

XX. Primer Prevenció Fórum

Budapest, 2013. május 23.

A környezeti hatások epigenetikai következménye az immunrendszerre

Falus András

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

A rendszerelvű biológia korszakában egyre nagyobb figyelmet kap az epigenetika, azaz azon reverzibilis és kovalens változások összessége, amely a környezet hatására („szoftver”) szabályozza az örökölt gének („hardver”) aktivitását, bekapcsolhatja, felerősítheti vagy lecsendesítheti, sőt ki is kapcsolhatja azokat. Az epigenetikai módosulások közé tartozik a CpG nukleotidok metilációja, amely csökkenti az adott gén kifejeződését. A hisztonfehérjék acetilációja – függően az érintett aminosavtól – fokozhatja vagy csökkentheti a génexpressziót. Az epigenetikai szabályozás egyre mélyebben megismert mechanizmusai közé tartoznak a „kis” RNS-ek, amelyek transzlációs szinten gátolják az mRNS-ek polipeptidláncokká történő lefordítását. Többek között a nagyrészt hálózatokban működő mikroRNS-ek és a kivágódott intronokból származó mirtronok tartoznak ebbe a csoportba. Az epigenetikai módosulásokat fizikai és pszichikai hatások széles köre váltja ki. A sok esetben öröklődő epigenetikai módosulások egyik legjobban vizsgált célpontja az immunrendszer. Számos immunregulációs hatás a mintázatfelismerő receptorok, a dendritikus sejtek aktivitására és az adaptív immunválaszra mikroRNS-hálózatokon keresztül érvényesül. Emellett számos metilációs és acetilációs módosítás kíséri az immunaktiváció folyamatait, pl. a tumorok és a fertőzések elleni védekezést. Adatok tanúsítják az életmód-változtatás hatását a lymphocyták telomerázaktivitására. Az előadás a tudatos életmód-változtatás perspektívájából kísérli meg bemutatni a genetikai és epigenetikai faktorok együttes érvényesülését az immunválasz során.

Antitumor gyógyszerhatóanyagok fejlesztése jelátviteli terápiához és egyénre szabott terápiához

Kéri György

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, Vichem Chemie Kutató Kft., Budapest

Az elmúlt években a molekuláris biológia és a fehérjekémia eredményeire építve alapvető áttörés következett be a legfontosabb betegségek molekuláris mechanizmusainak

megismerésében, és ezek az eredmények új perspektívákat nyitottak a gyógyítás számára is. Ennek nyomán a hagyományos gyógyszerkutatói stratégiákkal szemben egyre nagyobb teret nyert a molekuláris patomechanizmuson alapuló gyógyszerkutatás, melynek során a kiválasztott és molekuláris biológiai módszerekkel igazolt célmolekulák ellen történik célzott hatóanyag keresése. Az ismert célmolekulák legnagyobb része a jeltovábbításban vesz részt, ezért vált a jeltovábbítási terápia fogalma a biotechnológia és a modern gyógyszerkutatás kulcsfogalmává. A jeltovábbítási terápia koncepciója szerint a patológiás állapotok jelentős részének, így a daganatos betegségek, a különböző gyulladások, de a neurodegeneratív betegségek bizonyos típusainak hátterében is jeltovábbítási probléma, pl. „fals” proliferációs jelek állnak. Az elmúlt évek kutatásai nyomán világossá vált, hogy bizonyos jelátviteli utak kóros működése – az ebben involvált gének és fehérjemolekulák különböző veleszületett, szerzett vagy interakcióban indukált defektusai révén – a legkülönbözőbb patológiás állapotok kóroktanában játszanak meghatározó szerepet. A humán genom projekt után, a „posztgenomikus” érában egyre több ilyen szerkezetileg és működésében jól leírt, validált farmakológiai célpont, illetve ezek komplex kölcsönhatásai váltak ismertté, s várhatóan egyre több fog már a közeljövőben leírásra kerülni. Munkánk során számos új kinázgátló hatóanyagot fejlesztettünk ki, amelyek specifikusan és hatékonyan gátolnak széles körben validált kináz célpontokat ráksejtekben, illetve bizonyos fertőző betegségekben. A stratégia második eleme a rendkívül fókuszált preklinikai gyógyszerfejlesztés olyan bioesszékkel, amelyek klinikailag megvalósítható és validált molekuláris diagnosztikai tesztek által egyértelműen azonosítható humán daganatalcsoportokat modelleznek, amelyekre manapság egyre növekvő klinikai igény van. A stratégia harmadik eleme a vezető molekulák molekuláris hatásmechanizmusának gyors validálása a Vichem KinaTor technológiájával és a megfelelő diagnosztikai módszerek fejlesztése és validálása, amelynek célja a személyre szabott terápia. A diagnosztikai fejlesztéseket a Vichem partnere, a KPS Kft. végzi. Munkánk során az elmúlt időszakban különös jelentőséget kapott a tumorok rezisztenciájáért és recidívájáért felelős tumoros sejtek beazonosítása és elpusztítása, ezen a területen egy EUD grant keretében túlélő tumorsejtkultúrákban is tudjuk tesztelni az ún. „stemkill” anyagainkat.

Az immunrendszer mint a környezethez való alkalmazkodás legfőbb szerve

Petrányi Győző

Országos Vérellátó Szolgálat, Budapest

A fajfejlődés ősi időszakában a fizikai környezethez való alkalmazkodás, a táplálékszerzés mellett az életben maradás feltétele az volt, hogy „én ölök, vagy engem ölnek meg, én eszek meg másokat, vagy mások esznek meg engem”. Természetesen ez azt is jelentette, hogy egy faj akkor tudott ellenállni az őt támadó másik fajnak, ha felismerte annak idegen jellemzőit és kifejlesztett az ellen egy védelmi rendszert. Az élőlények kialakulásának kezdeti időszakában, 700–800 millió évvel ezelőtt a többsejtű tengeri élőlényeknél, az előgerinchúrosok és szivacsok családjainál a védelmet a környezet károsító hatásaival szemben az „ősi természetes immunitás” képezte. Ez a rendszer a kezdetleges felismerő receptorok és oxidoredukciós, enzimatis és sejtes effektor mechanizmusai révén rendkívül hatásos és gyors védelmet biztosított az élőlényeknek. A fejlődés e korai szakában a primitív gerincteleneknél az egyedi sajátosságokkal még nem rendelkező kórokozók felismerésére elegendő volt, ha az élőlény a saját anyagaitól eltérő „általános molekulamintázatokat” felismeri. Az idegen felismerése azonnal be tudta indítani a gyors védelmi reakciót. A komparatív immunológiai ismeretek szerint a „csontos állkapcsú” halaknál, 500 millió évvel ezelőtt, egy „genetikai robbanás” következtében a RAG 1,2 rekombinációt aktiváló enzim működése és a génátrendeződés lehetősége új genetikai mechanizmusok kialakulását eredményezte. Megjelent az immunoglobulin-gén család, mely génátrendeződés segítségével megindította az „adaptív (specifikus) immunitás” kifejlődését. A fő hisztokompatibilitási rendszer (MHC) géncsaládjának kialakulásával az élőlények biztosítani tudták az egyedi tulajdonságaikat, a polimorfizmust és a diverzitást. A gének a duplikációk és mutációk révén létrehozták az I-es és II-es osztályú molekulákat kódoló MHC-lókusztokat, antigéneket, azok alegységeit és variációit. Ezek képezték az élőlények egyedi sajátosságait, és ennek eredményeként alakultak ki az emberi caucasoid, mongoloid, orientális, negroid és australianoid populációk. Az emberi faj kialakulása, az egyes földrészekre való elterjedése felvetette azt a kérdést, hogy a környezet „idegen antigén” változásait (új patogén flóra megjelenését vagy antigénmódosulását) milyen gyorsan tudják követni az egyes populációk, mennyire tudnak alkalmazkodni azokhoz. Ma már tudjuk, hogy az egyes népcsoportok HLA-fenotípusos jellegzetességei a geográfiai életterükre jellemző patogén flóra elleni védekezés biztosítása érdekében alakultak ki. Több példával is illusztrálható, hogy mi a molekuláris alapja az egyes MHC-allélek és a betegség kapcsosságának, vagy a kórokozókval szembeni

ellenálló képességnek, illetve fogékonyságnak. Az új idegen kórokozók felismerése és az ellenük kialakult immunitás a mutált egyedek negatív szelekciója révén jöhetett létre. Ez egyben a védekezni nem tudó populáció kihalását is jelentette. Az emberiség fejlődésében talán az egyik legjellemzőbb példa az EBV-vel szembeni általános ellenálló képesség, mely a vírussal szembeni immunreaktivitás génjére szelektált populáció továbbélését tette lehetővé. Ismeretek a maláriára való fogékonyságot és ellenálló képességét meghatározó és egyes populációkhoz kötött MHC-allélek, melyek felelősek a betegség geográfiai elterjedtségéért. Az sem véletlen, hogy a sclerosis multiplex autoimmun betegség miért gyakoribb az északi féltekén a Földközi-tenger területén élő populációkhoz viszonyítva, és miért nem fordul elő ez a betegség a cigányoknál. Az egyes fertőző betegségek lefolyását is allélekhez kötött genetikai tényezők befolyásolják. Meggyőző genetikai példakkal illusztrálható a mycobacterium által okozott lepra, vagy akár a HIV-fertőzés előidézte AIDS-betegség rosszindulatú, súlyos vagy enyhe lefolyású formája. Mindezek, és sok más fertőzéssel szembeni genetikai tényező ismerete felveti a kérdést, hogy mennyiben értékesíthetők ezek az ismeretek a betegségek megelőzésében vagy lefolyásának enyhítésében. Ennek a kérdésnek a megválaszolása elsősorban a védőoltások területén folyó transzlációs kutatásoktól várható.

Kardiovaszkuláris betegségek és a környezeti toxikus hatások – különös tekintettel a hyperlipoproteinaemiákra

Karádi István

Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A kardiovaszkuláris betegségek döntő többsége a napjainkban is a népbetegségnek tekinthető atherosclerosis talaján alakul ki. Bár az elmúlt évtizedek robbanásszerű fejlődést eredményeztek e betegségcsoport prevenciójában és terápiájában, a civilizált országokban a halálokok még több mint 50%-a kardiovaszkuláris eredetűnek tekinthető. Az érlemezés egyik major rizikófaktora a lipoproteinek összetételének kóros változása. A hyperlipoproteinaemiák 60-90%-ban genetikai okok miatt alakulnak ki a patomechanizmustól függően gyermekkorban, fiatal felnőttkorban, vagy középkorú egyéneken. A környezeti hatásokban döntő szerepet játszik az életmód, elsősorban a táplálkozás és a testmozgás. Egyértelműen bizonyított a neutrális zsírszint és koleszterinben gazdag étrend kóros szerepe, különösen abban az esetben, ha a mozgásszegény életmód és a kalóriadús étkezés következtében létrejövő elhízáshoz csatlakozik. Az élvezeti cikkek toxikus hatásai a lipoproteinek kóros változásain is megfigyelhetők.

