

# Teaduspõhiselt probiootikumidest: kas innovatiivsus on jõudnud probiootikumide rakendamiseni?

Marika Mikelsaar<sup>1,2</sup>, Epp Songisepp<sup>2</sup>, Reet Mändar<sup>3</sup>

Inimese mikroobikoosluste olemasolu on teada üle sajandi. Samapalju on aega kulunud inimesega kaasas olevate kasulike bakterite kohta teadmiste hankimiseks ja uudsete arusaamiste tekkeks, kuidas neid tervise heaks rakendada. Nüüdseks on olemas hulk teadmisi, millest mõnda on võimalik praktiliselt rakendada, samas on väga palju veel uurida ja avastada. Artikkel algab teemaga seotud mõistete meenutamise (mikrofloora, mikrobiota, mikrobiom, probiootikum, prebiootikum, sünbiootikum, postbiootikum), samuti antakse ülevaade probiootikumidega seotud regulatsioonidest. Järgneb ülevaade Eestis välja töötatud ja Eestis kasutusel olevatest probiootikumidest – see on info, mille pärast käesolev artikkel sündis. Nimelt on kõikidel täienduskursustel, kus mikrobiota käsitletakse, tekkinud osalejatel küsimus, milliseid probiootikume oma patsientidele soovitada. Seejärel antakse ülevaade probiootikumide väljatöötamise etappidest ning nende ökoloogilisest toimeprintsist. Lõpuks käsitletakse probiootikumide ja antibiootikumide kooskasutuse võimalusi.

## 1. INIMESE MIKROBIKOOSLUSED TERVISE KAITSEL

Inimese organismi rakulise ja humoraalse kaitsevõime dešifreerimisele 20. sajandi alguses panid aluse nobelistid Ilja Metšnikov ja Paul Ehrlich. Hiljem lisandus teadmine, et kaitsevõimes mängivad olulist rolli ka inimesega kooselavad bakterid. Neid kooslusi algselt tähistanud termin **mikrofloora** asendati 1990. aastatel täpsuse huvides terminiga mikrobiota, mille hulka kuuluvad sadades miljardites bakterid, arhebakterid, mikroseenid, protistid ja viirused. Viimase paarikümne aasta uuringute tulemusena on selgunud inimest asustavate mikroobiliikide suur sisemine heterogeensus – kindlasse liiki kuuluvad üksikud mikroobitüved võivad olla individuaalselt väga eripärased, sh geenikomplekt, morfoloogia, metaboliidid ja funktsionaalsed omadused (1–5). Võrreldes inimese genoomi 23 000 geeniga on teda asustavas **mikrobiomis** (mikrobiota kollektiivne genoom) üle 3,5 miljoni geeni. Need kõik määravad erinevate ainete, metaboliitide teket ja kuhjumist inimese ainevahetuses. Bakterirakkude kiire pooldumise tõttu on mikrobiota metaboolne aktiivsus ja mõju inimese tervisele märkimisväärne. Seetõttu nimetatakse mikrobiota vahel

ka „unustatud organiks“ ning inimest koos tema mikroobidega **superorganismiks**.

## 2. PROBIOOTIKUMI DEFINITSIOON

Mikrobiotas esinevaid organismile kasulikke baktereid asus esimeste seas uurima ukraina-juudi ja moldova verd teadlane Ilja Metšnikov (1845–1915). Märkimist väärib tema hüpotees seosest inimese toitumise, tervise ja kõrge ea vahel. Bulgaaria talupoegade pikaealisust seostas ta nende elutingimustega kõrgmägedes ja kindlate juuretisebakteritega (*Lactobacillus bulgaricus* ja *Streptococcus thermophilus*) fermenteeritud piimatoodete tarvitamisega. Metšnikov seostas piimhapet tekitavaid tervistavaid baktereid – laktobatsille ja streptokokke – eeskätt haigustekitajatega võitlemisega, pannes aluse **probiootikumide** ehk **probiootikute** (*pro bios*, ld + kr 'elu heaks', varem nimetati neid eubiootikumideks) mõistele ja esmasele rakendusele meditsiinis.

