

CSIKI ZOLTÁN DR., EGYETEMI ADJUNKTUS; ZEHER MARGIT PROF. DR., EGYETEMI TANÁR

III. számú Belgyógyászati Klinika, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debreceni Egyetem, Debrecen

PRE-, PRO- ÉS SZINBIOTIKUMOK SZEREPE, KEDVEZŐ ÉLETTANI HATÁSAIK

A BÉLFLÓRA EGY KOMPLEX, DINAMIKUSAN VÁLTOZÓ BAKTÉRIUMKÖZÖSSÉG, MELY RÉSZT VESZ AZ ANYAGCSERÉBEN, A BÉLFAL BARRIER FUNKCIÓJÁNAK FENNTARTÁSÁBAN, A KÓROKOZÓK ELLENI VÉDEKEZÉSBEN ÉS A GAZDASZERVEZET MUKÓZÁLIS IMMUNRENDSZERÉNEK MEGFELELŐ MŰKÖDÉSÉBEN. VÁLTOZÁSOK A BÉLFLÓRÁBAN KÜLÖNFÉLE KÓRÁLLAPOTOKHOZ, ÚGYMINT HASMENÉSHEZ, FERTŐZÉSEKHEZ, SŐT ALLERGIÁHOZ VEZETHETNEK. A NORMÁLIS FLÓRA VISSZAÁLLÍTÁSA PROBIOTIKUMOK, PREBIOTIKUMOK, VAGY SZINBIOTIKUMOK ÁLTAL KULCSSZEREPET JÁTSZIK A SZERVEZET EGÉSZSÉGÉNEK FENNTARTÁSÁBAN. ELŐNYÜK, HOGY BIZTONSÁGOSAK, OLCSÓK, KÖNNYEN FELHASZNÁLHATÓK; ÉS A HATÁSMECHANIZMUSUK JOBB MEGÉRTÉSE ÁLTAL KÖR-VONALAZÓDNI LÁTSZIK ALKALMAZÁSUK KÖRE. EBEN A KÖZLEMÉNYBEN ÁTTEKINTJÜK A PRO-, PRE- ÉS SZINBIOTIKUMOK JÓTÉKONY HATÁSAIT ÉS LEHETSÉGES FELHASZNÁLÁSUKAT BIZONYOS BETEGSÉGEKBEN.

Kulcsszavak: bélfóra, prebiotikumok, probiotikumok, szimbiotikumok, emésztőszervi betegségek

THE INTESTINAL MICROFLORA IS A COMPLEX AND DYNAMICAL BACTERIAL COMMUNITY, WHICH HAS METABOLIC ACTIVITY, MAINTAINS THE INTESTINAL BARRIER, INDUCES COLONIC RESISTANCE AGAINST PATHOGENS AND MODULATES THE HOST'S MUCOSAL IMMUNE SYSTEM. ALTERATIONS IN NORMAL BACTERIAL FLORA CAN CONTRIBUTE TO VARIOUS PATHOLOGICAL DISORDERS, SUCH AS DIARRHOEA, INFECTIONS OR EVEN ALLERGY. RESTORATION OF THE COMMENSAL MICROFLORA WITH PROBIOTICS, PREBIOTICS OR SYNBIOTICS PLAYS A KEY ROLE IN THE PROMOTION OF HUMAN HEALTH. THEY HAVE THE PROMISE TO BE SAFE, INEXPENSIVE AND EASY TO ADMINISTER; AND UNDERSTANDING THEIR PROTECTIVE MECHANISMS WILL HELP TO DEVELOP THEIR RATIONAL APPLICATION. IN THIS REVIEW, WE DISCUSS THE BENEFICIAL EFFECTS OF PRE-, PRO- AND SYNBIOTICS; AND THEIR POSSIBLE ADMINISTRATION IN CERTAIN DISEASES.

Key words: microflora, prebiotics, probiotics, synbiotics, digestive diseases

BEVEZETÉS

Szervezetünk állandó fenyegetettségnek van kitéve a külvilág által. Az idegen anyagok, a kórokozó mikroorganizmusok illetve a stressz csak néhány a szervezet egészségét, integritását veszélyeztető tényezők közül. A környezetünkből folyamatosan kerülnek be potenciálisan patogén mikrobák az emésztőrendszerünkbe, mely számukra optimális környezet biztosít a megfelelő tápanyag-ellátottság, pH, hőmérséklet és a mintegy 400 m²-nyi „támadható” felület folytán. A szervezet azonban kialakított egy összetett védelmi rendszert, mely által hatéko-

nyan védekezhet az ilyen, és ehhez hasonló behatolókkal szemben. A védvonal fizikai megtestesülését a nyálkahártya hámsejtjei és a közöttük lévő sejtkapcsoló struktúrák (tight junctions) alkotják. Mindezt tovább erősíti a hámsejtek felszínét borító nyákréteg (glycocalix) [1], illetve a hámsejtek által termelt antimikrobiális peptidok (AMP), mely utóbbiak biofilmréteget képezve fedik be a nyálkahártya felszínét, ezáltal az nemcsak mechanikai, hanem kémiai barrier is képez a mikrobák inváziójával szemben [2]. Azonban ez a védelmi rendszer nem lenne teljes a beleket fiziológiásan kolonizáló mikrobaközösség, a bélfóra

nélkül, mely ideális körülmények között a szervezettel összhangban, egymás funkcióját kiegészítve létezik.