Már egy cigaretta elszívása is átmeneti koleszterinszint-emelkedést válthat ki. A láncdohányzás a koleszterin és LDL-koleszterin szintjének emelése mellett a nikotin és CO, illetve egyéb füstanyagok okozta endothelkárosodás az atherosclerosis megindításában, illetve a kialakult elváltozások progressziójában döntő szerepet játszik. A dohányzás során a szervezetbe nagy mennyiségben jutó monoaminok enzimatisz átalakulása ugyancsak az endothelium károsodását kiváltó, agresszív vegyületek koncentrációjának jelentős növekedéséhez vezet. Az alkohol okozta élettani és kórélettani hatások Janus-arcúnak tekinthetők. Egészséges, felnőtt emberek rendszeres, kis-mennyiségű alkoholfogyasztása – amennyiben nincs genetikailag determinált dyslipoproteinaemiájuk – bizonyos fokú védelmet jelent az érlemezés ellen. A genetikailag determinált dyslipoproteinaemiák egy részében azonban – elsősorban a VLDL (very low density lipoprotein) szintézisének fokozódása, illetve a lebontás gátlása útján – a rendszeres, illetve nagyobb mennyiségű alkoholfogyasztás atherogen lipoprotein konstellációhoz vezet. Az élvezeti cikkek közül a kávéfogyasztás viszonylag kevés toxikus hatással jár. Epidemiológiai vizsgálatok alapján naponta 4 csésze eszpresszókávé fogyasztása válthat ki mérsékelt szérumszint-emelkedést.

Természetes immunitás

Bertók Lóránd

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

A természetes immunitás/ellenálló képesség (TEK) megőrzése a megelőzés/prevenció alapja. Van nem immunológiai jellegű, elsősorban az anyagcserehez kötött védelem (fizikai: bőr stb., illetve fiziko-kémiai: nyál, epe stb.), és van úgynevezett immunológiai védelem. Ez utóbbi két részből áll: veleszületettből és szerzettből. A veleszületett immunitás (innate immunity) azonban kétféle. Van fajhoz kötött, mely törzsfejlődésileg meghatározott, és van természetes immunitás, ami a szervezet napi állapotától (hideg, meleg, táplálkozás, stressz stb.) függ. A TEK elégtelen volta a szerzett immunitás kialakulását is gátolja. Így egy leromlott szervezet nem képes az egyébként jó oltóanyagokra sem megfelelően, a fajlagos védelem kialakításával válaszolni. A TEK szinten tartása vagy fokozása tehát a fertőzések elleni védelem alapja. A TEK-et lehet fokozni ún. „immunomodulánsokkal”. Ezek közül legígéretesebb a bakteriális endotoxinból (lipopoliszacharid) ionizáló sugárzással előállított ún. „sugárdetoxikált endotoxin”, a „Tolerin”, mely a tervezett beavatkozás előtt adva alkalmas a műtéti sokk/fertőzések kivédésére. A Tolerin aktiválja az

egész nyirokrendszert, így kitűnő immunadjuváns is, mely lehetővé teszi jobb oltóanyagok előállítását. Az epesavaknak, mint a koleszterin-anyagszere végtermékeinek a szervezet védekező rendszerében (ún. fiziko-kémiai védelem) való felismerése (endotoxindetoxikálás a bélben) lehetővé teszi többféle kórkép megelőzését, illetve sikeres kezelését (pl. a pikkelysömör).

A fizikai terhelés – sport – hatása az immunrendszerre

Pucskó József

Országos Sportegészségügyi Intézet, Budapest

A rendszeres fizikai tevékenység, illetve a versenysport és az immunrendszer kapcsolatát mind a teljesítmény-élettan, mind az immunológia évek óta tanulmányozza. A fizikai vagy versenyterhelés különböző formái a humorális és a celluláris immunrendszert egyaránt érintik. Szubmaximális terhelés hatására értékelhető változás jön létre a szérumszintjében. Hosszú távú fizikai terhelés mintegy 10-28%-kal csökkenti az IgA és az IgM globulinok mennyiségét. Az immunrendszer szolubilizáló faktorai, pl. a plazma interleukin-1 mennyiségének emelkedése az aktivált makrofágokra és T-sejtekre hatva emeli a természetes ölkéteket (NK) számát és aktivitását. Az NK-sejtek jelentős szerepet töltenek be a bakteriális és vírusinfekciók közöttösítésében. A fizikai terhelés intenzitása az interleukinok közreműködésével (IL-2) fokozza az NK-sejtek aktivitását. A fehérvérsejtszám változása az edzettség, illetve a terhelés intenzitásától függ. Hosszan tartó edzéseknél vagy versenykörülmények között a fehérvérsejtszám emelkedhet, ugyanakkor, ha a terhelés edzett állapotban történik, a leukocitózis foka az edzetlenekhez viszonyítva kisebb mértékű. Több szerző beszámolt a fehérvérsejtek számának átmeneti emelkedéséről, amelynek okát számtalan tényező befolyásolhatja, pl. hemokoncentráció, fokozott katekolaminszékreció, a fehérvérsejtek mobilizációja a raktárból, emelkedett glükokortikoidszint stb. Valamennyi sportolónál vagy rendszeres fizikai aktivitást folytató egyéneknél rövidebb-hosszabb időszakokra felléphet a túlterhelhetőség lehetősége, amelyet túledzesszindrómának nevezünk. A szindróma alapvető oka a túlzott mértékű terhelés, majd a terhelést követő fáradékonyság és a teljesítmény egyidejű romlása. A számtalan szubjektív és objektív tünet mellett az immunrendszer különösen érzékeny, gyakoriak a fertőzések, főleg vírusok (influenza, herpesz, mononucleosis stb.), bakteriális fertőzések, bőrsérülések, duzzadt nyirokcsomók. A fehérvérsejtszám, különösen a limfociták számának és arányának változásai, továbbá a nyál IgA, IgM és az NK-sejtek koncentrációjának csökkenése jellemző. Az immunológiai elváltozások mellett gyomor-bél rendszeri, anyag-

csere, szív- és érrendszeri, váz- és izomrendszeri, endokrin, idegrendszeri és pszichés elváltozások jelentkeznek. Mindezek figyelmeztetnek, hogy a rendszeres fizikai aktivitást vagy az edzéssterhelést a túlterhelés elkerülése miatt egyénre szabottan kell meghatározni, hogy a túledzésszindróma kialakulását elkerüljük.

A környezeti ártalmak immuntoxikus hatásai

Tompa Anna

Semmelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet, Budapest

A természetes szelekció az állatvilágban megmaradt, aminek eredményeként az érzékeny fajok sorra tűnnek el a környezetszennyezés hatására, vagy a tápláléklánc megváltozása miatt. Az ember fejlődésének egy igen lényeges momentuma az, hogy fokozatosan függetlenítette magát a környezet ártó hatásaitól. A ruházattal és az épített környezettel megoldotta a hideg elleni védelmet. A vadászattal leküzdötte a nálánál nagyobb ragadozókat, az antibiotikumokkal és a vakcinákkal legyőzte a fertőző betegségeket. A modern ember élettartamának ma már csak a krónikus nem fertőző betegségek szabnak gátat, amelyek elleni küzdelemben egyelőre az ember vesztésre áll. Lényegében nem tudja befolyásolni az autoimmun vagy allergiás folyamatokat, tehetetlen az öregedéssel szemben, és a korai halálozás megakadályozásán túl a daganatok kialakulásának megakadályozása vagy meggyógyítása is várat magára. Egyelőre ezt a túlnépesedett bolygót főleg idős, beteg emberek uralják. A fiatalok is egyre több betegséget hordoznak, ilyenek a genetikai ártalmak, az elhízás, az immunológiai kórképek, az idegrendszer degeneratív és autoimmun betegségei, amelyeket nem tudunk meggyógyítani. Az elváltozások mögött többnyire az immunszabályozás meghibásodása áll, ami felelős azért, hogy a betolakodó idegen fehérjéket, vagy egyéb antigéneket távol tartsa a szervezettől. A dohányzás, a kábítószeres, az ipari mérgek vagy a fokozott stressz egyaránt károsítja az immunrendszer aktivitását. Sokszor allergiát provokálnak, máskor az autoimmun folyamatok kerülnek előtérbe. A környezetszennyezés és a munkahelyi ártalmak gátolni képesek a baktériumok és a vírusok elleni védekezést is, így a járványok új köntösben jelentkeznek, és újra pusztítóvá válhatnak, mint az influenza, vagy a gyógyszerrezisztens tbc. A védekezés lehetséges módjainak 10 formája ismeretes, ami az immunrendszer fokozott védelmét szolgálja: 1. Kerülni kell az ipari és környezeti ártalmakat. 2. Tilos drogot vagy cigarettát fogyasztani. 3. Kerülni kell a felesleges gyógyszereket, főleg az antibiotikumokat. 4. Alkoholt csak nagyon keveset, főleg borokat fogyasszunk (30-60 g/fő/nap), 2500 ml tiszta víz mellett. 5. Kerülni kell az intenzív élsportot, de a rendszeres testedzés

szükséges. 6. A táplálék legyen kiegyensúlyozott, friss zöldségekben, gyümölcsökben gazdag. 7. Kerüljük a kimerítő fizikai vagy szellemi munkát. 8. Éljük békés, boldog családi életet, legyenek barátaink és szakítsunk időt kirándulásokra. 9. Nevezzünk, szórakozzunk, pihenjünk időnként és szenteljünk időt a művészetek, pl. a zene élvezetének is. 10. Biztosítsuk az ébrenlét és az alvás egyensúlyát, ne vállaljunk éjszakai műszakot. A táplálék összetétele nem csupán azért fontos, hogy az esszenciális aminosavakat, zsírsavakat, vitaminokat bevigyük a szervezetbe, hanem hogy a káros anyagok bevitelét elkerüljük. Az ivóvízzel szelént, fluort, jódot, kadmiumot, arzént, nitrit- és nitráttartalmú vegyületeket lehet bevenni észrevétlenül, ami gátolja az immunrendszer ellenanyag-termelését és antigénfelismerő képességét. A nehézfémek a gyermekek vakcinációjának eredményességét is fékezhetik, így az oltások ellenére védtelenek maradhatnak az adott betegséggel szemben. A nehézfémek képesek gátolni a Th1-Th2 limfociták közötti kommunikációt, ami az arányok eltolódásához vezethet. Sok esetben az influenza elleni oltás hatékonysága azért csökken, mert az oltott egyén jelentős környezeti nehézfém-expozíciónak van kitéve, pl. dohányzik. Ugyanezek a környezetszennyező anyagok asztmát, ekcémát és toxicodermát is képesek kialakítani, ami a citokinek, a tumornekrózis-faktor és számos interleukin elhúzódó termelésének eredménye lehet. Mindezek a szervezeten belül krónikus gyulladást, magas szabadgyökszintet és degeneratív szöveti elváltozásokat okoznak. Ilyen módon lehet ezeket a betegségeket közös kóreredetre, az immunrendszer meghibásodására visszavezetni.