Probiootikumide teaduslik uurimine on nüüdseks sajandipikkune ja mikroobiliikide spekter on kõvasti laienenud. Probiootikume defineeritakse kui **elusaid mikroorganisme, mis sobivas hulgas manustatult avaldavad kasulikku mõju peremehe tervisele** (6, 7). Praeguseeni püsib keskne arusaam probiootikumidest kui inimese patogeenidega

Eesti Arst 2025;  
104(3):145–157

Saabunud toimetusse:  
13.11.2024  
Avaldamiseks vastu võetud:  
16.12.2024  
Avaldatud internetis:  
21.03.2025

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli emeriitprofessor,  
<sup>2</sup> BioCC OU,  
<sup>3</sup> Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi mikrobioloogia osakond

Kirjavahetajaautor:  
Reet Mändar  
reet.mandar@ut.ee

Võtmesõnad:  
probiootikum, mikrobiota, arendamine, regulatsioonid, ökoloogiline printsip

võitlejatest ning taastavatest ehk säilitavatest (ingl *maintenance*) mõjuritest mikrobioota koostise nihete ehk **düsbakterioosi** korral. Patsiendil avaldub düsbakterioos eeskätt seede- ja ainevahetushäiretena ehk **düsbioosina**.

Aastakümneid vaadati aga mööda Metšnikovi idee teisest poolest – probiootikumist kui veresoonte terviklikkuse ja kaudselt eluea pikkuse garandist (8). Lisaks probiootilise bakteri lokaalsele toimele seedetraktis jõuavad tema metaboliidid inimese vereringesse. See lõi uued kasutusvõimalused nn tsivilisatsioonihaiguste puhul, sh allergiate, südame-veresoonkonna haiguste ja ajutegevuse häirete ennetamiseks ja leevendamiseks (9–11). Tervisetõimete selgitamiseks on avastatud palju bakterite geene, mis on aluseks nende efektormetaboliitidele ja keerulistele funktsionaalsetele mehhanismidele (12). Tuntumad bakteriperekonnad probiootikumide arenduseks on piimhappebakterid *Lactobacillus* ja *Bifidobacterium* ning pärmseen *Saccharomyces*. Uued, teise põlvkonna probiootikumide tüved kuuluvad perekondadesse *Akkermansia*, *Bacillus*, *Propionibacterium*, *Roseburia*, *Prevotella*, *Parabacteroides* jt (13).

Oluline on märkida, et bakterite taksonoomiat pidevalt korrastatakse ja ühes sellega võivad muutuda ka tuntud bakterite nimed. Nii on hiljuti muutunud ka mitmete laktobatsillide nimed, kuna senise *Lactobacillus*'e perekonna bakterid on nüüd ümber grupeeritud 25 eri perekonda, sh *Limosilactobacillus*, *Lactiplantibacillus* jpt (5). Parema arusaadavuse huvides kasu-

tatakse praeguseni paralleelselt ka endisi nimesid.

Tähtis on meeles pidada, et probiootiliseks bakteriks ei saa nimetada mitte iga bakterit, mis kuulub nendesse perekondadesse või liikidesse, kuna liigisisised erinevused bakterite genoomis ja omadustes on märkimisväärsed ja seetõttu on kasulikud omadused sageli väga tüvespetsiifilised. Seega saab probiootikumi mõistet kasutada vaid sellise mikroobi puhul, mille **tüvespetsiifilisi** kasulikke omadusi on laborikatsetes ja/või inimuuringutes näidatud. Tabel 1 annab ülevaate, milliseid mikroobe saab ja milliseid ei saa nimetada probiootikumideks.

Veel on oluline märkida, et probiootikumi mõistega on tihedalt seotud mõisted prebiootikum, sünbiootikum ja postbiootikum. Nimelt on mitmed probiootikumide sisaldavad toidulisandid müügil **sünbiootikumidena**, mille koostisse kuuluvad lisaks probiootikumidele mitmesugused **prebiootikumid**, mida USA toidu- ja raviamet (*Food and Drug Administration*, FDA) on aktsepteerinud. Nende hulka kuuluvad 26 kasuliku prebiootilise efektiga dieetkiudainet, näiteks polüdekstroos, galaktooligosahhariidid, inuliin, ksülitool, seedimatu tärklis. Sünbiootilistes toidulisandites leiduvad prebiootikumid on probiootikumidele esmaseks toiduks, kuid neil on ka iseseisvaid kasulikke omadusi, näiteks võivad nad soodustada veresuhkru ja kolesterooli taseme füsioloogilist langetamist, vererõhu regulatsiooni, paremat seedefunktsiooni ja mineraalide imendumist ning kiiremat täiskõhutunde teket (14–16). Prebiootikumi-

