

AZ ÉLŐ BAKTÉRIUMOK FOGYASZTÁSÁVAL KAPCSOLATOS GONDOLATAINK

Dr. Ralovich Béla

Népjóléti Minisztérium, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerző megállapította, hogy míg az egy alkalommal etetett élő apatogén csírák a bevitel után hamar kiürültek az egerekből, illetve az emberekből is, addig a kórokozó salmonellák nemcsak az egerekben okoztak hosszabb ideig tartó ürítést és elhullást, hanem az étel terjesztette fertőzésben szenvedők esetében is ez volt megfigyelhető, különböző klinikai tünetek kíséretében. Ezek a patogén csírák a bél nyálkahártyájába vagy még tovább is eljuthattak, azaz adhéziós, inváziós és szaporodási képességgel is rendelkeznek, és esetleg valamilyen káros anyagot is termelhetnek a szervezetben belül, mert a nem élő baktérium, a kivont endotoxin vagy a gyorsan kiürülő nem patogén élő csírák önmagukban látszólag nyom nélkül távoztak.

Kulcsszavak: etetés, élő és nem élő baktériumok, endotoxin, egér, önkéntes, székletürítés

Ralovich B: OUR THINKS IN CONNECTION WITH ORAL ADMINISTRATION OF LIVING BACTERIA

SUMMARY: The author studied the fate of different living bacteria given once orally to mice or to adult volunteers. The physiological effect of heat killed bacteria and lyophilized endotoxin was controlled too. Salmonella excretion of patients was also followed. Neither the high dose Boivin's extract, nor a great amount of heat killed bacteria caused any visible enteric or general symptoms in men. When great amount of non-pathogenic living bacteria was administered orally to mice or to volunteers then the germs disappeared from their faces after some days seemingly without eliciting any symptoms. But when virulent or non-virulent Salmonella bacteria were used in case of mice a long excretion was observed. Also, virulent *S. enteritidis* in patients resulted in a long excretion in case of a foodborne infection. When infant specific *E. coli* germs were consumed by the volunteers then diarrhoea and cramps appeared in some cases. On the basis of the data, it can be stated that non-pathogenic bacteria administered orally disappear from the bowel of mice and men after shorth time, but the pathogenic germs were present in the faecal samples for longer time in accordance with their adhesive, invasive and multiplying ability in the tissue of gut.

Keywords: oral administration, living bacteria, endotoxin, mice, volunteers, faecal excretion

Magy Belorv Arch 2023; 76: 112–115.

Élő baktériumokat tartalmazó, preventív, valamint terápiás célt szolgáló készítményekkel kapcsolatos hirdetések sokasága látható a TV-csatornák adásaiban és olvasható a különböző szakmai és nem szakmai kiadványokban. A mintegy 50 évvel ezelőtt végzett vizsgálataink eredményei^{1, 2, 3, 4, 5, 6} – amelyeket, azóta sem cáfolt meg senki –, továbbá Prakash és Bhathen 2005-ben,⁷ Detmer és Glenting,⁸ valamint a FAO/WHO által 2006-ban kiadott^{9, 10} egy-egy összefoglaló cikk alapján, amelyekben a válogatott apatogén és génmódosított/rekombináns élőcsírákkal végzett kísérletekkel és a természetes ökológiai rendszerek működésével is foglalkoztak, szükségét érezzük, hogy az e kérdéskörrel kapcsolatos gondolatainkat bemutassuk, és vitát provokáljunk.