A környezeti toxikus hatások mérése immunológiai paraméterek segítségével

Biró Anna

Országos Kémiai Biztonsági Intézet, Budapest

Humán géntoxikológiai és immuntoxikológiai vizsgálataink során azt feltételeztük, hogy a vegyi expozíciók a limfocitákon okozott strukturális változások (kromoszómatorések, mutációk) mellett nem hagyják érintetlenül a funkciót sem, ezért 2000-ben bevezettük a kromoszóma- és génmutációs tesztek mellé az immuntoxikológiai vizsgálatokat is, amelyek elsősorban az immunkompetens sejtek fenotipikus változásait vették célba. Ezen túl, a különböző sejtípusok kvantitatív elemzése mellett a szervezet elsődleges védvonalát képező neutrofil granulociták „oxidatív burst” jelenségét is elkezdtük vizsgálni. Mind a fenotípus-változások, mind a neutrofil granulociták „ölképessége” jól jellemzik az immunrendszer védekezőképességét. E paraméterek környezeti (munkahelyi) eredetű expozíciók következtében

bekövetkezett változásai befolyásolják az immunrendszer működését, és ezen keresztül mind a fertőző betegségek iránti fogékonyságot, mind a krónikus nem fertőző megbetegedések kialakulásának kockázatát. Négy, különböző munkahelyi ártalomnak kitett csoport – benzollal exponált kőolajipari munkások (88 fő), aszfaltipari munkások (60 fő) illetve citosztatikummal (306 fő) vagy altatógázzal exponált (131 fő) kórházi dolgozók – immunológiai monitorozását ismertetjük. Az adatokat korban, nemben egyeztetett, nem exponált kontrollcsoportokhoz viszonyítottuk. A vizsgálatok a Helsinki deklarációban foglaltaknak megfelelően történtek, a résztvevőket tájékoztattuk a vizsgálatok menetéről, és abban önként vettek részt. Immuntoxikológiai vizsgálatainkat perifériás fehérvérsejteken végeztük: a limfocita-alpopulációkat fluoreszcens festékekkel jelölt, sejtfel-színi antigének ellen termelt monoklonális ellenanyagokkal határoztuk meg. A sejtek aktiváltsági állapotát CD25 (interleukin-2-receptor) és CD71 (transzferrinreceptor) aktivációs markerek segítségével mértük fel. A leukociták oxigénfüggő ölképességét az aktiváció során termelődő reaktív oxigénintermedierek mennyiségének mérésével jellemeztük. Méréseinket áramlási citométeren végeztük. Vizsgálataink elvégzését megelőzte egy részletes, demográfiai adatokat, dohányzási és alkoholfogyasztási szokásokat, gyógyszeres kezeléseket, egészségi állapotot feltáró anamnézis felvétele. Részletesen megismertük a donorok munkakörülményeit, a munkavégzés során általuk használt vegyi anyagokat és azt, hogy milyen munkavédelmi felszerelések állnak rendelkezésükre, illetve azokat milyen mértékben használják. A dolgozók egészségi állapotának felmérését komplex klinikai laboratóriumi vizsgálatok elvégzése is elősegítette. A benzol-exponáltaknál és az aszfaltipari munkásoknál megfigyelhető, hogy mind a T-, mind a B-limfociták aktivációja emelkedett a kontrollcsoportéhoz viszonyítva. A benzol-exponáltak esetében megfigyelhető a B-limfociták arányának emelkedése, az aszfaltipari dolgozók közül a kézi terítőknel pedig az NK-sejtek arányának csökkenése a kontrollhoz képest. A citosztatikumokkal exponáltak körében a B-sejtek aránya nőtt, és az előző csoportokkal ellentétben az aktivált limfociták aránya csökkent a kontrollhoz képest. A citosztatikum-exponáltak esetében egyértelműen igazolható volt a munkakörülmények/munkavédelem összefüggése a sejtek aktivációjával, illetve a kromoszómaaberráció (CA) gyakoriságok csoportátlagának változásával. Azokon a munkahelyeken, ahol a munkakörülmények kifogásolhatóak voltak és az expozíció valószínűsíthető volt, jelentősen emelkedett a CA-érték, és csökkent a T- és B-sejtek aktivációja. Azokon a munkahelyeken viszont, ahol a munkavédelmi előírásokat betartották, a CA-gyakoriság és a sejtek aktivációja is kontrollszintű volt. A dohányzás hatását vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a citosztatikum-exponáltaknál

az aktív dohányzás emelte az aktivált (CD25+) sejtek arányát, ezen felül a limfocita-szubpopulációk aránya is szignifikánsan eltolódott: emelkedett a T-, a helper T- és a B-limfociták százaléka illetve a Th/Tc arány, míg az NK-sejtek százaléka, csökkent a nem dohányzókhoz képest. A benzollal exponáltaknál az aktív dohányosokban a citosztatikum-exponáltakhoz hasonló változásokat tapasztaltunk a limfocita-szubpopulációk arányában. A limfociták aktiváltsága viszont nem változott a benzollal exponált dohányzókban a nem dohányzókhoz képest. A leukociták reaktív oxigénintermedierek termelése nőtt a vizsgált exponált csoportokban. Bizonyos munkahelyi expozíciók (benzol, PAH, altatógázok) immunstimuláns, más anyagok (citosztatikumok) immun-suppresszív hatásúak. A dohányzás, az expozíció mértéke, a személyek kora és neme önmagukban is képesek a limfocitaarányokat és a sejtek aktiváltságot befolyásolni, ezért ezeknek a befolyásoló szerepét az adatok értékelésekor figyelembe kell venni. Eredményeink arra utalnak, hogy a munkahelyi expozíciók „érzékenyítik” a neutrofil granulocitákat, ezáltal a sejtek a stimulusra magasabb ROI-termeléssel válaszolnak. Ez a fokozott ölképesség védelmet jelenthet a kórokozókkal szemben, ugyanakkor fokozott gyulladáshajlamhoz is vezethet. Az alkalmazott immunológiai végpontok (limfociták immunfenotípusa, leukociták ölképessége) mérése alkalmas az immuntoxikus környezeti/munkahelyi expozíciók kimutatására, a kockázatbecslésben hasznosan egészítik ki az OKBI-ban több évtizede működő több végpontos genotoxikológiai monitort.

A humán mikrobióma szerepe a környezethez történő alkalmazkodásban

Cseh Károly

Semmelweis Egyetem, Népegészségügyi Intézet, Budapest

A humán „mikrobióma” a bőr felszínén és a mélyebb rétegeiben, a szájnyálkahártya, conjunctiva, orr/bronchiális, hüvelynyálkahártya felületén, a nyálban és a gastrointestinalis tractusban elhelyezkedő mikroorganizmusok összessége. Az utóbbi időben a betegségek egy-mikroba modellje mellett a mikrobacsoportok funkciójának változása került az érdeklődés középpontjába. 2008-tól az NIH Human Microbiome Projectet (HMP) indított, amelynek célja a mikrobióma szerepének vizsgálata egészséges és kóros állapotban. A mikrobiómasejtek száma tízszerese, gényjeinek száma százszorosa az emberi sejtek és gének számának. A HMP logikus folytatása a Human Genom Projectnek, melynek fő célkitűzései a következők: a humán mikrobióma jellemzése, referenciagenomszekvencia-készlet létrehozása, a mikrobióma

változásainak összefüggése egyes kórállapotokkal, új technikák kidolgozása, számítógépes analízis kialakítása, anyagi, etikai, törvényi és szociális alapok megteremtése. 2012-ben egészséges önkéntes egyének (15 férfi és 18 nő) testtájékáról származó, mintegy 5000 mintát vizsgáltak nagy teljesítményű DNS-szekvenáló berendezésekkel. A mikrobióma genom adatai a baktériumspecifikus 16S rRNS azonosításából származnak. A számítások szerint az emberi ökoszisztémát több mint 10 000-féle mikroba alkotja. A fehérjét kódoló gének száma 360-szorosa az emberi génekének. Az emberi mikrobióma összetétele külső körülményektől, betegségektől, orvosi beavatkozásoktól függően változhat. A humán mikrobióma jelentős védelmet nyújt a patogén mikroorganizmusokkal szemben. A védelem jelentős tényezői a bakteriocinek. André Gratia (1893–1950) fedezte fel 1925-ben az első bakteriumokat pusztító bakteriális toxint (bakteriocint), amelyet colicinnek nevezett el, mert elpusztította az *E. coli* baktériumot. A bakteriocinek proteintoxinok, amelyek gátolják a hasonló vagy rokon bakteriális törzsek növekedését. Általában szűk spektrumú antibiotikumoknak tekinthetők. Strukturálisan, funkcionálisan és ökológiailag azonban különbözőek. A bakteriocineket többféleképpen lehet osztályozni, a termelő törzs, a rezisztencia- vagy az ölümechanizmus alapján. A bél normális mikrobaflórája megakadályozza a patogén baktériumok (*E. coli*, Clostridiumok, Salmonella- és Shigella-fajok) kolonizációját a bélben. Csíramentes egerek a konvencionális fajtársaikhoz képest 40%-kal alacsonyabb testzsír- és 47%-kal alacsonyabb gonadális zsírtartalommal rendelkeznek, mint konvencionális fajtársaik. A distális bél mikrobaflórájának kialakítása ezekben az egerekben két héten belül 60%-kal növelte a test zsírtartalmát, a táplálékfelvétel növekedésének, illetve az energia leadásának változása nélkül. A megfigyelések alapján az a hipotézis merült fel, hogy a bélmikrobióma befolyásolja a bevitt táplálékból kivont energia mennyiségét. A folyamatban alapvetőnek gondolják az éhezés indukálta adipocita faktor (fasting induced adipose factor/angiopoietin like protein 4, FIAF) szerepét, amely gátolja a lipoprotein-lipáz aktivitását, katalizálja a zsírsavak triacil-glicerolból történő felszabadulását. A FIAF zsírszöveti termelődése összefüggésben áll a plazma triglicerid-, szabad zsírsav-, glicerin-, összkoleszterin- és HDL-koleszterin-szintjének emelkedésével. Fokozott termelődése rontja a plazma-triglicerid-clearance-et. A FIAF termelődésének növekedése csökkenti a zsírtárolást és fokozza a zsírmobilizációt. A bélben termelődő FIAF szuppressziója pedig megnöveli a lipoprotein-lipáz aktivitását a zsírs sejtekben és elősegíti a zsírtárolást. A bél mikrobaflórájának szerepe van továbbá az emészthetetlen poliszacharidok fermentációjában, amelyek így

monoszacharid formában felszívódhatnak, valamint a rövid láncú zsírsavak képzésében, amelyek szintén triacil-glicerollá konvertálódnak a májban és deponálódnak a zsírs sejtekben. A genetikailag elhízott, leptindeficiens ob/ob egerek bélmikrobiómája összehasonlítva a sovány alomtársakéval azt mutatta, hogy az ob egerek belében az amúgy emészthetetlen poliszacharidok fermentációja is lezajlik, és az egerek béltartalmában kevesebb kalória van jelen. A kutatók úgy gondolják, hogy a bélmikrobióma különbsége a sovány vagy a kövér jelleggel függ össze, és felvetik, hogy a bélmikrobióma manipulációja hasznos stratégia lehet a kövér emberek energia-egyensúlyának megváltoztatásában. Fogyókúrás program során a kövér emberek bélmikrobiómájának tanulmányozásakor megállapították, hogy a mikrobaflóra intraindividuális stabilitást mutat. Az elhízás során észlelhető krónikus gyulladással egyike kiváltó tényezőjeként felvetődött a bélmikrobióma minőségének szerepe. A hipotézis szerint a magas zsírtartalmú diétával összefüggő metabolikus szindróma kapcsán észlelhető gyulladással egyike tényezője a bél Gram-negatív baktériumaiból származó bakteriális lipopoliszacharid (LPS). A magas zsírtartalmú diéta során elhízó egerekben fokozódik az endotoxinaemia, nő a Gram-negatív/Gram-pozitív baktériumok aránya a bélben és fokozódik az inzulinrezisztencia. Végeredményben feltételezhető, hogy ez a kismértékű, de tartós kalóriatöbblet hosszú távon hozzájárul a súlygyarapodáshoz.