**Tabel 1.** Mis on ja mis ei ole probiootikum? Modifitseeritud Reidi jt (2019) ning Hilli jt (2014) järgi (7, 18)

Probiootilised bakterid (või neid sisaldavad tooted)	Teised bakterid (või neid sisaldavad tooted), mida kehtivate reeglite kohaselt ei saa nimetada probiootilisteks
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Täpselt samastatud liik, mida ei kasutata tehnoloogilise juuretise</li> <li>• Tüve päritolu ja arendus on jälgitav:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Omadused (sh võimalikud tervisemõjud) on uuritud-kirjeldatud</li> <li>– Võimaliku tervisemõju avaldamiseks soovitatav doos on defineeritud</li> <li>– Omab tüve akronüümi</li> <li>– Tüvega läbi viidud teadusuuringute publikatsioonid on leitavad</li> <li>– Tüvi on deponeeritud tunnustatud mikroobikollektsiooni(de)s, omab selle kollektsiooni numbrit</li> <li>– Patendi/patenditaotluse olemasolu (enamasti)</li> <li>– Omab kaubamärki (-märke) (enamasti)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tehnoloogilise juuretisega fermenteeritud toode<sup>1</sup></li> <li>• Spontaanselt käärinud või defineerimata mikroobikooslust sisaldav toiduaine<sup>2</sup></li> <li>• Piimhappebakter, mille tüvespetsiifilisi omadusi ei ole uuritud</li> <li>• Täpsemalt defineerimata (ehk ilma akronüümita) „hea bakter“ või piimhappebakter</li> <li>• Mikroobide toodetud ühendid või mikroobirakkude komponendid</li> </ul>

<sup>1</sup> Näiteks jogurt, kuhu ei ole lisatud probiootilisi baktereid, aga mis sisaldab juuretise liike. Siiski on leitud, et ka mõned juuretistes kasutatavad liigid (*L. bulgaricus*, *Str. thermophilus*) soodustavad laktoosi seedimist (19).

<sup>2</sup> Näiteks hapendatud toorpiim, *kimchi* või hapukapsas koos toormest pärineva varieeruva mikroobikooslusega.

dega sarnaselt toimivad ka kiudainerikkad toiduained, nagu juurviljad, täisteraviljad, maisihelbed. **Postbiootikumiks** nimetatakse aga mikroobide toodetud ühendeid või mikroobirakkude komponente, millel on bioaktiivsed omadused (17).

### 3. PROBIOOTILISTE TOODETE JAOTUS JA REGULATSIOONID

Rahvusvahelises müügivõrgus kehtivate reeglite kohaselt sisalduvad probiootilised bakterid kolme liiki toodetes: probiootilised toidud, probiootilised toidulisandid ja elusad bioterapeutilised tooted (ingl *live biotherapeutic products*, LBP). Probiootiliste toitute ja toidulisandite eristamisel elusatest bioterapeutilistest toodetest on oluline kasutamise eesmärk ja sihtrühm. Probiootiliste toitute ja toidulisandite tarvitamise siht on tervetel ja riskirühmadesse kuuluvatel isikutel **säilitada** või **parandada tervist**. Seevastu ravimitaolised mikroobe sisaldavad LBP-tooted on suunatud teatud haiguste või patofüsioloogiliste seisundite **raviks** või **vältimiseks** (20, 21). Elusate biopreparaatide ehk LBP kategooriasse kuuluvaid tooteid on maailmas esialgu vähe ja teadaolevalt neid praegu Eestis ei müüda.

