



Euroopa Maaelu Arengu  
Põllumajandusfond:  
Euroopa investeeringud  
maapiirkondadesse

# MIKROBIOOM JA TERVIS

*TERVIS – FÜÜSILINE, VAIMNE, SOTSIAALNE HEAOLU* WHO



**BioCC**  
Bio-Competence Center

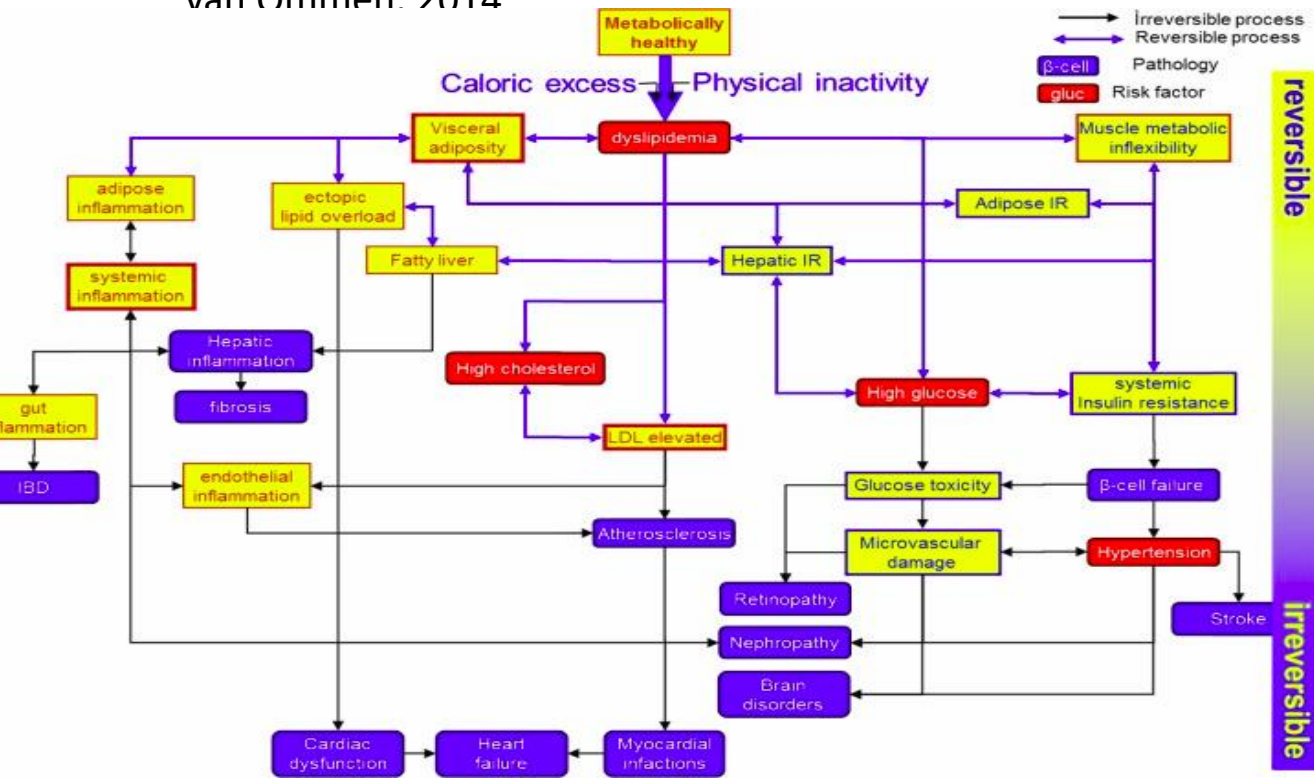
## Marika Mikelsaar

TARTU ÜLIKOOLI EMERIITPROFESSOR

TOIDULIIT 10.02.2022

# • AINEVAHETUSE ˘TASAKAAL TERVISE HEAKS - fenotüüpiline fleksiibelsus

van Ommen. 2014



## MIS TAKISTAB?

Stress Kriisid ja vähene Füüsiline aktiivsus  
Desinfektandid, Antibiootikumid, ravimid