A primer prevenció jelentősége az alacsony hazai HIV-fertőzések kontrolljában

Nagy Károly

Semmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, AIDS és Humán Retrovírus Laboratórium, Budapest

A HIV/AIDS-járvány az 1980-as évek közepén érte el Magyarországot. 1985-ben mutattuk ki az első hazai HIV-fertőzéseket, majd a vírus izolálására is sor került. Létrehoztuk az első hazai HIV/AIDS-laboratóriumot. 1985-ben az AIDS-szel kapcsolatos felkészülési tervet a 10/1985. miniszteri utasítás tartalmazta az AIDS bejelentésének kötelezővé tételéről, a járványügyi vizsgálatokról, a betegeknek a Fővárosi László Kórházba való kötelező beutalásáról. Kiépült a HIV-fertőzés szűrésére szolgáló laboratóriumi hálózat. Az Országos Bőr-Nemikórtani Intézet irányításával megszervezésre került a HIV-fertőzettek gondozási rendszere is. Az 5/1988 SzEM rendelet lehetővé tette a HIV-fertőzettek szexuális partnereinek, a nemi betegeknek, az intravénás kábítószer-élvezőknek, a büntetés-végrehajtó intézetek lakóinak és a rendőri eljárás alatt álló prostituáltaknak a kö-

telező szűrővizsgálatát, és ezeket kiterjesztette a véradókon túl a szerv-, szövet-, sejt- és spermadonorokra is. A HIV primer prevenciója során bevezetésre került a fertőzötteknek nyújtott felvilágosító tanácsadás, a partnerkutatás, az ún. prae/post exposure profilaxis, az epidemiológiai verifikáció, telefonos tanácsadás, a HIV-fertőzötteket segítő társadalmi szervezetek jöttek létre. A médiában felvilágosító filmek, hirdetések foglalkoztak a HIV-fertőzés megelőzésével, a helyes magatartási formák bemutatásával. Kortárs HIV-felvilágosító kampányok indultak az ifjúság informálására. Az orvosok és egészségügyi személyzet számára kiscsoportos AIDS felvilágosító tanfolyamokat tartottunk. Mindez hozzájárult ahhoz, hogy a tudományos kutatási eredményekre és laboratóriumi vizsgálatokra támaszkodva Magyarországon jelenleg kivételesen kedvező a HIV/AIDS járványügyi helyzet. Az utóbbi idők fejleményei azonban figyelmeztetnek, hogy további erőfeszítésekre van szükség: 2005-ben megszüntették az eddigi munkát koordináló Országos Bőr-Nemikórtani Intézetet, az utóbbi 5 évben megduplázódott az új HIV-fertőzések száma, és kumulatív indexük elérte a 2334-et. Kimutatásra kerültek többszörösen gyógyszerrezisztens HIV-mutánsok, a szabad utazással megtörtént az afrikai rekombináns HIV-törzsek magyarországi penetrációja. Egyidejűleg a HIV-prevenció, tanácsadás, felvilágosító kampányok intenzitása lényegesen csökkent. Az ifjúság HIV-ről szerzett információi hiányosak, pedig közöttük emelkedik leginkább a HIV-fertőzés. A nemzeti AIDS-programoknak el kell érniük, hogy könnyen elérhető, megbízható, gyors teszteredmények álljanak rendelkezésre.

Háromdimenziós szövetkultúrák alkalmazása az alternatív toxikológiában

Forgács Zsolt, Szívósné Rác Mária

Országos Kémiai Biztonsági Intézet, Budapest

A háromdimenziós (3D) szövetkultúrák megjelenése szó szerint új dimenziót nyitott meg az alternatív toxikológia területén. A szervspecifikus, felhasználásra kész szövetek előállítására mára egy igen gyorsan növekvő iparágga nőtte ki magát. Az első, kereskedelmi forgalomban hozzáférhető háromdimenziós szövetkultúra – egy rekonstruált humán epidermiszmodell – 1990-ben jelent meg a piacon. A fejlődés azóta is töretlenül zajlik, és különféle szervek *in vitro* modelljei váltak elérhetővé, akár betegségspecifikus formában is. Pszoriázisos bőrmodell vagy akár COPD-s, asztmás donor sejteiből felépített tüdőszövet is beszerezhető. Bőrkorrózió, bőr- és szemirritáció, fototoxicitás, UV-védelem, sugárkárosodás, sebgyógyulás, transzdermális gyógyszerfelszívódás, inhalációs toxicitás, bizonyos rákos folyamatok,

bőrpigmentációt befolyásoló anyagok – mind-mind tanulmányozhatók a megfelelő 3D szöveti rendszeren. Humán eredetű modellek, a gyártók által garantált reprodukálhatósággal és megbízhatósággal, az *in vivo* állatkísérleteknél lényegesen olcsóbb áron – talán ezek a legmeggyőzőbb érvek ezeknek a 3D rendszereknek a használata mellett. Bár kutatási célokra is kiválóan alkalmasak, egyes 3D szövetkultúrák elsődleges felhasználási területét a hatósági célú vizsgálatok jelentik. Ide tartoznak a rekonstruált humán epidermiszen végzett bőrirritációs vizsgálatok is. Ezekkel a (nemzetközileg validált) tesztekkel az OECD TG439 ajánlásban, illetve az 440/2008/EK rendelet mellékletének B.46. fejezetében előírt *in vitro* bőrirritációs vizsgálatok elvégezhetőek. Ennek a kozmetikai késztermékek és alapanyagok hatósági vizsgálatánál van különösen nagy jelentősége, mivel a nyulakon végzett ilyen célú *in vivo* vizsgálatokat (Draize-teszt) Európában már betiltották. Intézetünk Izotóp Csoportjában a 2012. év folyamán sikeresen, GLP szinten beállítottuk az amerikai MatTek Corp. EpiDerm *in vitro* bőrirritációs tesztjét, és már külső szponzor által megrendelt vizsgálatot is teljesítettünk. Röviden összefoglaljuk a teszt beállításával kapcsolatos tapasztalatainkat, majd felvázoljuk a vizsgálatok körének bővítési lehetőségeit is.

Alacsony arzéntartalmú tápközegen tenyésztett CHO-sejtek cito- és genotoxicitási vizsgálata

Kocsis Zsuzsanna, Tarnóczai Tímea, Jakubescu Ivett, Marcsek Zoltán, Major Jenő

Országos Kémiai Biztonsági Intézet, Molekuláris és Sejtbiológiai Osztály, Budapest

Vizsgálatunk során CHO-sejteket tenyésztettünk tartósan alacsony arzéntartalmú tápközegen. 79 napig folyamatosan alacsony arzéntartalmú (10-50 és 100 µg/l) tápfolyadékon tenyésztettük a sejteket. Időközönként sejtmintákat vettünk citotoxicitási és antioxidáns vizsgálatokra, valamint a genotoxikus hatásváltozást mikronukleusz- és kromoszómaaberrációs teszttel értékeltük. Az 1., 2., 6., 11., 17., 30., 44., 51., 66. és 79. tenyésztési napokon, összesen 10 ponton vettünk mintát a tenyészetekből. A sejttoxicitást MTT-assay-vel értékeltük. A CHO-sejtek 11 napos folyamatos 10 µg/l-es arzén kezelésére nem befolyásolta a sejtek életképességét. A 17 napos folyamatos kezelésnél azonban 60 százalékos életképesség-csökkenést tapasztaltunk, majd tovább folytatva a kezelést a sejtek életképessége visszatért a kontrollszintre, és az életképesség drasztikus csökkenése a 44. napos kultúrájánál megismétlődött. Az életképesség-változás tekintetében az 50 µg/l-es arzén kezelés az előzővel megegyező tendenciát mutatott. Míg a 2, 6 és 17 napos 100 µg/l-es arzénkezelés egy enyhe proliferációemelkedést,

addig a 44 napos 100 µg/ml-es arzénos kezelés 60 százalékos életképesség-csökkenést eredményezett. A tenyésztéssel egybekötött kezelést tovább folytatva a sejtek életképessége visszatért a kontrollállapothoz, és később ezt az értéket valamivel meg is haladta. Ha párhuzamosan értékeljük az arzénrel kezelt CHO-sejtkultúrák antioxidánskapacitás-értékeit, azt tapasztaljuk, hogy mindhárom arzénkoncentrációnál (10-50 és 100 µg/l) a kezelés során folyamatosan csökkent, majd a 11. napnál közel 40 százalékra visszaesett, majd tovább folytatva a kezelést a 17. napos és a 30. napos kultúrák antioxidánskapacitás-értékei visszatértek a magasabb kontrollértékre. Összefoglalva az életképesség alakulását, a CHO-sejteknél egy változó életképesség-emelkedést, majd -csökkenést tapasztaltunk. Az alacsony koncentrációjú arzénrel folyamatosan kezelt CHO-sejtkultúrákra tehát folyamatos változás jellemző, mind életképesség, mind antioxidáns kapacitás tekintetében. Vizsgálatainkból az is kiténik, hogy a sejtek antioxidánskapacitás-csökkenése nem a sejtoxicitás következménye. A tartósan arzénos közegen tartott CHO-sejtek intermittáló tulajdonsága arra enged következtetni, hogy a CHO-sejt különböző, fémrezisztenciára jellemző lehetséges mechanizmusokat működtethet, ami történhet a sejten belül, a detoxifikáló fehérjék indukciója által, szerves savak termelésével, vagy az ATP-ázok általi kipumpálásával. Így lehetséges a többféle mechanizmus együtthatása is.