A BÉLFLÓRA FELÉPÍTÉSE ÉS FUNKCIÓJA

Születéskor a bélrendszer steril környezet, magzatvízzel telített és benne baktérium nem található. Természetes szülés során az újszülött a szülőcsatornán áthaladva először az anya rektális és vaginális baktérium flórájával, többek között Streptococcusokkal, Staphylococcusokkal, Enterobaktériumokkal találkozik, melyek a tápcsatornájába kerülve meg-

lehetősen heterogén összetételű bélflo-rát eredményeznek az első néhány nap során. Az oxigén elfogyasztásával azonban ezek a baktériumok optimális anaerob környezetet hoznak létre a Lactobacillusok és Bifidobacteriumok számára, melyek így az újszülött tápcsatornájában domináns mikroorganizmusokká válnak 1-2 héten belül stabilizálják bélflo-rája összetételét [3]. Az enterális flóra kialakulásában és fenntartásában szerepet játszik a colostrummal bejutó, majd a bélben levő B limfociták által termelt IgA is. A bél kolonizációja tökéletlen lesz, vagy optimális egyensúlyának kialakulása több hetet is késhet koraszülött, antibiotikummal kezelt, mesterségesen táplált vagy császármetszéssel született csecsemőknél [4]. A kolonizáló bifidogén baktériumok fontos tényezők a bél és az immunrendszer megfelelő fejlődésében. Szerepet játszanak a bélhám (villusok, crypták) éréseben [5], a sejtek differenciálódásában, az angiogenezisben, a Peyer plakkok megfelelő fejlődésében, illetve a kezdeti Th2 túlsúlyú citokin profil egyensúlyi irányba történő eltolódásában [6].

Egy felnőtt ember emésztőcsatornája közel 7-9 méter hosszú, s átlagosan 400-500 baktériumfaj népesíti be, melyek az egész emberi test összes sejtjének a 95%-át alkotják. Elkülöníthetjük egymástól a bélrendszerben állandóan (autochton), illetve átmeneti jelleggel jelen lévő (allochton) mikrobákat. A felnőtt bélflo-rában a Bacteroides, Bifidobacteria, Eubacteria és Peptostreptococcus genusok dominálnak. A kisebb számban jelen lévő organizmusok, úgymint a Streptococcus és Lactobacillus genus, valamint az Enterococcus, Clostridium, és Bacillus genus, a szubdomináns flóra részét képezik. Az átmeneti mikroflórát ugyanakkor különböző exogén baktériumok alkotják, amelyek a bevitelt követően sértetlenül haladnak át a beleken. A természetes bélflo-rát alkotó baktériumokkal szembeni immuntolerancia kifejlődésének pontos folyamata a mai napig sem tisztázott teljes mértékben, azonban számos olyan tényezőt ismerünk, melyek által a mikrobák jelenléte nem aktiválja a szervezet immunrendszerét. Az egyik legfontosabb tulajdonsága a normál bélflo-rát alkotó baktériumoknak, hogy általában nem hatolnak át a bélnyálkahártya hámsejtrétegén, de ha mégis, akkor a természetes mukózális immunrendszer gyorsan ha-

tástalanítja őket, s nem fejlődik ki szisztemás immunválasz [7]. További érdekes megfigyelés, hogy egyes baktériumok képesek modulálni a saját és nem-saját antigén struktúrák elkülönítésében kulcszerepet játszó Toll-szerű receptorok ligandjait, mely által mérsékelik a szervezet immunválaszát [8].