Toit – üliküllus, küllastatud rasvad, NaCl ja  
suhkru liig, e-ained

VAJALIKE ÜHENDITE PUUDUS või  
Äärmuslikud Dieetid

Liigsteriilsus, “hygiene hypothesis” =  
vähene ELURIKKUS

Elanikkonna vananemine

# SUPERORGANISM

## Mikrobioota

Tasakaalustatud individuaalne süsteem  
dominant/alluv/kontaminant

## MIKROBIOOM >200 Genus

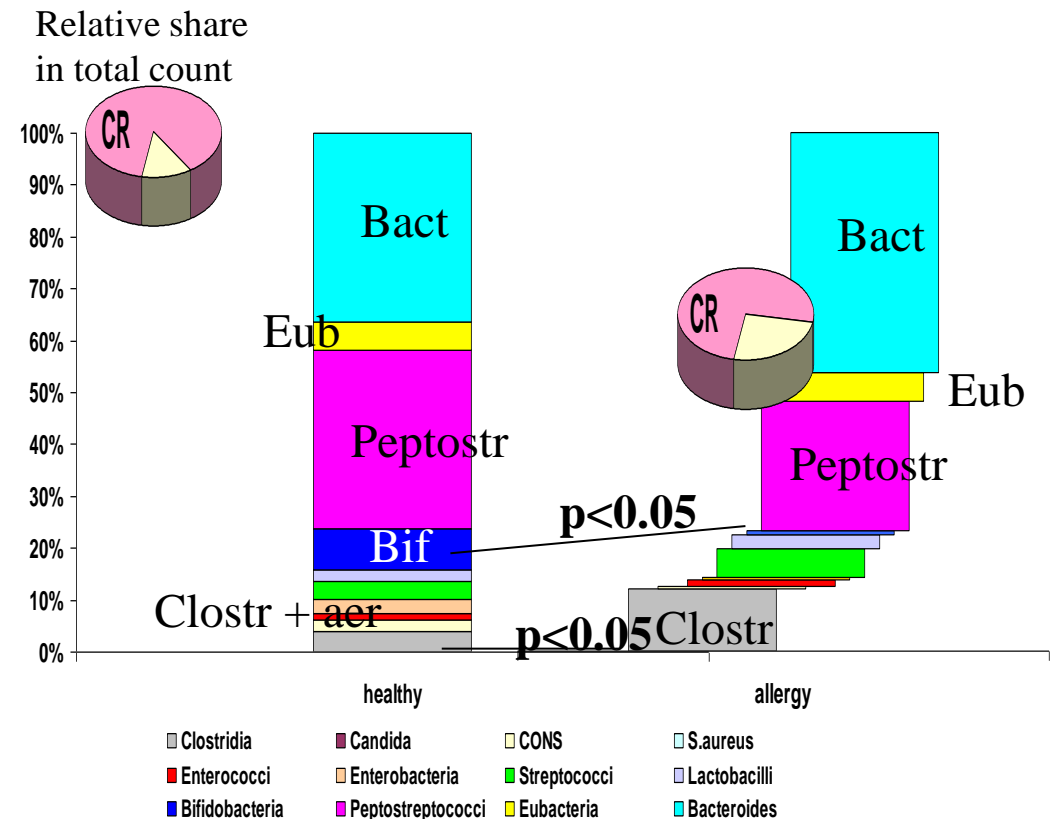
Bakteroidid/Firmikuudid

**Laktobatsillid**, AKKERMANSIA

Klostriidid –Faecalibacterium prausnitzii, bifidobakterid

**INDIVIIDL STABIILNE HULK JA  
LIIGID  
PÕIMUNUD METABOLIIDID  
NORMAALSELE AINEVAHETUSELE  
KAITSE INFEKTSIOONI VASTU**

## DÜSBIOOS

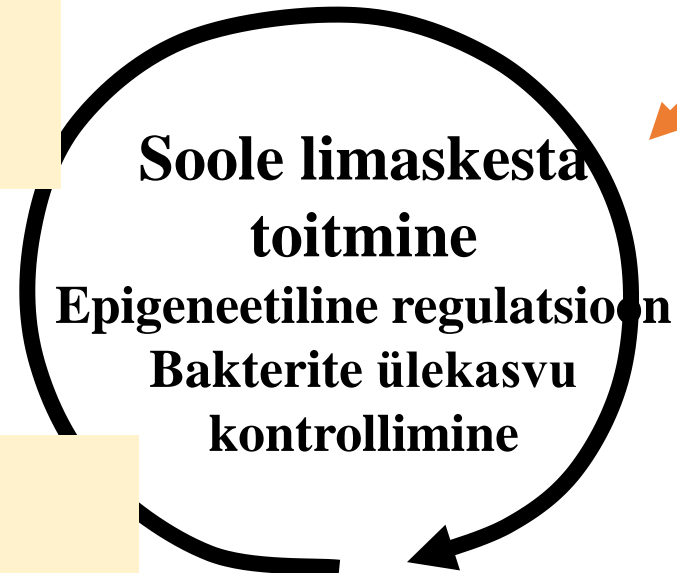


# Mikrobioomi metaboliidid

Süsivesikute fermentatsioon:  
äädik-, piim-, propioon hape

CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>

Limaskestas  
permeaabelsuse vastu  
# kolonotsüütide kasvu  
regulatsioon  
# kartsinogeenide  
detoksifikatsioon