A Williams Életkészség Program bemutatása

Susánszky Éva

Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet,
Selye János Magatartástudományi Társaság, Budapest

A Selye János Magatartástudományi Társaság 2004-ben végezte el a Williams Életkészség Program adaptálását Magyarországon. A Williams Életkészség Programot a Duke Egyetem (Durham, NC, USA) vezető szakemberei, dr. Virginia Williams és dr. Redford Williams dolgozták ki, több évtizedes csoportterápiás tapasztalataik és a stressz kutatás legfrissebb eredményeinek felhasználásával. Az USA-ban több mint 15 éve alkalmazzák sikerrel a Williams Életkészség Programot. Tudományos vizsgálatok igazolják, hogy a program segítségével enyhíthetők, illetve megelőzhetők a túlzott stresszel összefüggő kellemetlen testi és lelki tünetek. A komplex program tematikája strukturált. A készségek elsajátítását pszichoterápiában használt technikák teszik hatékonnyá. Tudományos vizsgálatok igazolták, hogy a magas stresszszintű résztvevők körében a Williams Életkészségek tréning után tapasztalt stresszszintcsökkenés, valamint a tüneti pontszámok csökkenése hosszú távon fennmaradt. Az étellel való elégedettség és a jóllétérzés a ki-

indulási értékeknél magasabb maradt, de a tréning utáni értékekhez képest csökkenést mutatott. A fentiekhez hasonló eredmények voltak kimutathatóak a munkahelyi stressz tekintetében is a résztvevők esetében. Az életkészségek tréning a stresszkezelési technikák mellett kiterjed a kapcsolatépítő technikákra is. Ily módon hatásos eszköze lehet annak, hogy a családi kapcsolatainkat ne konfliktusforrásként, hanem erőt adó kötődésekként, támogatásként tudjuk megélni, akarjunk és képesek is legyünk kapcsolatainkat megőrizni, javítani – mind párkapcsolati, mind szülő-gyerek relációban. További segítséget jelenthet abban is, hogy a munkahelyi konfliktusainkat kezelni tudjuk, ne vigyük haza, ne terheljük velük a szükségesnél jobban családi életünket.

Fűszerek (kávé, kakaó, konyhasó) szerepe a táplálkozásban (Mit is tartalmaz a konyhasó?)

Héthelyi B. Éva

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognózia Intézet,
Budapest

Az élelmiszeriparban, a konyhai ízek kialakításában, az egészséges étrend alkalmazása során fontos szerepük van a fűszer- és aromaanyagoknak. Részben az íz- és aromaanyagok segítségével befolyásolják az élvezhetőséget, részben hatnak a gyomor-bél rendszerre, elősegítve az emésztés folyamatát. Ismert, hogy ételleink ízének és a szervezet nátriumszükségletének kialakításában a konyhasónak van fontos szerepe. Számos gyógy-, fűszer- és aromanövény illóolaját analizáltuk gázkromatográfiás-tömegspektrometriás (GC/MS) módszerrel. Vizsgálatainkat 2009-től az SPME-GC/MS módszer alkalmazásával kiterjesztettük a herbák, drogok, porok és vizes oldatok illóanyag-tartalmának meghatározására. Ennek során alkalmaztuk az oldatok kisózását 10%-os NaCl-tartalommal. Így került sor 2010-ben az élvezeti cikkek közül néhány kávé és kakaópor aroma- és illóanyag-, valamint koffeintartalmának meghatározására, és azonosítottuk a konyhasó veszélyes anyagát: a dibutilftalát származékait. Tanulmányoztuk a gyógyászatban alkalmazott élettani sóoldatok tisztaságát. Ismert, hogy a kávécserje, a *Coffea arabica* magjából előállított kávé az egyik legnépszerűbb élénkítő ital, melyet világszerte fogyasztanak, és fő hatóanyaga a koffein. Ezt az alkaloidot a kávé kivül tartalmazza a tea, a kakaó és a kóladió is. A koffein fokozza a szív működést, gyorsítja az anyagcserét és a légzést, növeli a vérnyomást és a vérkeringés sebességét, tágítja az agyi ereket, szűkíti a bélben lévő ereket és vizelethajtó. Az álmodást megszünteti, stimulálja az agykérget, gyorsítja a kognitív képességet, javítja a szellemi funkciókat, enyhíti

a fáradtság tüneteit és fokozza munkaképességet. A kakaó (*Theobroma cacao*) fogyasztása azonos hatású. A kávé, kakaó és a csokoládé koffeintartalma növeli az endorfin enzim mennyiségét, emeli a szervezet szerotonin szintjét, növelve az „örömrzetet”, a megelégedettséget. Jelen közleményünkben a kávéporok és főzetük, illetve a kakaóporok és vizes kivonatok íz-, aromaanyag- és koffeintartalma SPME-GC/MS módszerrel történt vizsgálatának eredményét ismertetjük. A vizsgálatokhoz különböző, a háztartásunkban használt, minőségi kávéporok drogját használtuk fel, pl. a Bontadi 1780 Italy, Jacobs Merido Aroma, Jacobs Krönung, Lavazzo Oro és Tchibo Nescafe mintát. A kakaók közül meghatároztuk a holland eredetű vörös-barna kakaó, a Bendsdorf-féle belga és a Krolewskie COCOA Royal dark, lengyel eredetű kakaópor koffein- és illóanyag-tartalmát. A borok, rózsavizek és az ásványvizek 10% NaCl-ot tartalmazó oldataiból dibutilftalátot és származékait mutattuk ki, és meglepődve állapítottuk meg, hogy azt a konyhasó tartalmazza, eredettől függően eltérő mennyiségben. Az analitikai vizsgálatokat AGILENT6890GC/AGILENT5973MS tömegspektrométer készüléken végeztük. A kávéban mért metil-pirazin, furfural, furfural-alkohol, acetil-pirazin, dimetil-pirazin, 3-piridinol, etilquajol komponens nem fordul elő a kakaóporban. A kakaó pedig butándiol, izovalerinsav, γ -butirolakton, benzaldehid, metil-etil-pirazin, benzénacetaldehid, fenil-etil-alkohol, fenil-etil-acetát és furfural-metil-amin komponenseivel különbözik a kávétól. A kávé- és kakaóporok eltérő arányban, de minden esetben tartalmazzák a dimetil-pirazin (C₆ H₈ N₂), furfural-alkoholacetát (C₇ H₈ O₃), 2-metoxi-4-vinilfenol (C₉ H₁₀ O₃), furfural-metil-amin (C₁₀ H₉ N O₂), és koffein (C₈ H₉ N₄ O₂) komponenseket. Fontosnak ítéltük meghatározni a koffein mennyiségét is, mivel az íz- és aromaanyagokon kívül a koffeinalkaloidnak fontos szerepe van az élettani hatásokban. A Jacobs kávé főzete 24,4%, a Lavazzo Oro kávé drogja 62,1%, míg főzete 67,6%, a Tchibo Nescafe vizes oldata 89% koffeint tartalmaz az illóanyag-tartalom belül. A holland kakaópor 11,2%, vizes oldata 13,9%, a lengyel Krolewskie kakaópor 18,5%, vizes oldata 10,1% koffeint tartalmaz. Méréseinkkel igazoltuk a kávé- és kakaóporok aromaanyag-komponenseit, és a koffeinalkaloida jelenlétét. Az étkezésnél használt konyhasó mindegyike tartalmazza a rákkeltő és teratogén hatású dibutilftalát-származék molekuláját, melyet a nejlonzacskóban tárolt és forgalmazott só vesz fel a gyártás során lágyítószerként alkalmazott ftalátokból. Vizsgáltuk a természetben alkalmazott élettani sóoldatot tartalmazó injekciós ampullák oldatát, az infúziók során felhasznált tasakok maradékát, a fülészetben alkalmazott Audi sóoldatát, de azokban nem mutattunk ki mérhető mennyiségben dibutilftalátot.

POSZTEREK

Citosztatikumokkal exponált egészségügyi és gyógyszeripari dolgozók genotoxikológiai és apoptózisvizsgálatai

Magyar Éva Judit¹, Jakab Máttyás¹, Major Jenő¹, Biró Anna¹, Tompa Anna²

¹Országos Kémiai Biztonsági Intézet, Citogenetikai és Immunológiai Osztály,

²Semmelweis Egyetem, Népegészségügyi Intézet, Budapest

Közleményünkben 138 citosztatikumokkal exponált egészségügyi dolgozó (nővérek, orvosok), 36 citosztatikumokat gyártó gyógyszeripari dolgozó, valamint 57 ipari kontroll-dolgozó genotoxikológiai és apoptózisvizsgálatairól számolunk be. Vizsgálataink végpontjai az UV-indukált DNS-repair (UDS), kromoszómaaberrációk (CA) és testvérkromatid-kicserélődések gyakoriságai (SCE), az apoptózis és az S-fázis voltak. A munkavégzésük során citosztatikumokkal exponált egészségügyi dolgozókat két csoportra osztottuk: az első csoportban a dolgozók védőeszközök nélkül, míg a második csoport résztvevői megfelelő védőeszközökkel alkalmazták a citosztatikumokat. A donorok életkörülményeiről, szokásairól és egészségi állapotáról, kémiai vagy fizikai rákkeltőkkel történt expozíciójáról részletes anamnézist vettünk fel, továbbá klinikai laboratóriumi rutinvizsgálatukat is elvégeztettük. Mind a CA-, mind az SCE-vizsgálatok kromoszómáinak preparálását teljes vérmintákból, a standard citogenetikai metodikák alapján végeztük. A mikroszkópos vizsgálatok során az értékelést vakon, a donor kórtörténetétől függetlenül végeztük, CA esetében 100 első mitózt, SCE esetén 25 második metafázist értékeltünk donoronként. A kromoszómaaberrációk kiértékelése során értékeltük a korai centroméra-szétválás gyakoriságát is (PCD premature centromere division, PCD/CSG, centromere separation general, 3-nál több kromoszómára kiterjedő PCD). Az apoptotikus sejtfraakciót és a sejtciklus sejtproliferációra jellemző S-fázisának mértékét áramlási citométeren határoztuk meg, az áramlási citometriás mérésekhez a DNS-t propidium-jodiddal, a bróm-dezoxi-uridinnal (BrdU) jelölt újonnan szintetizált DNS-t fluoreszcein-izotiocianát- (FITC) jelölt monoklonális anti-BrdU-val festettük meg. Az eredményeket csoportszinten értékeltük. Az UDS mértékét UV-besugárzást követően, a radioaktív ³H-timidin beépülésének folyadékszintillációs analízátorral végzett mérésével határoztuk meg. A CA a védőeszköz nélkül dolgozó egészségügyi dolgozók és a gyógyszergyártók csoportjaiban szignifikánsan emelkedett volt a kontrollokhoz képest. Hasonlóképpen, az apoptózis is szignifikáns emelkedést mutatott a citosz-