Az ember bélflórájával összefüggő ismeretek

Az emberi bélflóra – mikrobiom/enterobiom –, ha nem is vesszük figyelembe az emberszabású majmokat –

mintegy 30 millió éve létező, azóta is alakuló, komplex, dinamikus, nagy jelentőségű biológiai/ökológiai rendszer, amelynek tagjai, egészséges személyek esetében, elsősorban, a vastagbélben található – 10^{12} baktérium/g széklet körüli mennyiségben –, de egyes megfigyelések szerint a vékonybél alsó szakaszán is előfordulhatnak, panasz nélkül, 10^4 -nél kisebb csíraszámokban. Az enterobiom minden személyben, a megszületésétől kezdve, természetes úton alakul ki a külső körülmények (az anya hüvely-, bél- és egyéb flórája, az újszülött, a csecsemő és a kisgyermek táplálása és a környezet higiénés állapota) által meghatározott módon. Az anyatejjel, szoptatással táplált csecsemők mikrobiomjában a lactobacillusok dominálnak. Amikor azonban már más táplálékot is adnak nekik, a bélflórájuk látványosan átalakul. Az említett dominancia megszűnik és különböző taxonómiai csoportokba tartozó – pl.: anaerob *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Ru-*

minococcus, valamint egyéb *Escherichia*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Lactobacillus* és *Proteus* – mikroorganizmusok telepsznek meg a bélcsatornájukban, amelyek között a *bacteroidesek* és a *bifidobacteriumok* vannak a legnagyobb számban. Ezek mellett gombák, fágok, vírusok, nem tenyészthető baktériumok is előfordulhatnak. Az enterobiom mikroorganizmusai helyfoglalásának sorrendjét és módját nem ismerjük, de ez a folyamat feltételezi az azok megtelepedéséhez szükséges receptorok és a megfelelő környezeti körülmények meglétét, a különböző funkciójú sejteket tartalmazó biofilmmel takart nyálkahártyájú belet, ahol a táplálékok, enzimek, azok működését biztosító pH- és ionviszonyok uralkodnak, és az epeváladék is jelen van. Itt zajlik az emésztés, történik a felszívódás és a kiválasztás, valamint itt alakul ki és érvényesül a szervezet specifikus és nem specifikus védekezésének „enteralis” része, miközben az ürülést biztosító perisztaltika is működik, amely a testidegen, emészthetetlen anyagokat – az adhézios képességgel rendelkező, orálisan bekerült patogén és apatogén csírákat leszámítva – eliminálja. Az elimináció sebességét sok tényező – gyulladás, toxin, diétás hibák, életkor és fizikai aktivitás stb. – határozza meg, és jól követhető az aktív szén útjának nyomon követésével. A bélflóra befojlyással van a személy anyagcseréjére, általános állapotára, fejlődésére és teljesítő képességére, emellett jellemző tulajdonsága az egész bélcsatorna belső miliójével együtt az antagonista/védő-hatás, a folyamatos jelenlét, valamint a károsodás utáni regeneráció is.

Az egyes személyek bélflórája nem azonos összetételű, viszont ugyanazon személy saját enterobiomja meglehetősen állandó, amely csak jelentős hatás – életmód- és táplálkozási szokás-változás, antibiotikus kezelés stb. – következtében módosulhat. El kell ismernünk, hogy nem ismerjük azokat a specifikus tüneteket, amelyek csak a bélflóra jelentős változását jelzik. Ugyanis a hányinger, a hányás, a görcsök, a megnövekedett perisztaltika, a fokozott kiválasztás, a hasmenés, a rossz közérzet és egyéb emésztési panaszok oka lehet táplálkozási hiba, mérgezés, emocionális állapot, fertőzés, antibiotikus kezelés stb. is. Ezek a reakciók az emberi szervezet természetes védekezésének a részei. Hogy ezek jelentkezésében a bélflórának mi a szerepe az nem világos.

Élő baktériumok fogyasztása

Ami az élő patogén baktériumok dokumentált evését illeti, úgy tűnik, hogy először *V. cholerae*-t *Pettenkofer* fogyasztott 1892-ben.¹¹ Ezután már számos ön-, önkéntes- vagy állatkísérletről van adat. (Egyes vizsgálatok alkalmával azt találták, hogy a gyomornedvben lévő sósav elpusztította a megevett baktériumokat. Abban az időben az epeváladék ugyanilyen szerepét még nem említették.)

