.
18. BERTÓK L., KOCSÁR L., VÁRTERÉSZ V., BEREZNAI T., ANTONI F. (1973) Eljárás ionizáló sugárzással detoxifikált bakteriális endotoxin (sugárendotoxoid) előállítására. Szolgálati szabadalom Budapest.
19. BERTÓK L., KOBASZOVA T. (1974) Nem közölt kísérletek.
20. BERTÓK L., TÓTH B. (1963) Studies on the pathogenesis of the odema disease of swine I. The effect of purified lipopolysaccharide endotoxin of *Escherichia coli* on mice. *Acta Vet. Hung.*, **13**, 421—428.
21. BITSKEY B. (1972) Az epe endotoxin detoxifikáló hatásának vizsgálata patkányokban. Szakdolgozat (SzTF—OSSKI).
22. COOK, J. A., DiLUZIO, N. R. (1973) Protective effect of cysteine and methylprednisolone in lead acetate-endotoxin induced shock. *Exp. Molec. Pathol.*, **19**, 127—130.
23. DEBY, G., DUPONT, G., NEURAY, J., JEUNIAUX, F. (1973) Irradiation X et sécrétion biliaire chez le rat *Arch. Internat. Physiol. Biochimie.* **81**, 542—543.
24. FILKINS, J. P. (1970) Decreased shock lethality in rats with surfactant-treated endotoxin *Proc. Soc. Biol. Med.*, **136**, 466—463.
25. FILKINS, J. P. (1970) Bioassay of endotoxin inactivation in the lead-sensitized rat. *Proc. Soc. Biol. Med.*, **134**, 610—616.
26. FILKINS, J. P., BUCHANAN, B. J. (1973) Effects of lead acetate on sensitivity to shock, intravascular carbon and endotoxin clearances and hepatic endotoxin detoxification. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **142**, 471—475.
27. HELPER, K., TREJO, R. A., BRETTSCHEIDER, L., DiLUZIO, N. R. (1973) Enhancement of endotoxin shock in the lead-sensitized subhuman primate. *Surgery, Gynecology, Obstetrics.* **136**, 593—601.
28. KISIDA E., BERTÓK L., KARIKA GY. (1974) Arteria mesenterica superior-shockos kutyák bélmosó folyadékának toxicitása *Kísérl. Orvostud.*, **26**, 16—19.
29. KISIDA E., BERTÓK L., KARIKA GY. (1974) Toxicity of the peritoneal fluid in superior mesenteric artery occlusion *J. RES.*, **15**, 13—15.
30. KOCSÁR L., BERTÓK L., VARGA L. (1973) Double labeling of endotoxin with chromium and tritium. *Ann. Immunol. Hung.* **17**, 71—72.
31. KOCSÁR L., BERTÓK L., VÁRTERÉSZ V. (1969) Effect of bile acids on the intestinal absorption of endotoxin in rats *J. Bact.*, **100**, 220—223.
32. KOCSÁR L., BERTÓK L., VÁRTERÉSZ V., BEREZNAI T., MÉSZÁROS J. (1973) Eljárás újszülöttkori enterotoxémiák ellen felhasználható gyógyászati készítmény előállítására. Szolgálati szabadalom Budapest.
33. KOCSÁR L., BERTÓK L., VÁRTERÉSZ V. (1973) Function of bile acids in the intestinal absorption of endotoxin in rats. *Ann. Immunol. Hung.* **17**, (Suppl) 49—52.
34. KRÚDY E. (1973) Összehasonlító toxicitási vizsgálatok *Escherichia coli* endotoxinnal gerincesekben. Szakdolgozat (KLTE—OSSKI).
35. KRÚDY E., BERTÓK L. (1973) Ólomacetát hatása madarak endotoxin érzékenységére. Előadás a Magyar Immunológiai Társaság Vándorgyűlésén, Pécs.
36. McCABE, W. R., KREGER, B. E., JOHNS, M. (1972) Type-specific and cross reactive antibodies in Gram-negativ bacteremia. *N. Engl. J. Med.*, **287**, 261—266.
37. MOUWEN, J. M. V. M., SHOTMAN, A. J. H., WENSING, TH., KIJKUIT, C. J. (1972) Some biochemical aspects of white scours in piglets. *Tijdschr. Diergenesesk.* **97**, 65—71.
38. NAGY Z., BERCZI I., BERTÓK L. (1968) Experimental data on the pathogenesis of odema disease of swine. Clinical picture, gross and microscopic lesions related to endotoxin shock *Zbl. Vet. Med.*, **15**, 504—511.



39. NOWOTNY, A. (1968) Recent problems of endotoxin research *Ann. Immunol. Hung.*, **12**, (Suppl) 15–39.
40. RUDBACH, J. A., ANACKER, R. L., HASKINS, W. T., JOHNSON, A. G., MILNER, K. C., RIBI, E. (1966) Physical aspects of reversible inactivation of endotoxin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **133**, 629–631.
41. SELYE, H., TUCHWEBER, B., BERTÓK L. (1966) Effect of lead acetate on the susceptibility of rats to bacterial endotoxins *J. Bact.*, **91**, 884–890.
42. THEILER, M. (1957) Action of sodium deoxycholate on arthropodborne viruses. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **96**, 380–382.
43. VÁGÓ I. (1971) Biológiai detergensek szerepe az izotóppal jelzett bakteriális endotoxin felszívódásában. Szakdolgozat. (KLTE–OSSKI) Budapest.
44. WESTPHAL, O., LÜDERITZ, O., BISTER, F. (1952) Über die Extraktion von Bakterien mit Phenol/Wasser. *7. Naturforsch.*, **7b**, 148–155.

## PHYSICO-CHEMICAL DEFENSE SYSTEM

L. Bertók

“Frédéric Joliot-Curie” National Research Institute for Radiobiology and Radiohygiene  
Budapest, Hungary

The bacterial lipopolysaccharide endotoxins are disintegrated into non-toxic fragments by deoxycholate treatment *in vitro*.

Rats with an artificial chronic bile fistula suffered fatal shock on oral administration of a dose of endotoxin not producing any symptoms in normal animals. The fatal shock was prevented by simultaneous oral administration of bile acids or bile.

The possible role of impaired bile secretion is discussed in the development of certain clinical conditions caused by enterotoxaemia (e.g. “Coli dyspepsia”) in human infants or newborn animals. The temporary disturbance of bile secretion may be of importance also in the intestinal syndrome associated with radiation disease. Improvement of these conditions was found on oral administration of bile acids in animal experiments.

Viruses with lipid-containing envelopes are known to be deoxycholate-sensitive. The possible role of bile in destroying such viruses in the intestines of humans or animals is stressed. On the basis of various experiments the author concludes that this defense mechanism resulting from the detergent action of bile acids may not be limited to protection against bacterial endotoxins.

The author proposes the designation “physico-chemical defense system” for the phenomenon outlined in the foregoing.