tatikumexponált, védőeszközök nélkül dolgozó egészségügyi dolgozók és a gyógyszergyártók csoportjában a kontrollokhoz képest, míg az UDS ugyanezekben a csoportokban szignifikáns csökkenést mutatott. Az S-fázis a citosztatikumexponált egészségügyi dolgozók mindkét csoportjában szignifikánsan csökkent volt, míg gyógyszeripari dolgozók körében szignifikánsan emelkedett. A PCD/CSG-gyakoróságok is szignifikánsan emelkedtek voltak a citosztatikumexponált gyógyszeripari dolgozók esetén. Az SCE emelkedett, de ez az emelkedés csak a védőeszköz nélküli citosztatikumexponált egészségügyi dolgozóknál volt szignifikáns. A védőeszközök használata nélkül dolgozó kórházi dolgozók és a gyógyszeripari dolgozók csoportjaiban a CA emelkedett, mely egyértelműen a genotoxikus stressz meglétére utal. Az emelkedett CA-gyakoróságok elsősorban a DNS egyszálú töréseit reprezentáló kromatid típusú (CHT) törések voltak, míg a védőeszköz nélküli dolgozó kórházi dolgozók esetén a CHT mellett a kromoszóma típusú (CHS) aberrációk gyakorósága is emelkedett volt, ami a sejtekben még a sejtciklusba lépés előtt létrejövő kétszálú DNS-töréseket reprezentálja. A DNS-repair enzimszerek kimerülése mellett a DNS-repair folyamatainak károsodásai is magyarázhatják az általunk vizsgált exponált személyek csoportjaiban észlelt UDS-csökkenést. A CA emelkedésével és az UDS csökkenésével párhuzamosan az apoptózis indukálódott. Ezek az adatok is az expozícióval összefüggő UV-indukált excitációs repair csökkenésének, valamint a sérült DNS-repair és az apoptózis indukációjának kapcsolatára utalnak. A PCD-gyakoróság is emelkedett volt a citosztatikumgyártóknál, amely – mint a megzavart sejtciklus egyik jele – szerepet játszhat az aneuploidiák patomechanizmusában, és nagy valószínűséggel kapcsolatban lehet a karcinogenezis folyamatával is. Összefoglalásul megállapíthatjuk, hogy az említett végpontok (CA, SCE, PCD) – az UV-indukált DNS-repair-kapacitás mérésével, továbbá az apoptóziskapacitás mérésével kiegészítve – jól alkalmazhatóak a genotoxikológiai monitorozásban és pontosabbá teszik karcinogénexponált humán populációkban a rákrizikó becslését.

Enzimspecifikus alkalikus comet-assay

Megyesi János¹, Biró Anna¹, Major Jenő¹, Tompa Anna²

¹Országos Kémiai Biztonsági Intézet, Citogenetikai és Immunológiai Osztály,

²Semmelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet, Budapest

A comet-assay egysejtes gélelektroforézis, amely a DNS száltöréseinek kimutatására alkalmas gyors és igen érzékeny fluoreszcens mikroszkópos módszer. Alapjait Ostling és Johanson 1984-ben dolgozta ki. A vizsgálat

bármilyen sejtuszpenzió (pl. *ex vivo* sejtek vagy sejtvo-nalak) elvégezhető. A comet-tesztel különböző DNS-károsodások detektálhatóak: egyszálú DNS-törések; kétszálú DNS-törések; oxidatív DNS-károsodások; DNS-repair. A teszt főbb típusai: 1. alkalikus comet-teszt (pH>13) – széles körben alkalmazott protokoll az egyszálú DNS-törések kimutatására. 2. alkalikus comet-teszt (pH 12,1) – enzimspecifikus comet-teszt oxidatív károsodások kimutatására. 3. neutrális comet-teszt (pH 8) – dupla szálú DNS-törések kimutatására (300 mM-os NaOH-kezeléssel egyszálú törések is mérhetőek). Az intézetben genotoxikus vegyületekkel exponált dolgozók sejtjeinek DNS-száltöréseit vizsgáljuk, az alkalikus (pH 12,1) comet-módszer segítségével. A DNS-száltörések mellett az Fpg enzim (formamido-pirimidin-glikoláz) alkalmazásával kimutatjuk az oxidatív DNS-károsodásokat is. Ezzel párhuzamosan repair vizsgálatokat is végzünk, amiből következtetni tudunk a DNS-javító (repair) enzimek aktivitásának mértékére. A kiértékelést fluoreszcens mikroszkóppal (Nikon Eclipse E600) végezzük, számítógépes programmal (Lucia), illetve vizuálisan. Vizuális kiértékelés esetén arbitrális egységeket használunk, az arbitrális egység mértékét a sejtmag mögött megjelenő csóvából állapítjuk meg. Eddigi vizsgálatainkat gyógyszeralapanyag-gyártó (akrilnitril 2011-es, 2012-es), illetve olajipari dolgozók mintáiból végeztük, akiket különböző üzemegységekből válogattak ki (aromásüzem 16 fő, bitumenüzem 8 fő, kokszolóüzem 9 fő). Az adatokat Mann-Whitney-tesztel értékeltük. Szignifikáns különbség az ipari kontrollcsoporthoz képest a kokszolóüzemben dolgozók Fpg-kezelt mintái és a repair aktivitási minták között figyelhető meg, melyet a következő táblázat szemléltet.

Átlag±SE	Kezeletlen	Fpg-kezelt	Repair aktivitás
Ipari kontroll	1,29±0,152	1,75±0,227	0,20±0,057
Aromás	1,30±0,070	1,83±0,093	0,34±0,070
Bitumen	1,18±0,060	1,75±0,178	0,27±0,070
Kokszoló	1,35±0,115	1,98±0,078	0,38±0,071
Akrilnitril 2011	1,19±0,153	1,55±0,091	0,42±0,262
Akrilnitril 2012	1,59±0,152	1,89±0,090	0,33±0,088

Vizsgálati eredményeink alapján elmondható, hogy a kokszolóüzem dolgozóinak magasabb az oxidatív DNS-károsodása, illetve alacsonyabb a DNS-repair aktivitása az ipari kontrollcsoporthoz képest. A pontosabb eredmények érdekében további vizsgálatok szükségesek.

GLP rendszerben végzett *in vitro* alternatív toxikológiai vizsgálati módszerek az OKBI Molekuláris és Sejtbiológiai Osztályán

Tarnóczai Tímea, Kocsis Zsuzsanna, Marcsek Zoltán, Mészárosné Gyimesi Zsófia, Jakubescu Ivett, Major Jenő

Országos Kémiai Biztonsági Intézet, Molekuláris és Sejtbiológiai Osztály, Budapest

A bakteriális reverz mutagenitási vizsgálat (AMES-teszt, OECD TG 471) során *Salmonella typhimurium* és *Escherichia coli* törzseket alkalmazunk. Mutagén anyag hatására back mutáció történik, a baktériumok triptofán-, illetve hisztidin-szintetizáló képessége helyreáll, és a baktériumok újra képessé válnak minimálagon telepet képezni. A telepszám-emelkedés arányos a kémiai anyag mutagenitásával, ezért kémiai anyagok mutagenitásának tesztelésére alkalmas vizsgálat. Az arzén-trioxid vizsgálatát két törzs segítségével hét koncentrációban végeztük el, mutagén hatást nem tapasztaltunk. A kromoszómaaberráció vizsgálatát *in vitro* emlőssejteken (OECD TG 473) metabolikus aktiválással (5% S9) és anélkül végezzük CHO-sejtvonalon és humán limfocitán. Kezelési időtartam 4 óra metabolikus aktiválással, 4, 24 és 48 óra metabolikus aktiválás nélkül. Az arzén-trioxid klasztogén hatását vizsgáltuk mind metabolikus aktiválással, mind anélkül *in vitro* CHO sejteken. Az arzén-trioxid szignifikáns mértékben emelte a kromoszómaaberrációt és az endomitózis gyakoriságát. A metabolikus aktiváció az arzén-trioxid genotoxicitását csökkentette, de az endomitózis mértékét nem befolyásolta. *In vitro* mikronukleuszteszt (OECD TG 487): a mikronukleusz a sejtmagnál kisebb méretű, membránhatárolt DNS-darab, amely a citoplazmában jelenik meg a sejtosztódás zavara esetén. A vizsgálatot különböző sejtvonalakon (pl. CHO), valamint humán limfocitakultúrán végezzük. Binukleált interfázisú sejtekben elemezzük a mikronukleusz-indukciót. A teszttel kimutatható a vegyi anyagok klasztogén és aneugén hatása. Az osztályon folyamatban van az arzén-trioxiddal tartósan kezelt CHO- és HepG2-sejtek *in vitro* mikronukleusz-vizsgálata. *In vitro* emlőssejt testvérkromatid-kicserélődés (sister chromatid exchange vizsgálat, OECD 479): a megkettőződő kromoszóma két testvérkromoszóma-állománya közötti reciprok DNS-csere. Láthatóvátehető, ha két sejtcikluson át bróm-dezoxiuridinnel (timidinanalóg) jelöljük. A kezelés után Hoechst-festést követően UV-kezelést alkalmazunk, majd klasszikus Giemsa-festéssel mutatjuk ki a kromatidkicserélődést. Az SCE-t már olyan kis vegyi mutagén-karcinogén expozíció is kiváltja, ami még nem okoz kromoszómaaberrációt, jó példa erre a dohányfüstextraktummal való kezelés, ami emeli az SCE-gyakoriságot. Vizsgáljuk CHO-sejteken és humán limfocitán is. Alkalmazása primer prevenció-

ban jelentős. Nem tervezett DNS-szintézis (UDS) *in vitro* vizsgálata emlősmájsejteken (OECD TG 482): nem tervezett DNS-repair az interfázisú sejtek plusz DNS-szintézise, a szemikonzervatív DNS-szintézistől elkülönülő hibajavító folyamat. Primer patkánymájsejt-kultúrán vizsgáljuk a kémiai vegyületekkel indukált repair folyamatot. Az UDS-t autoradiográfiás módszerrel detektáljuk. A sejt pozitív UDS-választ ad, ha a nettó magszámcseszám nagyobb vagy egyenlő öttel. A kezelés pozitív, ha a sejtek legalább 20%-a ad pozitív választ. Nemhez kötött recesszív mutagenitási vizsgálat (*Drosophila melanogaster*) (OECD TG 477): saját eredményeink (kinoxalinszármazékok) is meggyőzően bizonyítják, hogy a nemhez kötött recesszív letális mutagenitási vizsgálat (Müller-5-teszt) biztonsággal alkalmazható short-term *in vivo* mutagenitási tesztként, amely alkalmas a környezeti xenobiotikumok mutagén és genotoxikus hatásának a tesztelésére. A humán ösztrogénreceptor- α transzkripció aktivitás vizsgálat (TA assay) (OECD TG 455) egy riportter génszisztémát felhasználó *in vitro* eljárás, mely alkalmas arra, hogy jelezze az ösztrogénreceptor ligandummal történt kapcsolódását, vagyis kimutathatóak vele olyan anyagok, melyek specifikusan kötődhetnek az ösztrogénreceptorhoz, és ennek következtében az endokrin rendszert megzavaró folyamatok indulhatnak be. A vizsgálathoz hER α -HeLa-9903 sejtvonalat használunk, melyben két beépített konstrukció található: hER α (humán ösztrogénreceptor) és a luciferáz enzim riportter gén. A vizsgálat során termelődő luciferáz enzim mennyisége luminométerrel mérhető, ebből pedig következtetni lehet az adott környezetben jelen lévő endokrin disruptor relatív mennyiségére.