Az egészséges bélflo-ra biztosítja a szervezet számára szükséges tápanyagok optimális felszívódását, továbbá közvetlenül vagy speciális fehérjék termelésével gátolja az idegen baktériumok megtelepedését, védi a bélnyálkahártya sejtjeinek épségét, segíti az immunrendszer fejlődését és kiegyensúlyozott működését [9]. Napi energiaszükségletünk kb. 10%-át biztosítják pl. olyan metabolitok termelésével (arginin, glutamin és rövid láncú zsírsavak – SCFA Short Chain Fatty Acids), melyeket a bélhámsejtek fő energiaforrássként hasznosítanak. Szerepük van a táplálékkal bejutott, emésztetlen poliszacharidok lebontásában, szerves anyagok felszívódásában (kalcium, magnézium, vas), továbbá számos, a szervezet számára létfontosságú vitamint (tiamin, folsav, pyridoxin, K-vitamin) szintetizálnak. A mikroflóra másik fontos funkciója, hogy védelmi vonal szerepét tölti be kórokozók széles skálájával szemben, megakadályozva azok kolonizációját a bélben. A bélflo-ra láthatóan számos behatoló kórokozóval szemben biztosít védelmet, amelyek között megemlíthetők a Clostridium, Escherichia coli, Salmonella, Shigella és Pseudomonas bizonyos formái, valamint a Candida albicans, és egyéb gombafajták is [10]. Ez egyrészt azért valósul meg, hogy a bélflo-ra baktériumai a nyálkahártyához tapadva az epitélisejteken lévő receptorokon kompetícióba lépnek a patogén mikrobákkal. Másrészt egyes kommenzális mikrobák, általában tejsav-baktériumok baktericid, vagy bakteriosztatikus fehérjéket termelnek a kórokozókval szemben [11]. Megfigyelték továbbá, hogy a Bifidobacteriumok, Lactobacillusok és a Streptococcus thermophilus által termelt tejsav csökkenti a kolónia pH-értékét, ezáltal gátolva az egyéb anaerob baktériumok növekedését [11]. Az egészséges bélflo-ra fontos szerepet tölt be az immunrendszer megfelelő működésében is. Fokozzák a szekretoros IgA termelődését, továbbá hatással vannak a fagocita aktivitásra és az antigén-prezentáció folyamatára is. A bélflo-ra megfelelő összetétele biztosítja

a bélnyálkahártya permeabilitásának épségét [13].

Ha az emésztőrendszer természetes védelmi mechanizmusai gyengülnek, olyan eseménysor mehet végbe, amely káros a szervezet számára és megbetegedéshez vezethet. A tejsav-baktériumok és a Bifidobacteriumok koncentrációjának jelentős csökkenése a bélflo-ra hibás működésének jele. Amennyiben a bélflo-ra nem kellőképpen felkészült a gazdaszervezetet támadó kórokozókval szemben, azok előidézhetik a nyálkahártya reakcióját, amelyet az immunrendszer gyulladásos válaszreakciója követ. Így a bélfalra kiterjedő erőteljes lokális immunválasz megváltoztatja a bélcsatorna átteresztő képességét, és váltakozva okozhat hasmenést vagy székrekedést. Mivel a bélflo-rát építő és károsító baktériumok is az élelmiszerekkel kerülnek be a szervezetünkbe, kiemelten fontos a táplálkozás minősége. A fertőzött, rossz minőségű ételek, a túlzott cukor- és alkoholtartalmú italok fogyasztása, a gyakori antibiotikus terápia, vagy a nem ivóvíz tisztaságú, vegyszerekkel terhelt víz mind a bélflo-ra egyensúlyának felbomlásához vezethet, melynek helyreállítása kulcsfontosságú a szervezet egészségének fenntartásában.

A szervezet számára előnyös baktériumokat tartalmazó ételek fogyasztásának jótékony hatását az emberiség már évezredekkel ezelőtt felismerte. Minderre a Szentírás Teremtés Könyvében is történik utalás, mely szerint a hosszú életű Ábrahám tejet és vaját fogyasztott (Biblia, Genesis 18:8). A fennmaradt ókori források alapján a klasszikus római tudomány egyik polihisztorja, Plinius Kr. e. 76-ban az erjesztett tejtermék fogyasztását javasolta gyomor- és bélbetegségek esetén [6]. A jótékony baktériumtörzsek preventív orvoslásban való modern alkalmazásának koncepciója a fagocitózis kutatásában elért eredményeinek elismeréseként 1908-ban orvosi Nobel-díjjal kitüntetett Ilja Mecsnyikov nevéhez kötődik. Ő ismerte fel a Lactobacillust tartalmazó joghurt fogyasztásának szerepét a kaukázusi hegyi pásztorok átlagostól jóval hosszabb élettartamában [14]. A modern tudomány probiotikum néven ismeri ezeket a szervezet számára előnyös mikrobákat. A probiotikumok olyan élő mikroorganizmusok, melyeket élelmiszerekben vagy étrend-kiegészítőkből megfelelő módon és mennyiségben adva jótékony hatással vannak a