Proteiin-aminohapped  
biogeensed amiinid, NO

Skatool  
Kadaveriin  
Indool  
Fenoolid  
H<sub>2</sub>S  
NH<sub>3</sub>

Põletik  
Toksiline toime

# Mikrobiom infektsioonide vastu

- Kohalik – retseptorite blokk

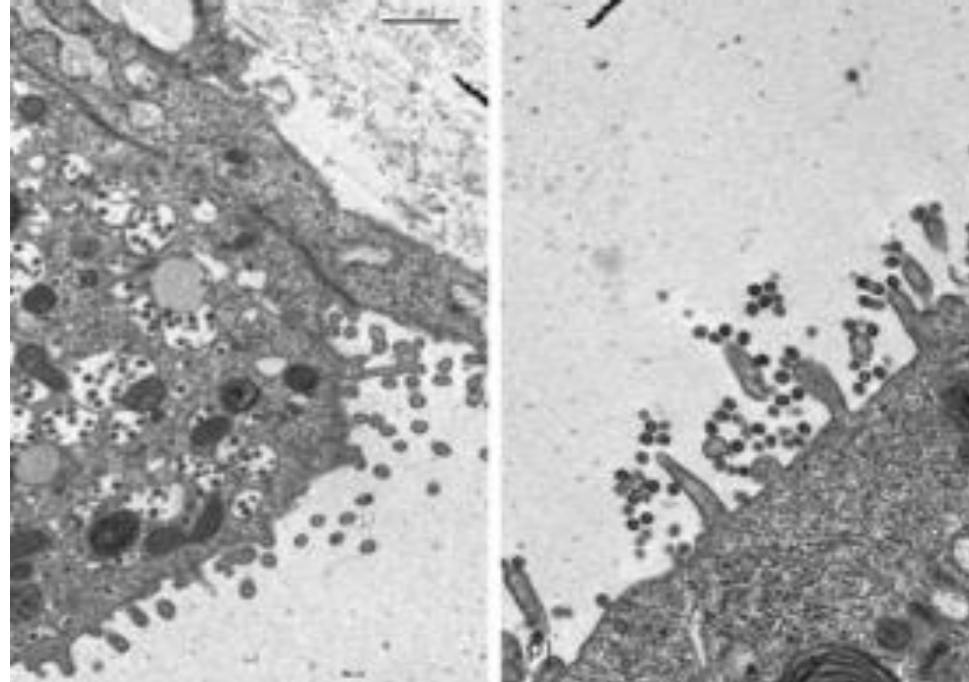
## Sars -19

DELTA tüvi kahjustab kopsukude

MB pole

OMICRON tüvi - ülemised hingamisteed MB  
KAITSEB,

SUITSETAJATEL KAHJUSTATUD



- **Miks?** Mõnel lõpevad kergelt MITMETE bakterite, viiruste infektsioonid?