A magyarországi mérgezési esetek és az Egészségügyi Toxikológiai Tájékoztató Szolgálat

Balázs Andrea, Ocztos Gabriella, Major Jenő

Országos Kémiai Biztonsági Intézet, Budapest

Magyarországon az egészségügyi szervek 2011-ben kereken 15 és fél ezer mérgezési esetet jelentettek, aminek fél százaléka sajnálatosan halálos kimenetelű volt. A mérgezések közel fele öngyilkossági kísérlet eredménye, ez a nők körében gyakoribb, abúzus tekintetében a férfiak érintettsége nagyobb, véletlen mérgezéseknél pedig közel azonos a nemek aránya. A mérgezések kétharmada gyógyszermérgezés, és fele a 25–54 évesek körét érinti. A gyermekek közül legveszélyeztetettebb az 1–4 éves korosztály, illetve a 13–14 évesek köre, utóbbiban már öngyilkosságból adódó mérgezések is előfordulnak. A hazai mérgezési esetekkel kapcsolatos tájékoztatás és adatfeldolgozás az Egészségügyi Toxikológiai Tájékoztató Szolgálat (ETTSZ) feladata, amely az Országos Kémiai Biztonsági Intézet (OKBI) osztálya. Az ETTSZ tevé-

kenységét a kémiai biztonságról szóló 2000. évi XXV. törvény, valamint a veszélyes anyagokkal és készítményekkel kapcsolatos egyes eljárások, illetve tevékenységek részletes szabályairól szóló 44/2000 (XII. 27.) EüM-rendelet előírásai határozzák meg. Az ETTSZ legfontosabb tevékenysége a tájékoztatás, információszolgáltatás. Ennek keretében a nyilvántartásban szereplő veszélyes anyagokra és veszélyes készítményekre (keverékekre) vonatkozó megkeresésre, 24 órás ügyelet formájában telefonon és írásban felvilágosítást (információt) ad az emberi élet és egészség védelme, valamint a környezetvédelem érdekében, kiemelten a mérgezetek orvosi elsősegélynyújtását és egészségügyi ellátását végzők részére a betegellátáshoz szükséges mértékben, valamint a rá vonatkozó jogszabályokban megjelölt hatóságok részére. Az információszolgáltatáson belül igen fontos feladata még a lakosság korrekt tájékoztatása a mérgező anyagokról, illetve magukról az esetleg előforduló mérgezésekről, a laikus elsősegélynyújtás szintjén. Ennek érdekében az ETTSZ a nap 24 órájában ingyenes „zöld” telefonszámon is elérhető. Az ETTSZ szolgáltatását egy igen kiterjedt adatbázis biztosítja, amely több mint százezer vegyi anyagra, illetve keverékre vonatkozóan tartalmaz adatokat, a hazai nyilvántartásban szereplő biztonsági adatlapokra, és jelentős részben nemzetközi nagy adatállományokra építve. Az ETTSZ adminisztratív feladatai keretében 43 éve gyűjti, feldolgozza és rendszerezi a veszélyes anyagok és veszélyes készítmények országos nyilvántartása érdekében, a felsoroltakkal kapcsolatos toxikológiai, közegészségügyi és klinikai adatokat, továbbá bejelentés alapján végzi a veszélyes anyagok, illetve veszélyes készítmények nyilvántartását, és elkészíti az egészségügyi ellátás mérgezési esetbejelentéseinek évi jelentését a Központi Statisztikai Hivatal részére. Ezzel biztosítja, hogy a Magyarországon előforduló, orvosi, illetve kórházi ellátást igénylő háztartási és munkahelyi mérgezéses balesetek éves alakulásáról pontos képet kapjunk a sikeres megelőzés érdekében. Az ETTSZ ezt, a hazai mérgezések megelőzését tekinti elsődleges feladatának. A poszter bemutatja ezt az immár 43 éves múltra visszatekintő tevékenységet.

A mindennapi testnevelés egészségfejlesztési kritériumai

Somhegyi Annamária

Országos Gerincgyógyászati Központ, Budapest

A nemzeti köznevelésről szóló 2011. évi CXCV. törvény a tanulók egészségi állapotának javítása, egészségfejlesztése céljából előírja a mindennapi testnevelést, melynek felmenő rendszerű fokozatos bevezetése a 2012/13-as tanévben megkezdődött. Ahhoz, hogy a mindennapi testnevelés az egész-

ségfejlesztési célt eredményesen szolgálja, a testnevelésórák anyagában és módszereiben számos speciális szempontot kell érvényesíteni. E szempontok a Nemzeti alaptanterv (Nat) és a kerettantervek 2012. évi megújulásakor megfelelően érvényre jutottak. A speciális szempontok gyakorlati megvalósulása érdekében az Országos Gerincgyógyászati Központ számos, a mindennapi testnevelés egészséghatásaiban érintett más orvosi szakmai társasággal közösen megfogalmazta és az oktatásért felelős miniszternek és államtitkárnak megküldte a mindennapi testnevelés iránti orvosi elvárásokat, valamint a szülői szervezetekkel együttműködve a szülői ajánlásokat is. Jelenleg körvonalazódik a konkrét szakmai együttműködés a testnevelés szakmai segítéséért (tantárgygondozás) felelős Oktatásfejlesztő és Kutató Intézettel (OFI), a testnevelés szakmai ellenőrzéséért (tanfelügyelet) felelős Oktatási Hivatallal (OH), valamint a Klebelsberg Intézményfenntartó Központtal (KLIK). A poszter részletesen bemutatja a mindennapi testnevelés egészségfejlesztési kritériumait.

Preventissimo – állapotfelmérés és tanácsadás e-Health eszközzel

Palik Éva^{1,2}, Nácsa Zoltán², Tóth Bernadett²,

Schmidt Judit², Szlankó János²

¹Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika,

²Saneidos Innovációs Zrt., Budapest

A Preventissimo egy e-Health eszköz segítségével megvalósítható prevenció és intervenció eljárások kutatását magában foglaló projekt, amelynek minden eleme tudományos bizonyítékokon alapul. A projekt keretében egy olyan internetalapú eszköz került kifejlesztésre, amelynek központjában egy kockázatelemző algoritmussal ellátott kérdőív áll. A rendszer a táplálkozással, a mozgással, a lelki egészséggel és az egyéb, életmóddal kapcsolatos tényezőket is figyelembe veszi a kockázatbecslés során. A kérdőív kitöltésével az egyén láthatja a kiválasztott betegségekre irányuló kockázatait, illetve ezek alapján személyre szabott tanácsokat is kap. Jelenleg a rendszer a mortalitási lista élén álló betegségek, mint a szív- és érrendszeri, a daganatos betegségek és a cukorbetegség, valamint egyéb életminőséget befolyásoló betegségek (a demencia és a látászavarok) kockázatait méri fel. A rendszerhez tartozó Tudástár a felmért betegségeket – azok kockázatait –, valamint a befolyásoló életmódtényezőket bővebben kifejtő cikkeket, illetve gyakorlati tanácsokat – videókat, étrendeket és edzéstervet – nyújt a látogatóknak. További előnye, hogy központi adatbázisából tetszőleges összetételű kérdőívek állíthatók elő a felhasználási célnak és szakterületeknek megfelelően. A rendszer egy technikai-módszertani pilotvizsgálat keretében került tesz-

telésre 2012 tavaszán 6 Csongrád megyei háziorvosi praxisban 1000 páciens segítségével. Ennek keretében a páciensek önállóan vagy a rendelőben asszisztensi segítséggel töltötték ki a kérdőívet, és lehetőséget kaptak a rendszer értékelésére, a vizsgálatban részt vevő asszisztensekkel és orvosokkal egyetemben. A rendszert 2012 őszén a Semmelweis Egyetem bevezette a prevenció tantárgy oktatásában gyakorlati feladatként. A rendszer prototípusa elkészült, továbbá a tapasztalatok alapján irányelvtervezet is készült hasonló rendszerek alkalmazásáról prevenció tevékenységben, az alapellátásban. A projekt az Új Széchenyi Terv keretében jött létre. Projektazonosító: GOP-1.1.1-09/1-2010-0104

Hidratáció, mint fontos népegészségügyi kérdés

Antal Emese

Európai Hidratációs Intézet/Magyar Dietetikusok Országos Szövetsége, Budapest

A megfelelő hidratáltság fontos az egészség, a jó közérzet fenntartásához, de a teljesítményünk is azon múlhat, eleget iszunk-e. A folyadékellátottság fontos népegészségügyi kérdés, ennek ellenére sok országban, köztük hazánkban sem található meg a táplálkozási ajánlásokban. Amíg az közismert tény, hogy a változatos étrend segíthet, hogy minden szükséges tápanyagból megfelelő mennyiséghez jusson a szervezetünk, azt kevesen tudják, hogy a változatos elve a folyadékpótlásban is alkalmazható. A kutatási eredmények alátámasztják, hogy aki naponta többféle italt fogyaszt, az nagyobb valószínűséggel teljesíti a javasolt napi 2-2,5 liter folyadékbevitelt. A krónikus dehidratáltság súlyos egészségi problémákhoz, pl. vesekőhöz, szájüregi betegségekhez, légzési nehézségekhez, csökkenő kognitív funkciókhoz és egyéb mentális problémákhoz vezethet, így e kórállapotok megelőzésében fontos szerep jut az egyénre szabott folyadékpótlásnak. Mindezeket túl a megfelelő folyadékbevitel hozzájárulhat a testtömeg karbantartásához is. A kiszáradás az egészségügyi kiadásoknál is megjelenik, 2004-ben a dehidratáltság miatt 518 000-en kerültek kórházba az USA-ban, ami 5,5 milliárd USD költséget jelentett. A hidratáltsággal kapcsolatos attitűdöket vizsgálta 2012-ben az Európai Hidratációs Intézet 6 országban egészségügyi dolgozók körében, majd itthon a Szinapszis Kft. ismételte meg a felmérést háziorvosok körében. A legfontosabb megállapítások a következők voltak. Minden egészségügyi dolgozó egyetért azzal az állítással, hogy a megfelelő folyadékbevitel fontos az egészség, a jó közérzet és a teljesítőképesség megőrzése szempontjából. Ennek fontosságára a legtöbb orvos minden esetben felhívja páciensei figyelmét. Nagyon sokan nem tudták, hogy nemcsak a víz hidratál, hanem számos ital fogyasztása is hozzájárul a szervezet vízigényének kielégítéséhez. A legtöbb egészségügyi dolgozó egyetértett

azzal az állítással, hogy sok ember nem megfelelően hidratált. Mind az európai, mind a magyarországi kutatás megerősítette, hogy nagy létjogosultsága van egy olyan intézménynek, amelynek feladata, hogy a tudományos ismeretek megosztásával felhívja a lakosság figyelmét a megfelelő folyadékbevitel fontosságára. Ezért alakult 2010-ben az Európai Hidratációs Intézet. www.europeanhydrationinstitute.org