gazdaszervezet egészségi állapotára [15]. A probiotikus baktériumok többek között pozitív irányba hangolják a bélflóra összetételét, segítik a bélhám barrier funkcióját, továbbá hatással vannak a mukózális immunrendszerre is. Hasonlóan előnyös a szervezet számára az ún. prebiotikumok bevétele is, amelyek definíciójuk szerint olyan „nem emészthető élelmiszer-összetevők, melyek egy, vagy több, az egészségi állapotot kedvezően befolyásoló, bélben levő baktérium növekedését és/vagy metabolizmusát szelektíven stimulálva, jótékony hatást gyakorolnak a gazdaszervezetre” [16]. Ennek a kritériumnak az emészthetetlen, vízben oldódó oligoszacharidok, főleg a frukto-oligoszacharidok, galakto-oligoszacharidok és a laktulóz felelnek meg. Ezek a molekulák nem emészthetők meg a gyomorban és vékonybélben, így érintetlenül jutnak el a vastagbélbe ahol szubsztrátként szolgálnak a bélflóra anyagcseréje számára [17]. Számos élelmiszer és étrend-kiegészítő egyszerre tartalmaz pro- és prebiotikumot, ilyenek például az olyan probiotikus tejtermékek, amelyek a tej eredet folytán már eleve tartalmazznak prebiotikumot, például galakto-oligoszacharidokat, illetve esetenként inulinnal is dúsítottak. Ezek egymás hatásait felerősítve még értékesebb táplálékot jelentenek a szervezet számára. Ezt a pro- és prebiotikum kombinációt együttesen szimbiotikumnak nevezzük.

PROBIOTIKUMOK

Eddigi ismereteink alapján a probiotikumok számos területen fejtenek ki jótékony hatást. Segítenek visszaállítani a normál bélflórát (fertőzés, antibiotikum kúra vagy sugárterápia után), csökkentik a béltartalom pH értékét, részt vesznek a szervezet számára emészthetetlen tápanyagok lebontásában, a karcinogének béllumenből való eltávolításában, különféle vitaminokat szintetizálnak, javítják a kalcium felszívódását, továbbá szerepük van a vér koleszterinszint csökkentésében.

Egyik legfontosabb funkciójuk, az immunrendszert támogató és a patogén mikrobáktól védő hatásuk többféleképpen valósul meg. Javítják a bélfal barrier funkcióját, mivel serkentik a bélhámka termelődést [18,19], csökkentik a bélfal áteresztőképességét [20], továbbá egyes probiotikumok – ilyen például

az LGG, azaz *Lactobacillus rhamnosus* – hátráltatják a bélhámsejtek apoptosizását is [21]. A probiotikumok számos más módon is csökkentik a patogén mikroorganizmusok szaporodását és károsító hatását. A nyálkahártyához tapadva elfoglalják a patogén mikrobák elől az epitelsejteken lévő receptorokat, továbbá többféle antimikrobiális hatású anyagot szintetizálhatnak, mint például hidrogén-peroxidot, bakteriocint vagy bakteriolizint [22]. Mindezen hatásaikon túl, fontos szerepet játszanak a bélnyálkahártya immunfolyamatainak megfelelő működésében is. Többek között serkentik az antitesttermelést [23], fokozzák a fagociták és a természetes ölüsejtek számát és aktivitását [24-26], és a T sejtek apoptózisát [27]. Általánosságban a probiotikumok csökkentik a pro-inflammatorikus citokinek (IL-8, TNF-alfa, IFN-gamma) termelődését, s velük szemben az anti-inflammatorikus citokinek (IL-10, TGF-béta) szintézisét elősegítik [28,29]. A védekező mechanizmusok serkentésének tanulmányozása során megfigyelték, hogy az *L. casei* DN 114 001 és *L. casei* shirota tartalmú probiotikus joghurtalok fogyasztása mellett a *H. pylori* fertőzés tripla terápiaja során a patogén eradikációja nagyobb arányban volt sikeres, mint a probiotikus kiegészítésben nem részesülteknél [30]. További vizsgálatok kimutatták a probiotikumok előnyös hatásait influenza vakcináció esetén. Az eredmények alapján a szeroprotekció és szerokonverzió szignifikánsan magasabb volt a probiotikumot szedőknél a probiotikumot nem fogyasztó vakcinázott csoporthoz képest. Emellett megfigyelték azt is, hogy a vakcinára egyébként gyengébben reagálóknál a probiotikus termékkel való kiegészítés hatására relatíve magasabb ellenanyag-titereket regisztráltak, mint azok esetében, akik a vakcinára jobban reagáltak [31]. A vizsgálatok összességében azt is bizonyították, hogy a probiotikumok szedése egészséges emberekben is serkenti az immunrendszer működését, fokozva az ellenálló képességet, melyre a fokozódó stressz, a pihenés-, illetve alváshiány, továbbá a csíragazdag környezet immunpróbáló hatása miatt fokozottan szükség van.