Tugev geneetiline kaitsevõime, Noor organism

Rikkalik mikrobiota

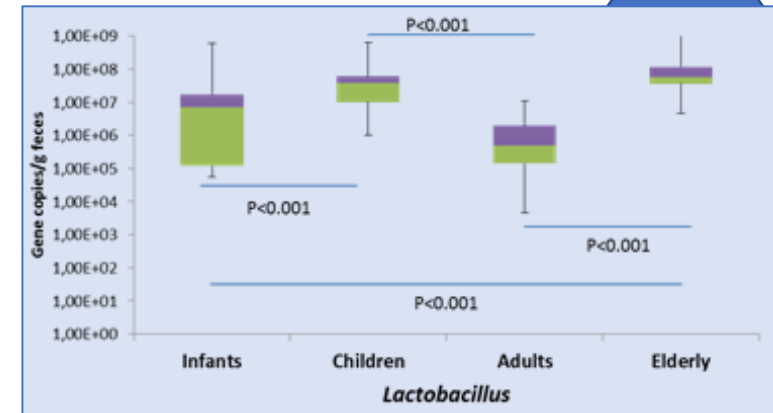
Haigustekitaja väike annus- MASK =

**Vastus PIIRIVALVE:**

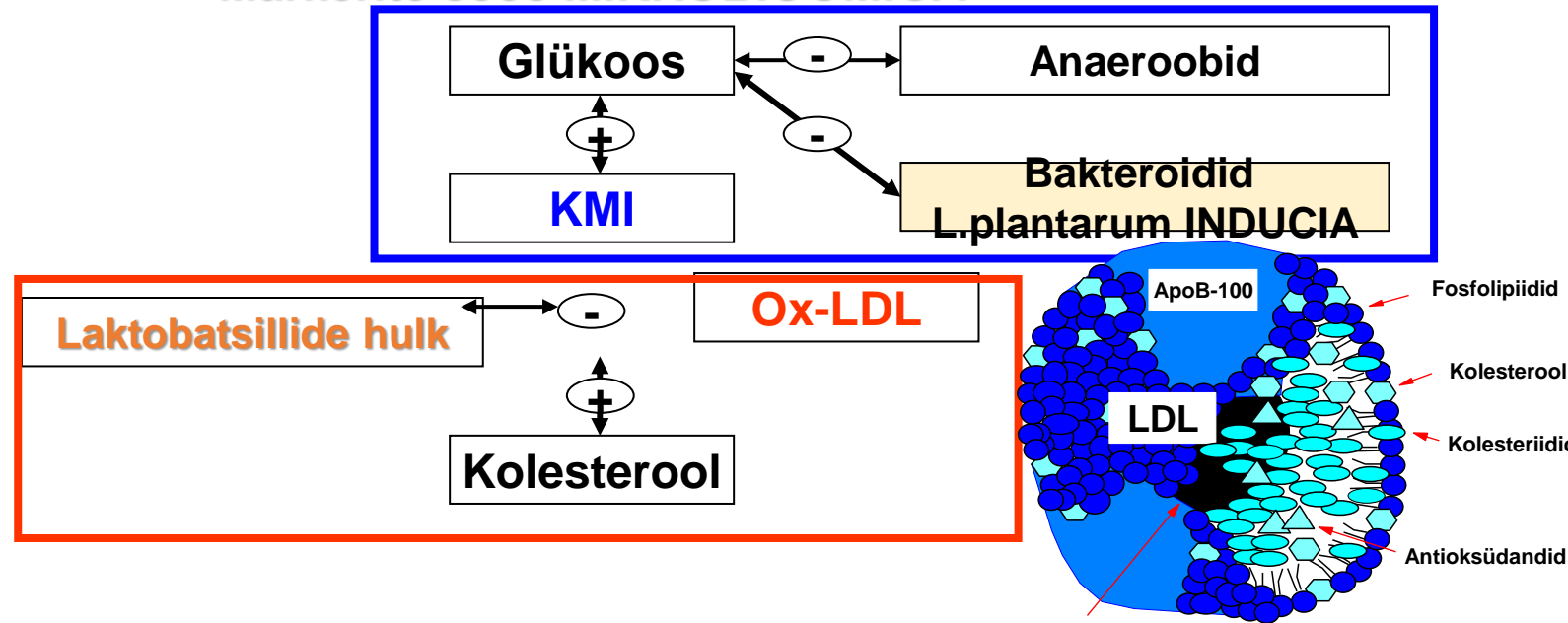
Tänu EESKÄTT KAASASÜNDINUD IMMUUNSUSELE **makrofaagid T-rakud killerid**

# EAKAD:Toit ja Mikrobiom

- Kõrgenenud süstoolne vererõhk leiti (34%) ja diastoolne (16%),
  - ülekaal (37%) ja rasvumine (24%), millega kaasnesid suurenenud kolesterooli väärtused 76%
- Söömisharjumused - vereseerumi aterogeenseid näitajaid ja vererõhu taset.
  - Kolesterooli kõrgemad väärtused **kohvi ja juustu**
  - seevastu madalamaid väärtusi **piimatoodete, teejoomise** puhul



## Ateroskleroosi ja MET-S Markerite seos MIKROBIOOMIGA

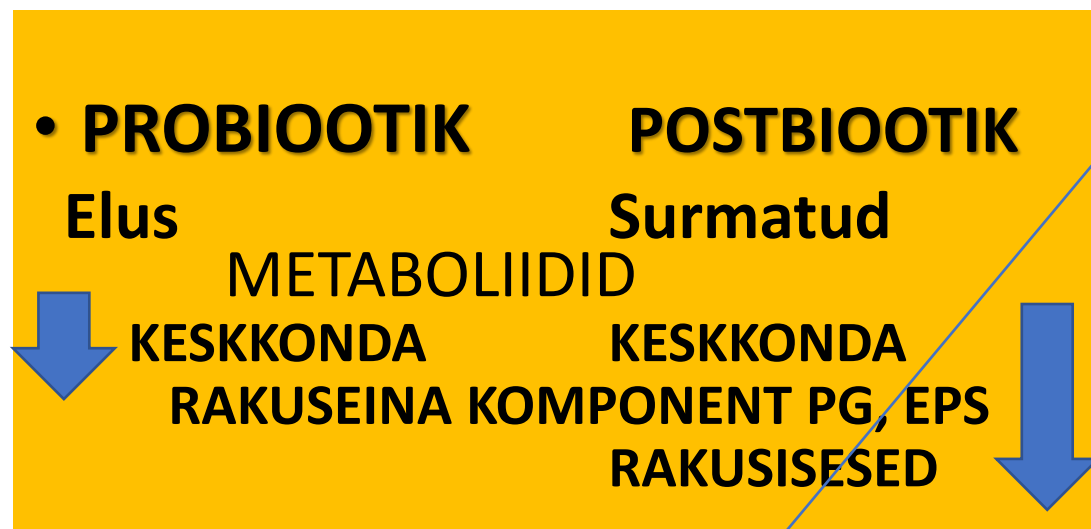


Mikelsaar et al., Anaerobe 2010

Mikelsaar jt 2008; Hütt jt 2008,; Soovares jt 2007

Vereseerumi oksüdeeritud LDL tase oli negatiivses korrelatsioonis soolestiku laktobatsillide hulgaga