A nem patogén baktériumok tudatos mesterséges fogyasztása 1907-től lett népszerű, ugyanis *Mecsnikov* akkor gondolta azt, hogy a kaukázusi népek hosszú

élete és a különböző lactobacillusokat tartalmazó savanyú tejtermékek fogyasztása között ok-okozati kapcsolat lehet, továbbá, hogy ezek a baktériumok antagonista védőhatással rendelkezhetnek.^{12, 13, 14}

Mi mintegy 50 éve vizsgáltuk az élő apatogén és patogén bélbaktériumok egyszeri orális beadásának következményeit egerekben. Emellett tanulmányoztuk hővel kezelt bélbaktérium, a *Boivin* módszerével kinyert endotoxin, az apatogén – *E. coli*, *P. morganii* –, törzs, valamint a csecsemőpatogén coli élő csírák ugyancsak egy alkalommal történt elfogyasztásának hatását és eredményét felnőtt, önkéntes személyek esetében kvantitatív formában, továbbá egy krémes terjesztette *Salmonella enteritidis* okozta járvány szenvedő alanyai szervezetének a reakcióit és a *Salmonella* jelenlétét a székletmintáikban.

Azt találtuk, hogy az orálisan adott, apatogén *E. coli* az egerekből néhány nap alatt kiürült, míg a patogén salmonellák hosszú ideig jelen voltak a székletmintáikban, és ugyanakkor az állat belső szerveiből is kimutathatóak voltak, és az emberi typhushoz hasonló betegséget, valamint az állatok pusztulását is okozták.

A felnőtt önkéntesekben a rendkívül nagy mennyiségű, hőkezelt bélbaktérium vagy azok endotoxinja sem váltott ki semmiféle érzékelhető tünetet vagy laboratóriumi vizsgálattal kimutatható eltérést, csakúgy, mint az apatogén élő bélbaktériumok – *E. coli* vagy *P. morganii* – megevése sem, amelyek hamar kiürültek, akárcsak a dyspepsia coli csírák. Azonban a legnagyobb számú dyspepsia coli csírák fogyasztók némelyikében görcsök és hasmenés is előfordult.

A *S. enteritidissel* szennyezett krémet fogyasztóknál súlyos, általános és hasi tünetek jelentkeztek, amelyek antibiotikum adást követően enyhültek/megszűntek, viszont a kórokozó még több hétig ürült a székletükben.¹⁻⁶

Összegezve a megfigyeléseinket megállapítható, hogy míg az élő apatogén csírák a bevitel után hamar kiürültek az egerekből, illetve az emberekből is, addig a kórokozó salmonellák nemcsak az egerekben okoztak hosszabb ideig tartó ürítést és betegséget, hanem az emberek esetében is, különböző klinikai tünetek kíséretében. Ezek a patogén csírák a bél nyálkahártyájába vagy még tovább is eljuthattak, azaz adhézios, invazív és szaporodási képességgel is rendelkeztek, és esetleg még valamilyen káros anyagot is termelhettek a szervezetben belül, mert a hővel előlt baktérium, a kivont endotoxin vagy a gyorsan kiürülő nem patogén élő csírák önmagukban látszólag nyom nélkül távoztak. (Az exotoxint termelő törzsek is kiválthatnak különböző enteralis tüneteket emberekbén, de azokkal akkor még nem foglalkoztunk.)

Milyen törzsekből készítenek probiotikumot?

Ezek után nézzük meg, hogy milyen élő baktériumokat használtak/használnak terápiás vagy preventív célból a

kutatók. Itt külön kell választanunk a kuratív célú bevittelt az orális immunizálástól.