Ahhoz, hogy jótékony hatásukat megfelelő mértékben kifejhessék a szervezetben, a probiotikumoknak számos biztonsági és technológiai kritériumnak is meg kell felelniük. Először is, biztonsági

szempontból nem lehetnek patogének a gazdaszervezet számára, genetikailag stabilnak kell lenniük, továbbá nem lehetnek képesek antibiotikum-rezisztencia gének átadására egyéb mikrobák számára. Mindezek mellett, a probiotikumoknak meg kell őrizni életképességüket az élelmiszerben a termék szavatossági ideje alatt, túl kell élniük a béltraktuson való áthaladást, illetve legalább ideiglenesen képesek legyenek kolonizációra. A leginkább elterjedt probiotikumok a Bifidobaktériumok és a Lactobacillusok. A Bifidobaktériumok a felnőtt vastagbél flórájának 25%-át, míg az újszülött flórájának 95%-át alkotják. Működésük során B-vitaminokat, emésztő enzimeket (kazein foszfatáz, lizozim) és különféle metabolikus végtermékeket (acetát, laktát) termelnek [32]. Bakteriocinek szintézise által gátolják a többi anaerob, illetve patogén baktérium (pl. *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella*.) szaporodását [33]. A *Lactobacillus casei* GG (LGG) bár ellenáll a gyomorsav és az epe emésztő hatásának, a vastagbélbe csak rövid időre, az esetek többségében kevesebb, mint egy hétre képes kolonizálni [34]. Alkalmazásuk teljes mértékben biztonságos, Lactobacillusokhoz kapcsolódó allergiás reakciót sehol sem jegyezték fel, valamint nem jelentettek egyetlen tejsav-baktériumhoz kapcsolódó allergiás reakciót sem [35].

A probiotikumok jótékony hatását számos kórállapotban bizonyították. Fogyasztásuk segít a széles spektrumú antibiotikumok alkalmazása miatt kialakuló diszbakteriózis, bélnyálkahártya károsodás és következményes hasmenés megelőzésében és kezelésében [36,37]. Klinikai vizsgálatok igazolták a probiotikumok hatékonyságát a fejlődő országokban, trópusi területekre utazók hasmenésének megelőzésében. Az esetek 85%-ban igazolható az infekciós eredet (leggyakoribb kórokozó az enterotoxikus *E. coli*), kisebb részben a szervezet számára szokatlan élelmiszer összetevők, s azok elkészítési módja a kiváltó ok. Az úgynevezett ételmérgezésekhez kapcsolódó hasmenések különböző mikrobiális toxinok, illetve vegyi anyagok következményei. Ilyenek a Na-glutamát, a nehézfémek, inszekticidok, és természetes toxinok (baktériumokban, gombákban, egyes tengeri halakban). A probiotikumok, többek között a *S. thermophilus*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus* és *B. bifidum*

az utazók hasmenésére kifejtett preventív hatását számos klinikai vizsgálat igazolta [38,39]. A probiotikumok haszna igazolódott továbbá az irritábilis bélbetegségben (IBS) is, mely egy krónikus, a felnőtt lakosság jelentős részének (a nyugat-európai országokban ez a lakosság 15-20%-át érinti) életminőségét erősen rontó állapot. IBS-ben megváltozik az intestinális mikroflóra az egészségesekhez képest, csökken a *Lactobacillus* és *Bifidobacterium*ok száma. A normál flóra összetételének változása kedvezőtlen irányba változtatja az epithel integritását, a mucosa immunvédekezését, a fermentációs folyamatokat és a motilitást [40], mely szélgyörcsökhöz, illetve hasmenéshez vagy székrekedéshez vezethet. Vizsgálatok igazolták, hogy egyes *Lactobacillus*ok és *Bifidus*-tartalmú termékek szignifikánsan csökkentik a puffadást, a hasi fájdalmat és javítják a széklet konzisztenciát IBS-ben [41-43]. Újabb kutatások ráirányították a figyelmet az allergiás betegségek kifejlődése és a szervezet baktériumflórájának immunrendszert moduláló képessége közötti összefüggésekre. Számos klinikai tanulmány biztató eredményekről számolt be a pro- és prebiotikumok alkalmazását illetően atópiás ekcémában [44,45] és ételallergiában [46]. Allergiában a legismertebb immunológiai eltérés a Th2 hiperaktivitás, mely specifikus IgE antitestek termeléséhez vezet. A probiotikumok alkalmazásának hatására fokozódik a Th1 sejtek aktivitása, az IFN-gamma és az IL-10 termelődése, ezáltal kontrollálva a Th2 sejt működést, mérsékelve az allergiás reakciót [46]. A probiotikumok jótékony hatása igazolódott az autoimmun gyulladásos bélbetegségekben, a colitis ulcerosában és a Crohn-betegségben is. Colitis ulcerosában a normál bélflóra megbomlik, a patogén baktériumok száma emelkedik (pl. *Clostridium*ok), csökken a mukóza integritása és nő a permeabilitása. Kutatások igazolták, hogy számos probiotikus baktérium (*B. bifidum*, *B. longum*) serkenti az anti-inflammatorikus citokin (IL-10, IL-4, TGF- β) termelődését, illetve az IgA termelés fokozása által erősíti a mukózális barriert [47]. Vizsgálatok szerint *Bifidobacterium*ok által erjesztett tej rendszeres fogyasztása szignifikánsan csökkenti a betegség aktivitását, és nagymértékben javítja a bélnyálkahártya szövettani képét [48]. A colitis ulcerosa súlyos eseteiben teljes vastag-