# BENEFICIAL BACTERIA



VÄÄRINDATUD **TOIT**  
Mikroob + kasulikud  
ained **TOIDUST**  
**TOIDULISAND**

## TOIT

- Piim, jogurt, juust omavad erinevat **antioksidantset aktiivsust** – loomulikke bioaktiivseid molekule.
- Vit A, E, C, CLA, karotenoide ja Glutatioon, katalaas, superoksiid dismutaas. Proteiine nagu kaseiin, laktoferriin. Aminohapped nagu tsüsteiin, türosiin, trüptofaan, lüsiin

**AVALDUB PROBIOOTIKU JA POSTBIOOTIKU TOIMES**

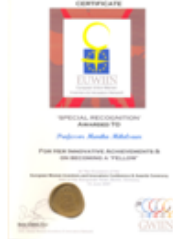
**Prebiootikud** - toit bakteritele

# TARTU Probiootikud



## Origin of *Lactobacillus fermentum* ME-3

- 1995 from the GI tract of Estonian 1-year healthy child (Sepp *et al.*, Acta Paediatr.1997, Mikelsaar *et al.* 2001)
- Inventors: Mikelsaar, Zilmer, Kullisaar, Songisepp, Annuk, 2001
- Deposited in April 2001 in Germany as DSM 14 241, Acronym ME-3
- Patent applications of Univ. of Tartu:
  - Priority application in Estonia 29.06.2001
  - International application PCT/EE02/00006 28.06.2002; EPO examination report 2003
  - Probiotik. RU 22 84354 27.09.2006
  - US patent, US 7 244,424 B2 Jul 17, 2007
  - EPO patent 2011



Origin: ***Lactobacillus plantarum* TENSIA™**

1995. Isolated from GI tract of 1-y old healthy Estonian infant

Bio-Competence Center of Healthy Dairy Products LLC

DSM 21380 Acronym Tensia

Inventors: Songisepp, Mikelsaar, Rätsep, Zilmer M, Priority 2008

Russian patent 2013

Antimicrobial activity e.g. listeria, salmonella, shigella

plantaricin, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> NO CLA

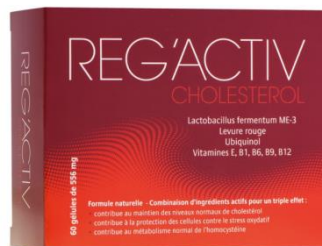
- peptides with ACE-inhibitory properties
- metabolism of putrescine-spermidine