Xenoösztrogének szerepe a gyermekek testi fejlődésében

Pongor Vince, Tompa Anna

Semmelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet, Budapest

A kemizáció kapcsán meredek növekedést mutatott a mesterséges vegyületek száma az utóbbi évtizedekben. Míg 1965-ben az előállított kémiai anyagok száma 6 millió volt, ötven év múlva már jóval meghaladja a 10 milliót. Az ember körülbelül 85 000 ilyen anyaggal érintkezik. Folyamatosan növekszik azon anyagok száma, melyekről beigazolódott, hogy képesek a hormonrendszer megzavarására. Ezeket az anyagokat hormondiszruptereknek nevezzük. A környezetben előforduló szennyező anyagok jelenléte különösen ártalmas a növényben levő gyermeki szervezet számára. A különböző kémiai anyagok eltérő hatást fejtenek ki a felnőttekre és gyermekekre, mert az utóbbiak szervezete sokkal érzékenyebben reagál a különböző vegyszerekre. Ennek legfontosabb oka a felnőttektől eltérő, éretlen méregtelenítő funkciójuk. A méregtelenítés fő színtere a máj. A korai életévek során a májenzimek fokozottabb működést mutatnak, 2 hónapos kortól 18 éves korig viszont az enzimaktivitás alacsonyabb a felnőttekhez képest. Ezért érdemes a gyermekekre kifejtett hatással külön foglalkozni, mert a káros anyagok eltérően viselkednek a szervezetükben. Már az intrauterin életben módosíthatják a szteroidhormonok hatásait, ami kihat a nemi fejlődés korai szakaszára is, sőt a felnőtté válás során is. A kiváltott hatások a következők lehetnek: maszkulinizáció/feminizáció, spermiumszám csökkenése, ovulációs zavarok, de meg kell említeni a karcinogén hatást, immuntoxicitást, neurotoxicitást vagy az interszexualitást előfordulását befolyásoló hatást is. A hormondiszrupterek közül ki kell említeni a xenoösztrogéneket, amelyek olyan kémiai anyagok, amelyek ösztrogénszerű hatással rendelkeznek. Ezek az anyagok előfordulhatnak műanyagokban (pl. PCB), peszticidekben (pl. DDT), de ide sorolhatók a természetesen előforduló fitoösztrogének, a különböző gyógyszerek, illetve a metalloösztrogének (pl. lítium) is. A túlsúly és elhízás hátterében számos ok állhat, de legfontosabbak az egészségtelen táplálkozás és inaktív életmód. Különösen aggasztó a gyermekkori túlsúlyosak és elhízottak számának alakulása. Miután a xenoösztrogének képesek arra, hogy be-

avatkoznak a testsúly ösztrogénfüggő szabályozási folyamataiba, illetve jelen vannak olyan termékekben, amelyekkel a gyermek mindennap találkozik, e vegyszerek szerepe jelentős lehet a gyermekkori elhízás és túlsúly alakulásában. Ilyen anyag a biszfenol A (BPA), amely megtalálható egyes cumisüvegekben. Egy amerikai vizsgálat kimutatta, hogy a BPA gyermekek vizeletében mért szintje összefüggésben áll a magasabb testsúllyal. A ftalátok számos műanyag cikkben fordulnak elő, így például gyermekeknek szánt játékokban is. Egy tanulmány szerint a vizeletben mért ftalát tartalom szintén korrelál a magasabb testsúllyal. A különböző kozmetikumok is tartalmazhatnak xenoösztrogéneket, ilyenek a 4-metil-benzilidén-kámfor vagy a különböző parabének.

Magyarországi mérgezési esetek és ezek öngyilkossági vonatkozásai 19 év alatti fiatalok körében

Besenyei Gabriella¹, Ocztos Gabriella²

¹Semmelweis Egyetem, Népegészségtan Intézet, ²Országos Kémiai Biztonsági Intézet, Budapest

Magyarországon 1985 óta gyűjtik a mérgezési esetek számát és körülményeit, jelenleg ezt a feladatot az Országos Kémiai Biztonsági Intézetben működő Egészségügyi Toxikológiai Tájékoztató Szolgálat (ETTSZ) látja el. Az egészségügyi ellátórendszerben megjelent mérgezési esetekről az ellátók mérgezési esetbejelentő lapot töltenek ki, melyet az Egészségügyi Toxikológiai Tájékoztató Szolgálat (ETTSZ) dolgoz fel. A 2011-es és 2012-es évben összesen 33 441 mérgezési esetet jelentettek az érintettek egészségügyi ellátásában részt vevő orvosok, intézmények. Az esetek 21,8%-a, 7307 mérgezés történt a 19 év alatti korosztályban. A gyermekek különösen sérülékeny csoportnak számítanak, ezért igényel kiemelt figyelmet ellátásuk. A gyermekkorban előforduló mérgezések leginkább véletlen balesetek eredményei – Magyarországon átlagosan mintegy 3500 gyermeket érintenek évente –, a véletlen baleseti halálesetek sorában a harmadik leggyakoribb okként szerepelnek. Gyermekmérgezések tekintetében a két leginkább veszélyeztetett, legnagyobb esetszámmal szereplő korcsoport az 1–4 évesek és a 15–19 évesek köre, amelyekből az általunk vizsgált korosztályt érintő mérgezések körülbelül nyolcvan százaléka származik. A 9 év alatti gyermekek mérgezéseit többnyire véletlen balesetek okozzák, általában a gyermek kíváncsisága miatt következnek be. Későbbi életkorokban megjelenik, majd előtérbe kerül a különböző szerek élvezeti célból való szándékos használata és – főleg kamaszkorban – öngyilkossági szándékkal történő felhasználása. A befejezett öngyilkosságok száma gyermekkorban viszonylag alacsony, serdülőkorban emelkedik, a halálokok között a második-harmadik helyre

lép elő. Ami az öngyilkossági kísérleteket illeti, gyermekkorban és a pubertáskor elején nem találunk nemi különbségeket, 14 éves kortól azonban jelentősen megnő a lányok aránya a kísérletezők között. Az adolescens korra is vonatkozik az az általános megfigyelés, miszerint a fiúk esetében kevesebb a kísérlet, de több a befejezett és az erőszakos jellegű suicidum. Munkánkban az elmúlt két éves időszakot (2011–2012) tekintjük át a gyermekkorban előforduló mérgezési esetek és az ezzel kapcsolatos suicid cselekmények vonatkozásában.

Az esszenciális zsírsavak szerepe a gyermekek mentális fejlődésében

Barczy Szilvia, Dákay Mária

Semmelweis Egyetem, Népegészségügyi Intézet, Budapest

Az ómega-3 zsírsavak az idegsejtek membránjainak legfontosabb építőelemei, nélkülözhetetlenek az idegrendszer megfelelő fejlődése szempontjából, az agy és a retina idegsejtjeinek felépítéséhez, a megfelelő ómega-3-ellátottság szükséges a gyermekek mentális és vizuális fejlődéséhez is. Az agy és idegrendszer legintenzívebb fejlődési szakasza a születés előtti harmadik trimesztertől körülbelül 14 éves korig tart. Éppen ezért gyermekkorban rendkívül fontos az agy és idegsejtek, a retina fejlődéséhez nélkülözhetetlen többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) n-3 családjába tartozó eikozapentaénsav (EPA) és dokozahexaénsav (DHA) optimális szintű bevitele, mivel az ómega-3 zsírsavak támogatják a tanulási és koncentrációs képességet, segítik a kognitív funkciókat. A DHA strukturális és funkcionális szerepet játszik az agy és a retina kifejlődésében, a kismama DHA-fogyasztása hozzájárulhat a szem korai kifejlődéséhez és az agy normális kognitív fejlődéséhez. Várandós nők n-3 LCPUFA táplálékkiegészítése befolyásolhatja a posztnatális n-3 LCPUFA-ellátottságot, és hatással van az idegrendszer érésére is, javítja a méhlepény keringését, segíti a placenta és az emlő tejmirigyének fejlődését, csökkenti a koraszülés kockázatát és az I. típusú cukorbetegség és a szülés utáni depresszió kialakulásának veszélyét. A DHA befolyásolja a szerotoninmetabolizmust, és csökkenti a gyulladást hajlamosító, amely a depresszió etiológiájához kapcsolódik. A szülés utáni depresszió és az anyai csökkent DHA-szint között összefüggést mutattak ki. A normális ómega-3-szint csökkenti a jellemzően a 2., 3. trimeszterben fellépő praeclampsia, késői terhességi toxémia (magas vérnyomás, ödéma, fehérjevizelés) veszélyét, emellett immunerősítő hatással rendelkezik. Bevitelükkel csökkenthető az allergiás megbetegedések előfordulásának valószínűsége. Az ómega-3 zsírsav bizonyítottan jótékony hatású a magzat és az újszülött neurokognitív fejlődésére. A megfelelő mennyiségű

ómega-3-bevitel az anya táplálkozása révén magzatkorban a placentán keresztül, míg csecsemőkorban a szoptatás által biztosítható. Az anyatej DHA-koncentrációjának meghatározó tényezője a kismama étrendjének ómega-3 DHA tartalma. Számos vizsgálatban sikerült pozitív összefüggést kimutatni az anyatejben lévő magas ómega-3 DHA szint és a csecsemők látásának fejlődése között. A környezet elszenyveződése következtében a tengeri élőlények szervezetében kumulálódó peszticidek, toxikus nehézfémek (metil-higany) káros hatása elsősorban a hosszú életű, nagy testű halak fogyasztása esetén jelentős. A természetes forrást jelentő hal-fogyasztás hazánkban igen alacsony, kismamák különösen tartanak az esetleges nehézfém-só-mérgezésről, és terhesség alatt a halételek gastrointestinalis tüneteket okozó kockázata megnő. Ideális megoldást jelenthet az ómega-3 zsírsav (DHA) szupplementációja, 2-3 g/nap hatékony dózisban. Az ómega-3 zsírsavhiányos táplálkozás összefügg az egyik leggyakrabban diagnosztizált gyermekkori pszichiátriai

kórkép, az ADHD kialakulásával, melynek prevalenciája az iskoláskorú gyermekpopulációban 3-5%, fiúk körében háromszor gyakrabban fordul elő. Az alacsony szintű EPA- és DHA-fogyasztás összefügg a figyelemhiányos hiperaktivitás, a depresszió és a szkizofrénia kialakulásával, viselkedési és tanulási zavarral, levert hangulattal, agresszióval és ingerlékenységgel. Az ADHD-s gyermekek hosszú láncú PUFA szintje alacsony a vérplazmában és a vörösvérsejtekben. Viselkedési zavarok esetén is az ómega-3 zsírsavakkal való kezelés igen látványos eredményekkel jár. Számos klinikai vizsgálatban diszlexiás gyermekek DHA- és EPA-tartalmú természetes stabil halolaj-szupplementációja után az olvasási, tanulási, memória- és koncentrációs problémák szignifikáns javulását figyelték meg. Egy japán tanulmányban két hónapon keresztül ómega-3 zsírsavakat (átlagosan 512 mg DHA és 100 mg EPA) tartalmazó diétát alkalmaztak, és az agresszivitás jelentős csökkenését tapasztalták a hiperaktív gyerekek viselkedésében.