bél eltávolítás történik és a vékonybélből székkeltartó tasak, ún. pouch kerül kialakításra, melynek gyulladása a pouchitis. A probiotikumok sikeresen alkalmazhatóak a pouchitis remissziójának fenntartásában, hasznukat a szövettani kép javulása is alátámasztja [49,50]. Hasonlóan a colitis ulcerosához, a Crohn betegségben is kimutatható a bélflóra megváltozása, a *Bifidobacterium* és a *Lactobacillus* törzsek számának csökkenése, s számos kutatás vezetett biztató eredményekre a probiotikumok betegségaktivitást csökkentő hatásait illetően [51,52].

PREBIOTIKUMOK

A prebiotikumok fokozzák a probiotikus baktériumok szaporodását és kolonizációját, kompetíció útján megakadályozzák a kórokozók megtapadását a bél epitheliumán és elősegítik a patogén baktériumokra nézve káros anyagok képződését is a bélumenben. Számos élelmiszerfajtaiban megtalálhatók, többek között tejtartalmú élelmiszerekben, zöldségekben, húsárkban, hüvelyesekben, hagymában, fokhagymában, articsókában, banánban és paradicsomban is.

A prebiotikumok szelektíven stimulálják a hasznos endogén bélflóra tagjait, úgymint a *Bifidobacterium*okat és *Lactobacillus*okat, melyek speciális oligoszacharid transzportáló és bontó enzimekkel rendelkeznek [53,54]. A bélflóra összetételét és működését befolyásoló hatásai által a prebiotikumok nem csak a patogén mikrobák kolonizációját gátolják, hanem fontos szerepet játszanak a szervezet immunrendszerének megfelelő működésében, a védekező mechanizmusok serkentésében [55]. Az oligoszacharidok fokozzák a rövid szénláncú zsírsavak (SCFA) termelődését, melyek azon túl, hogy a vastagbél epithelisejtjei számára energiaforrásként szolgálnak, elősegítik a bélnyálkahártya integritását a mucin termelés fokozása által [55]. Az oligoszacharidok az általuk serkentett kommenzális bélflóra védő hatásain túlmenően közvetlenül is megakadályozzák a patogén mikroorganizmusok bélnyálkahártyához történő adhézióját. Mivel hasonló struktúrákkal rendelkeznek, mint a nyálkahártyán található glikoprotein és glikolipid receptorok, melyekhez a kórokozók kötődnek, képesek megkötni a káros mikrobákat, még mielőtt azok a bélnyálkahártyához kapcsolódnának [56].

A prebiotikumok élettani hatásainak kutatása az utóbbi 10-15 évben vett nagy lendületet. A probiotikus baktériumok különböző kórállapotokban mutatott jótékony hatásainak elősegítésén túl, számos egyéb előnyös tulajdonsággal rendelkeznek. A prebiotikumok zsírsavanyagcserére gyakorolt hatására vonatkozó kontrollált vizsgálatok szerint hatékonyan bizonyultak a kardiovaszkuláris betegségek prevenciójában. A prebiotikumok szedése javítja a szervezet lipid profilját, csökkentve a triglicerid-, a totál koleszterin- és az LDL koleszterinszintet, illetve emelve a HDL koleszterinszintet [57]. Fontos szereppel bírnak a tumorok kialakulásának megelőzésében is. Magas zsírtartalmú, alacsony rosttartalmú nyugati diéta fogyasztása jelentősen csökkenti a vastagbélben levő apoptotikus sejtek számát és daganatképződéssel társul [58]. Az inulin és oligofruktánok antikarcinogén hatása rövidláncú zsírsavak (butirát, propionát) képződése által valósul meg, melyek segítik a bélmotilitást, csökkentve a bélhámsejtek karcinogénnel szembeni expozíciójának idejét, illetve gátolják a tumorsejtek növekedését és metasztázáló képességét, továbbá indukálják azok apoptózist [59]. A prebiotikumoknak kedvező hatást tulajdonítanak az osteoporózis és egyes hiányállapotok megelőzésében, mivel az oligoszacharidok azzal, hogy megkötik az ionokat és azokat a vastagbélbe juttatják, fokozzák a kalcium, vas, magnézium, cink bélből történő felszívódását [60]. A számos jótékony hatás mellett néha azonban kellemetlen mellékhatások is jelentkezhetnek. Túlzott mennyiségű prebiotikum fogyasztása fokozott bélgázképződéshez, hasi görcsökhöz és puffadáshoz, és esetenként hasmenéshez is vezethet [61].