***L.plantarum* inducia**

- Metaboolne toime
- Putresstiin/ Spermidiin
- NO BSH
- Immuunkaitse



Antimicrobial activity enterobacteria  
Antioxidative properties



L f ME-3  
Vitamins  
L-cysteine  
Ubiquinol,  
Monacolin



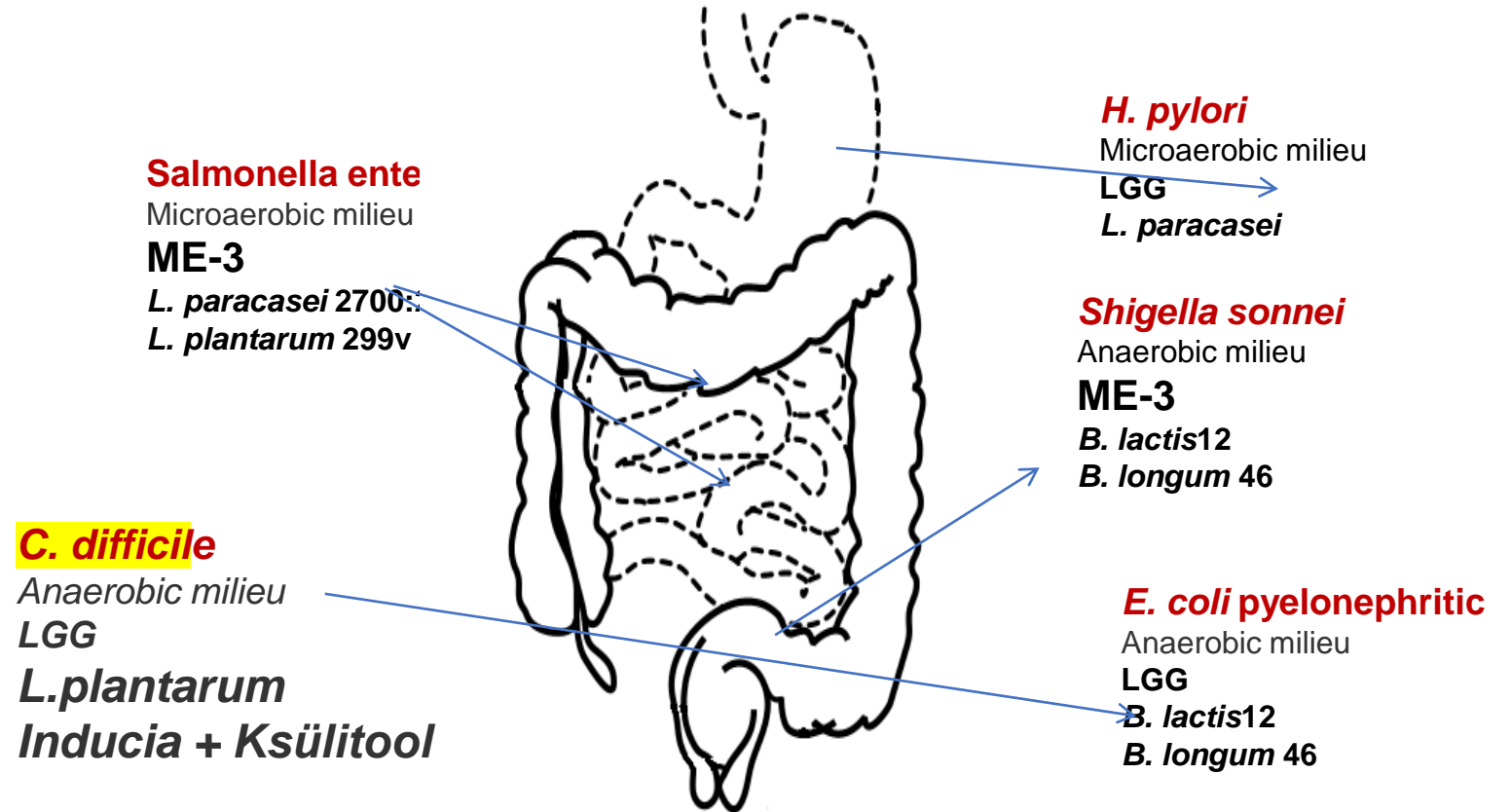
Mai 2015

[www.regactive.com/en/](http://www.regactive.com/en/)



# Mikrobioomi arendus – kasulikud LAKTOBATSILLID

- Infektsiooni KAITSEKS kasutatavad: :
- PROBIOOTIKUMID:



# Probiootiline Harmony™ Südamejuust

Probiootiline Harmony™ Südamejuust loodi koostöös Tervislike Piimatoodete Biotehnoloogia TAK, Tartu ja Maaülikooli ja E-Piima OÜ vahel 2005-2008