*Prakash és Bhathen*⁷ azt írták, hogy a vizsgálatokat végzők leggyakrabban *Lactobacillus* tartalmú, orálisan fogyasztható preparátummal dolgoztak, de voltak olyanok is, akik még bifidobakteriumokat, *Bacillus*-féléseket és *E. coli* törzset stb. is. A *Lactobacillus*ok használata *Mecsnikov* óta nem meglepő. Időközben többen is azt találták, hogy az egyes *Lactobacillus*-félések orális bevitel után, ugyanolyan gyorsan kiürülnek, mint ahogy mi is megfigyeltük a korábban említett bélbaktériumokkal végzett kísérleteink eseteiben. Ma már azt is tudjuk, hogy olyan *Lactobacillus* törzsek is léteznek, elsősorban a különböző élelmiszerekben/tejtermékekben előfordulók között, amelyek huzamosan meg tudnak tapadni a bélcsatornában minden kóros tünet okozása nélkül, főleg nagy mennyiség és ismételt adás esetén. Az elfogyasztott apatogén csírák száma a különböző szerzők szerint is meghatározta az ürített baktériumok mennyiségét és az ürítés hosszát.¹⁵

A probiotikus törzsek biztonságos használatának kritériumait a *FAO/WHO* határozta meg egy két részből álló cikkben. Ilyen célra csak biztosan apatogén, a biológiai tulajdonságaik mellett, genetikai módszerekkel is jól jellemzett törzsek használhatók. Közben a fejlődésnek köszönhetően lehetővé vált génmódosított/rekombináns törzsek előállítása is.^{9, 10, 14, 15}

Milyen hatása van/lehet a probiotikumoknak?

*Prakash és Bhathen*⁷ írásában az eddig citáltak mellett még két lényeges gondolat is található: „...Általában élő baktérium, liofilizált vagy immobilizált élő mikroba orális adásával kísérleteztek, de csak kevés sikerrel, főleg azért, mert a baktériumok nem voltak képesek a bélcsatornán keresztüli passzázst, elegendő mennyiségben túlélni...”. (Szerintünk ennek oka a szervezet védekezése és a megevett csírák alacsony száma volt.) Továbbá: „...jelenleg oda lehet konkludálni, hogy a baktériumsejtek jótékony hatása tanulmányozásakor a kísérletek feltételei általában nem feleltek meg a szigorú, tudományos igényeknek.” Ezek figyelemre méltó és óvatosságra intő megállapítások, melyekkel teljes mértékben egyetértünk! A probléma ugyanis nemcsak az, hogy szinte lehetetlen megfelelő kontrollcsoportot kialakítani, hanem az is, hogy nem tudni miként alakult volna egy adott személy állapota a probiotikus beavatkozás nélkül. Egyébként a különböző szerzők többségében enterális betegségben, illetve allergiás vagy tumoros kórképben szenvedőket kezeltek. Az ilyen kezelésekről eredményeiről beszámoló közleményeknek se szeri, se száma.^{7, 9, 10, 14, 15, 16} Természetesen a beszámoló nagy többségében a szerzők sikeres és eredményes kezeléstről számoltak be. Esetenként még vitamin(oka)t is tettek a baktériumok mellé a készítménybe a biztos hatás érdekében. Abban az esetben, ha a bevitt baktérium egy olyan tulajdonsággal rendelkezik, ami a kezelt személyből hiányzik, akkor a törzs

szubsztitúciós segítséget jelenthet, ha sikeresen meg tud tapadni a bélcsatornában, ellenkező esetben állandóan fogyasztani kell.

Az élőcsírás orális immunizálással kapcsolatos adatok

*Detmer és Glenting*⁸ az élő mikroorganizmusokkal végzett orális immunizálás történetét és az e munkák során szerzett tapasztalatokat tekintették át. Megerősítették, hogy erre a célra csak ártalmatlan, attenuált, vagy genetikai módszerekkel kialakított, a bélcsatornában huzamosabb ideig tartózkodni tudó, a kellő antigénnel rendelkező és a szükséges immunitást kiváltó törzsek használhatók. A génmódosított/rekombináns baktériumok használata sok vonatkozásban aggályos! Sikeresnek tartható pl.: a cholera elleni védekezésre használt élő attenuált törzsből készült orális vakcina vagy a kereskedelmi forgalomban lévő, egy Ty21a jelű élő attenuált *Salmonella* törzset tartalmazó per orálisan adható az emberi *hastypus* ellen védő készítmény is stb.