KÖVETKEZTETÉS

Európában a 65 évesnél fiatalabb lakosság szív-érrendszeri betegségek miatti halálozásának több mint harmada a táplálkozással áll összefüggésben. Az elfogyasztott élelmiszernek a szervezet egészségi állapotára gyakorolt hatását támasztja alá az a megfigyelés is, mely szerint a daganatos megbetegedések jelentős része, körülbelül 30-40 %-a megelőzhető lenne egészséges táplálkozással. Az egészséges táplálkozás nem más, mint a megfelelő minőségű élelmiszerek, élelmi anyagok és italok olyan

arányban és mennyiségben, kellő változatossággal történő rendszeres fogyasztása, amely bizonyítottan csökkenti betegségek kockázatát, azaz valóban „egészségünkre válik”. Az egészséges táplálkozás szerves részét képezheti a pro-, pre- és szinbiotikumok fogyasztása, melyek biztonságosak, jól tolerálhatók a szervezet számára, és egészséget támogató értékük az immunrendszer pozitív irányú hangolásában, a bélflóra tett

jótékony hatásban, valamint a bélszövetek előnyös befolyásolásában számos mechanizmus tekintetében kellőképpen bizonyított. Fontos megjegyezni azonban, hogy jótékony élettani hatásaik a megfelelően nagy mennyiségű bevitel (legalább 109-1010 CFU) mellett csupán az alkalmazásuk időtartamára korlátozódnak, emiatt folyamatos és rendszeres fogyasztásuk indokolt, hogy az általuk biztosított előnyös mechanizmusok a

szervezet számára hosszú távú egészségmegőrző hatással bírjanak. Bár számos tanulmány eredménye áll jelenleg is rendelkezésünkre, az egyes pro- és prebiotikumok hatásmechanizmusainak, illetve klinikai sajátosságainak jobb megértéséhez további vizsgálatok szükségesek, melyek által meghatározhatóvá válhatna az egyes kórállapotokra bizonyítottan előnyös hatással bíró pro-, pre és szinbiotikum kombinációk ideális összetétele.

IRODALOM

1. Bruewer N, Samarin S, Nusrat A. Inflammatory bowel disease and the apical junctional complex. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1072: 242-52.
2. Lapis K. Az antimikrobiális peptidok és a mintázatfelismerő receptorok szerepe a bélrendszer homeosztázisának fenntartásában. *Orv Hetil* 2009; 150: 2146-9.
3. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 91: 48-55.
4. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 19-25.
5. Sharma R, Schumacher U, Ronaasen V, Coates M. Rat intestinal mucosal responses to a microbial flora and different diets. *Gut* 1995; 36: 209-14.
6. Demeter P. A probiotikumok alkalmazásának lehetőségei emésztőszervi betegségekben. *LAM* 2006; 16: 41-7.
7. Macpherson AJ, Gatto D, Sainsbury E, Harriman GR, Hengartner H, Zinkernagel RM. A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria. *Science* 2000; 288: 2222-6.
8. Williamson SI, Wannemuehler MJ, Jirillo E, Pritchard DG, Michalek SM, McGhee JR. LPS regulation of the immune response: separate mechanisms for murine B cell activation by lipid A (direct) and polysaccharide (macrophage-dependent) derived from *Bacteroides* LPS. *J Immunol* 1984; 133: 2294-300.
9. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915-20.
10. Salminen S, Isolauri E, Onnela T. Gut flora in normal and disordered states. *Chemotherapy* 1995; 41 (1 Suppl): 55-155.
11. Fons M, Gomez A, Karjalainen T. Mechanisms of colonization and colonisation resistance of the digestive tract. *Microbial Ecol Health Dis* 2000; 12 (2 Suppl): 240S-6S.
12. Tannock GW. Control of gastrointestinal pathogens by normal flora. In: Klug MJ, Reddy CA, editors. *Current perspectives in Microbial Ecology*. Washington DC: American Society for Microbiology, 1984. P. 374-82.
13. Isolauri E, Majamaa H, Arvola T, Rantala I, Virtanen E, Arvilommi H. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology* 1993; 105: 1643-50.
14. Sanders ME. Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health. *J Nutr* 2000; 130: 384S-90S.
15. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; 66: 365-378.
16. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401-12.
17. Cherbut C. Inulin and oligofructose in the dietary fibre concept. *Br J Nutr* 2002; 87 (2 Suppl): 159S-62S.
18. Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003; 52: 827-33.
19. Caballero-Franco C, Keller K, De Simone C, Chadee K. The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G315-22.
20. Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, Diederichs B, Dmytrash A, Backer J, et al. Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium infantis* enhance epithelial cell barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G1025-34.
21. Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 50959-65.
22. Vuyst L, Leroy F. Bacteriocins from lactic acid bacteria: production, purification, and food applications. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2007; 13: 194-9.
23. Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 1992; 32: 141-4.
24. Shu Q, Gill HS. Immune protection mediated by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (DR20) against *Escherichia coli* O157:H7 infection in mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 34: 59-64.
25. Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes. *J Clin Immunol* 2001; 21: 264-71.
26. Pujol P, Huguet J, Drobnic F, Banquells M, Ruiz O, Galilea P, et al. The effect of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in the immune response to exercise. *Res Sports Med* 2000; 9: 209-23.
27. Di Marzio L, Russo FP, D'Alò S, Biorci L, Ulisse S, Amicosante G. Apoptotic effects of selected strains of lactic acid bacteria on a human T leukemia cell line are associated with bacterial arginine deiminase and/or sphingomyelinase activities. *Nutr Cancer* 2001; 40: 185-96.
28. Haller D, Bode C, Hammes WP, Pfeifer AM, Schiffrin EJ, Blum S. Non-pathogenic bacteria elicit a differential cytokine response by intestinal epithelial cell/leucocyte co-cultures. *Gut* 2000; 47: 79-87.
29. Maassen CB, van Holten-Neelen C, Balk F, den Bak-Glashouwer MJ, Leer RJ, Laman JD. Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered *Lactobacillus* strains. *Vaccine* 2000; 18: 2613-23.
30. Sýkora J, Valečková K, Amlerová J, Siala K, Dedek P, Watkins S, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 692-8.
31. Boge T, Rémigy M, Vaudaine S, Tanguy J, Bourdet-Sicard R, van der Werf S. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. *Vaccine* 2009; 27: 5677-84.
32. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995; 108: 975-82.
33. Simmering R, Blaut M. Pro- and prebiotics—the tasty guardian angels? *Appl Microbiol Biotechnol* 2001; 55: 19-28.
34. Goldin B, Gorbach SL, Saxelin M, Barakat S, Gualtieri L, Salminen S. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 121-28.
35. Isolauri E. Role of probiotics in food hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 263-71.
36. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999; 135: 564-8.
37. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2744-9.
38. Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, Hämäläinen P, Ihanola-Vormisto A, Muurasiemi-Isoviita L, et al. Prevention of traveler's diarrhoea by *Lactobacillus* GG. *Ann Med* 1990; 22: 53-6.
39. Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J.

- Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (2 Suppl): 430S-6S.
40. Pimental M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3503-3506.
 41. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1143-1147.
 42. Kim HJ, Camillieri M, McKinzie S. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 895-904.
 43. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173-010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 104-14.
 44. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1604-10.
 45. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005; 90: 892-7.
 46. Savilahti E, Kuitunen M, Vaarala O. Pre and probiotics in the prevention and treatment of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 243-8.
 47. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1103-8.
 48. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1133-41.
 49. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-9.
 50. Ulisse S, Gionchetti P, D'Alò S, Russo FP, Pesce I, Ricci G, et al. Expression of cytokines, inducible nitric oxide synthase, and matrix metalloproteinases in pouchitis: effects of probiotic treatment. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2691-9.
 51. Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 653-8.
 52. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1462-4.
 53. Barrangou R, Azcarate-Peril MA, Duong T, Connors SB, Kelly RM, Klaenhammer TR. Global analysis of carbohydrate utilization by *Lactobacillus acidophilus* using cDNA microarrays. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 3816-21.
 54. González R, Klaassens ES, Malinen E, de Vos WM, Vaughan EE. Differential transcriptional response of *Bifidobacterium longum* to human milk, formula milk, and galactooligosaccharide. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74: 4686-94.
 55. Lomax AR, Calder PC. Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence. *Br J Nutr* 2009; 101: 633-58.
 56. Shoaf-Sweeney KD, Hutkins RW. Adherence, anti-adherence, and oligosaccharides preventing pathogens from sticking to the host. *Adv Food Nutr Res* 2009; 55: 101-61.
 57. Ooi LG, Liong MT. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 2499-522.
 58. Risio M, Lipkin M, Newmark H, Yang K, Rossini FP. Apoptosis, cell replication and Western style diet induced tumorigenesis in mouse colon. *Cancer Res* 1996; 15: 4910-16.
 59. Pool-Zobel BL, Sauer J. Overview of experimental data on reduction of colorectal cancer risk by inulin-type fructans. *J Nutr* 2007; 137 (11 Suppl): 2580S-4S.
 60. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Liang L, Gunn SK, Darlington G, et al. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 471-6.
 61. Pederson A, Sandstrom B, Van Amelsvoort JMM. The effects of ingestion of inulin on blood lipids and gastrointestinal symptoms in healthy females. *Br J Nutr* 1997; 78: 215-22.