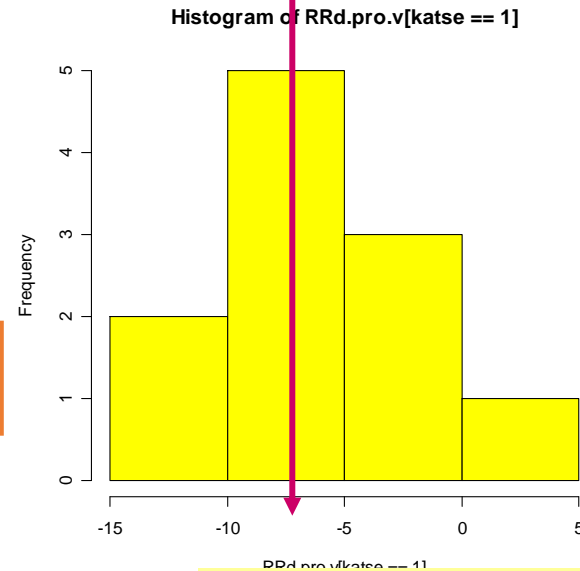


<http://www.tensia.eu/>

**Diastoolne vererõhk**

**Laktobatsillid: NO, polüamiinid  
Veresoonte silelihaste lõõgastajad**

Songisepp et al, 2010  
Hütt et al, 2011  
Sharafedinov et 2013

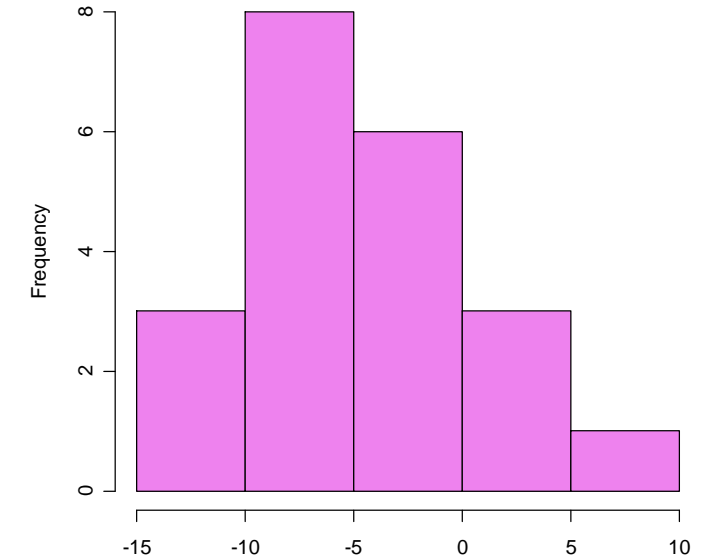


**RRdiastoolne**  
Langes 7 / 11 (64 %)  
Tõusis 1 / 11 (9 %)  
Jäi samaks 3 / 11 (27 %)

**Piloot/ohutusuring**  
Kaksikpime platseboga kliiniline uuring vabatahtlikel  
Südame-veresoonkonna haiguste riskigrupp = eakad