Az elmondottak alapján a véleményünk a következő:

1. Minden egyén enterobiomja egy bonyolult ökológiai rendszer, amely természetes, fiziológias fejlődési folyamat során alakul ki. Mesterségesen válogatott, nagyszámú élő apatogén vagy génmódosított/rekombináns baktérium(oka)t tartalmazó preparátum egyszeri vagy többszöri fogyasztása a kezelt személy szervezete számára jelentős mennyiségű idegen csíra érkezését jelenti, mert a bevitt baktériumok a meglévő rendszer számára idegenek, még akkor is, ha történetesen tüneteket nem okoznak, és nevük alapján beillenek az enterobiom természetes tagjai közé. Ezért ők kiválthatják a szervezet természetes védekezését, azaz a megevett idegen baktériumok eliminálását, de immunológiai reakcióját is indukálhatják. Felmerül a kérdés szabad-e egy szervezetet ilyen módon terhelni? A kiürítés folyamata hasonló lehet a *Carbo activatus* szemcsék távozásához. A megevett csírák bélcsatornában maradása azok adhéziós, inváziós és szaporodási képességével és mennyiségével arányos, és a fogyasztás befejezése után valószínű, hogy kevés kivételtől eltekintve, végleg kiürülnek, mert nem tudtak az enterobiomba beépülni.
2. Az újszülött-, a csecsemő- és a gyermekkorban lévő, valamint károsodott szervezetű személyek esetében nagy tömegű idegen baktérium bevitele, ugyan más-más okból, de nem javasolt, mert befolyásolhatják a természetes bélflóra kialakulását, illetve fertőzést okozhatnak az egyébként ártalmatlan csírák.
3. Egészséges személyek esetében a preventív baktériumbevitel teljesen értelmetlen, mert mit akarunk elérni vele? Esetleg csak megbolygatjuk a normál viszonyokat.

4. Enteralis panaszok esetén a legfontosabb tennivaló a kiváltó ok gyors megállapítása és az annak megfelelő optimális oki kezelés azonnali elkezdése. Az ok eliminálása után a bélflóra, ha egyáltalán károsodott, a biológiai rendszerekre jellemző, természetes módon regenerálódni fog minden egyéb beavatkozás nélkül is – lásd pl.: az endoszkópos vizsgálat előtti hashajtás utáni helyzetet.
5. A sokat emlegetett antibiotikus kezelés okozta káros hatás egyéntől és a használt szer fajtájától függően mindössze a kezelések elenyésző 1–10%-ában fordul elő, általában nem súlyos, általános és/vagy hasi tünetekkel, amelyek az adag csökkentése vagy a szer elhagyása után elmaradnak. Hogy a tünetek közül mennyi írható a bélflóráváltozás rovására, az az egyéntől és a bélflórájától is függő. (Egyes esetekben a hasmenést, egy addig tünetmentesen hordozott mikroorganizmus – pl.: *C. difficile*, *C. albicans* stb. – elszaporodása, túlsúlyba kerülése okozta.)
6. Antibiotikus kezelés előtt, illetve azzal párhuzamosan adott élő baktériumoktól hatás csak akkor remélhető, ha azok rezisztensek/polirezisztensek, mert egyébként az alkalmazott szer őket is elpusztíthatja. Az ilyen kezelés ellen szól, hogy rezisztens/polirezisztens élő baktériumokat nem szabad emberekkel etetni, a szervezetükbe bevinni és a széklet útján a környezetbe juttatni! E csíráknak a rezisztencia terjedése szempontjából súlyos és nem kívánatos következményei lehetnek.
7. A gyomornedvnek és az epeváladéknak a baktériumok elleni védekezésben játszott szerepe a baktérium fajtájától függően kérdéses, mert a megevett mikroorganizmusok kitenyészthetők voltak a székletből. Továbbá az is ismert, hogy már 1–10 virulens *Shigella*, *Salmonella* vagy *E. histolytica* is okozhat enterális fertőzést a gyomornedv és az epeváladék jelenlétében is.
8. Nagy tömegű élő baktérium kiterjedt és huzamos fogyasztása a természetbe kerülés miatt környezet-ökológiai, szennyezési szempontból is problémát jelenthet.
9. A génmódosított/rekombináns mikroorganizmusok alkalmazásának kérdése, hasonlóan az egyéb génmanipulált élőlényekéhez, központi állásfoglalást igényel! Ilyen csíráknak az emberekbe és a környezetbe juttatása csak szigorú kritériumok betartása mellett lehetséges, de nem kívánatos.
10. Ha egy kiválasztott apatogén baktérium vagy egy rekombináns törzs képes olyan vegyületet szintetizálni, amelyik az elfogyasztó bélrendszeréből hiányzik, akkor annak szubsztitúciós célból történő etetése indokolt lehet.

11. A *Mecsnikov* által javasolt natúr, savanyú tejtermékek fogyasztása támogatható, mert azok természetesek, kárt nem okozhatnak, és nem is drágák.

Irodalom

1. **Ralovich B, Rauss K:** Das Schicksal der Maus-avirulenten Salmonellen bei oraler Verabreichung. Zbl Bakt Hyg I Abt Orig 1969; **211**: 315-334.
2. **Ralovich B, Rauss K:** Egérre nézve avirulens salmonellák sororális bevétel után. Orvostudomány 1970; **21**: 51-71.
3. **Ralovich B, Emődy L, Barna K és mtsai:** Orálisan adott élő bélbaktériumok ürítése embereknél. Orvostudomány 1972; **23**: 45-52.
4. **Ralovich B, Emődy L, Barna K és mtsai:** Excretion of Orally Administered Intestinal Bacteria in Humans. Zbl Bakt Hyg I Abt Orig 1974; **226**: 82-90.
5. **Emődy L, Ralovich B, Barna K és mtsai:** Physiological Effect of Orally Administered Endotoxin to Man. JHEMI 1974; **18**: 455-459.
6. **Ralovich B, Emődy L:** What is the Effect and Fate of Orally Administered Living or Heat Killed Bacteria and Endotoxin? Whites Science 2019; **12**: 18-27.
7. **Prakash S, Bhathena J:** Live bacterial cells as orally delivered therapeutics. Expert Opin Biol Ther 2005; **10**: 1281-1301.
8. **Detmer A, Glenting J:** Live bacterial vaccines – a review and identification of potential hazards. Microbial Cell Factories 2006; **5**: 23 doi:10.1186/1475-2859-5-23
9. FAO/WHO: Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Rome 2006.
10. **Joint FAO/WHO Expert:** Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina 2001. FAO Food and Nutrition paper **85**: 1-33.
Joint FAO/WHO Working Group: Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, 2002. FAO Food and Nutrition paper **85**: 34-55.
11. **Altman LK:** Who Goes First? The Story of Self-experimentation in Medicine. University of California Press, USA. 1987.
12. **Mecsnikov E:** Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. In: The prolongation of life: Optimistic studies. Heinemann W, London. England. 1907. pp. 161-183.
13. **Mecsnikov E:** The Prolongation of Life. Mitchell P.C. (Ed.), G.P. Putnam's Sons, New York, USA. 1908.
14. **Prakash S, Tomaro-Duchesneau C, Saha S és mtsai:** The Gut Microbiota and Human Health with an Emphasis on the Use of Microencapsulated Bacterial Cells. BioMed Res Intern 2011; ID 981214 | <https://doi.org/10.1155/2011/981214> 14.
15. **Bertazzoni Minelli E, Benini A:** Relationship between number of bacteria and their probiotic effects. Microbial Ecology in Health Disease 2008; **20**: 180-183.
16. **del Rio B, Redruello B, Fernandez M és mtsai:** Acid Bacteria as a Live Delivery System for the in situ Production of Nanobodies in the Human Gastrointestinal Tract. Front Microbiol 2019. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03179>

Levelezési cím: Dr. Ralovich Béla (nyugdíjas)
8649 Balatonberény, Rozmaring u. 13.
e-mail: ralovich.b@gmail.com