**Tehnoloogia väljatöötamine ettevõttele**

**Täiskasvanud  
EAKAD**

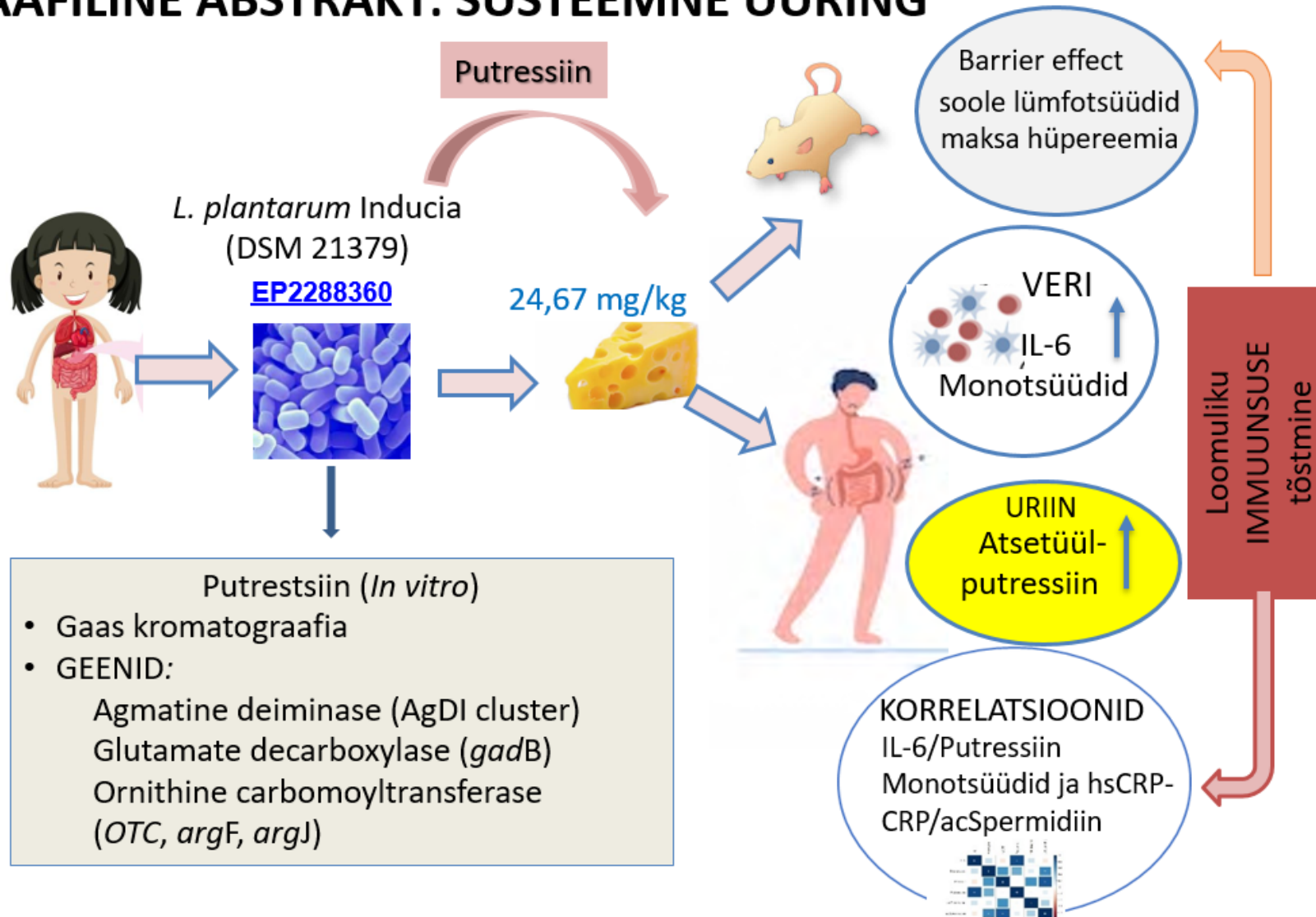


**RR diastoolne**  
Langes 15 / 21 (71 %)  
Tõusis 2 / 21 (10 %)  
Jäi samaks 4 / 21 (19 %)

# aktiveerib kaasasündinud immuunsuse näitajaid

Mikelsaar et al. 2020

## RAAFILINE ABSTRAKT: SÜSTEEMNE UURING



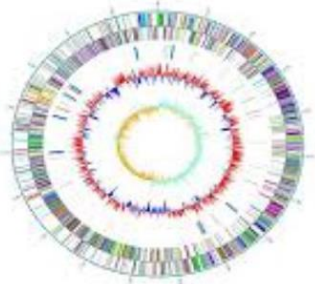
Genome

*L. plantarum*

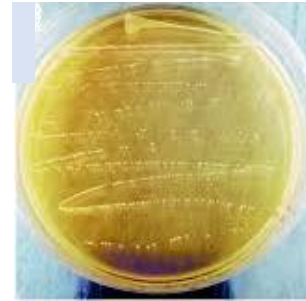
Inducia

In vitro (assay)

In vivo



Length: 3,111,021 bp



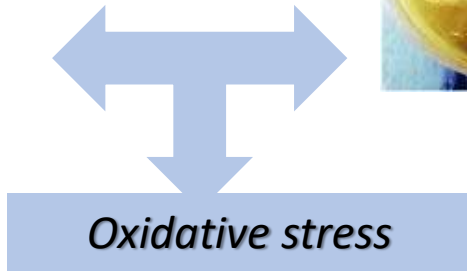
Probiotic



6X10<sup>9</sup> CFU per serving

Trials

- (1) 150g/daily, 3wk/2wk washout/3wk
- (2) 150g/daily, 8 wk (vöi 4wk/4wk)
- Placebo



Catalase KatE  
 Thiol peroxidase, Tpx-type  
 Thioredoxin reductase  
 Glutathione reductase/peroxidase  
 NADH peroxidase NPx/NADH oxidase  
 Pyruvate oxidase

TAA<sub>LA</sub>  
 Total antioxidant capacity  
 Reduced and oxidized glutathione



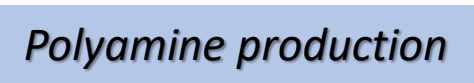
NADPH-dependent FMN reductase (yieF)

Nitric oxide



Choloylglycine hydrolase

Bile salts hydrolase activity  
Cholesterol degradation



Glutamate decarboxylase enzyme  
Ornithine carbomoyl transferase

Putrescine production



18-65 years old  
N 74



Fecal samples (qPCR)  
(*L. plantarum* Inducia)

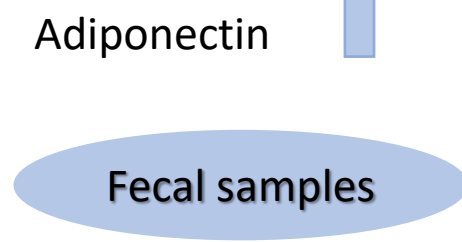


Blood samples

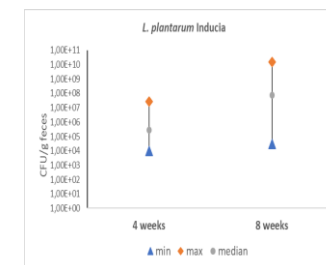
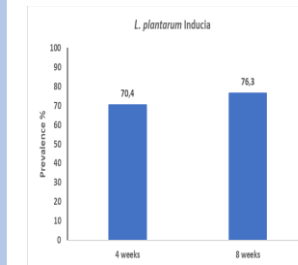
- TC
- HDL-C
- LDL-C
- Ox-LDL
- TG
- ApoA/B
- HbA1c
- IL-6
- TPX
- TAC
- Adiponectin



LDL-C  
 ox-LDL  
 TC/HDL-C  
 LDL-C/HDL-C  
 TPX  
 OSI



Adiponectin



# Probiotic Identity Card: A Novel “Probiogenomics”

Approach to Investigate Probiotic Supplements

Metagenoomis rohkesti vast proteiin-kodeerivaid geene:

**ME-3** puhul glutatioon peroksüdaas ja reduktaas,

**Inducia** puhul 7 tioredox ja glutatioon süsteemi geeni

**“Teadusele ja progressile on iseloomulik,  
et nad järjepidevalt avavad meie jaoks uusi  
vaatevälju”**

**( Louis Pasteur)**

**Teadmised MIKROOBIDE  
OSAST MEIE  
AINEVAHETUSES =  
TERVISE säilitamise  
võimalustest**

**TÄNAN !  
KALLEID KAASTEELISI**

**TAK kaastöötajaid**  
Eesti Maaülikooli  
AS Tere  
E-Piim tötajaid