Mikroobiliikide kohta, mida Euroopa Liidus on lubatud kasutada toidus või söötades, kehtib Euroopa Toiduohutusameti (*European Food Safety Authority*, EFSA) bioloogiliste ohtude paneeli (*Panel on Biological Hazards*, BIOHAZ) poolt pidevalt uuendatav nimekiri, mis sisaldab ohutuks (*Qualified presumption of safety*, QPS) hinnatud mikroobide liike (22). Inimeste toitumise, muu hulgas erirühmadele mõeldud toiduainete terviseväidete jm küsimustega tegeleb EFSA toitumise, uuendtoidu ja toiduallergene paneel (*Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens*, NDA). ELi määruse nr 432/2012 kohaselt esitatakse ELi toitumis- ja tervisealaste väidete registris (*EU Registry of Health Claims*) kõik lubatud ja mitte-lubatud tervisealased väited, sh probiootilisi mikroobe puudutavad terviseväited (23). ELis võib toidutoodetes ja -lisandites (FP, FDS) kasutada probiootilisi mikroobe, kuid **toote pakendile on lubatud lisada vaid mikroobi liik ja akronüüm**. Toote spetsiifilises terviseväites sõna „probiootikum“ kasutamine pole aktsepteeritav – nimelt kannab see termin ise sõnumit „tervise heaks“. Samuti ei tohi kasutada konkreetse mikroobitüvega seostatavaid terviseväiteid,

kui need pole positiivselt läbinud EFSA-NDA paneeli ekspertiisi ja pole kantud toitumis- ja tervisealaste väidete registris lubatud väidete nimekirja.

Kliiniliselt tähtis uuendus on võimalus manustada probiootikume haiguste korral. Oluline suund LBP puhul on peale tava-päraste piirangute, nagu ohutus, jälgida kõrvaltoimete (*side-effects*) võimalikku teket. LBP puhul tegeleb vastavate regulatsioonidega Euroopa Ravimiamet (*European Medicines Agency*, EMA), samuti on LBP farmatseutilisi näitajaid kirjeldatud 2019. aasta Euroopa farmakopöas. Lisaks on pika nimega organisatsiooni *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) poolt valideeritud ja ravimina registreeritud juhendid ja soovitusel toodete kohta aktsepteeritud üle maailma. Seega alluvad LBPd bioloogiliste meditsiiniliste toodete seadusandlusele ja regulatsioonile (20). LBP kliinilised katsed on tavapäraselt pikemaajalised ja peavad keskenduma hästi defineeritud kliinilisele lõpptoimele ja biomarkeritele (21). Võrreldes keemilise koostisega ravimitega ja vaktsiinidega kehtivad elusaid baktereid sisaldavatele toodetele ja uutele biotehnoloogilistele toodetele (*new biotechnological products*, NBP) vähem ranged reeglid. Otsustav on kliinilise katsetuse väärtus. Nimelt on LBP puhul tegemist elusa mikroobi tõttu üheaegselt mitmesuguste efektormolekulide sisseviimisega inimese metabolismi, kus võivad ilmned ootamatud mittesoovitud toimed (21). Ilmselt määrab toime suuresti ökoloogiline keskkond, sealhulgas inimese mikrobiota (24), kuhu LBP satub koos oma ainevahetuse ja efektormetaboliitide rajaga.

Probleemid probiootikumide ja nende abil tervise säilitamise või taastamise tunnustamisega püsivad üleilmselt. Hoolimata arvukatest teaduspõhiselt arendatud probiootilistest toodetest puuduvad üldsusel ja ka meditsiiniringkondadel selged juhendid. Tervisetõimeid valideerivad ja summeerivad Cochrane'i ülevaated tunnistavad, et võrreldud RPCT kliinilistes katsetustes segavad hinnanguid mitmete haiguste korral erinevused probiootikumides, patsientide populatsioonis ja katsete disainis. Välismaiste erialaseltside juhendid on olnud ajas muutuvad (11, 25, 26). Probiootiliste bakterite, eelkõige laktobatsillide ja bifidobakterite metaboliitide tulevikku

nähakse kas LBP ja/või postbiootikumidena mitmete haigusseisundite ravis (27, 28). Täpsemaid reegleid probiootikumide kasutamisel toidus, toidulisandites ja LBPs oodatakse lähiajal ülemaailmselt probiootikumide assotsiatsioonilt (IPA) ning Euroopa parlamendilt.

Toiduseaduse kohaselt tuleb toidulisandi esmakordsel Eestis turuleviimisel teavitada sellest Põllumajandus- ja Toiduametist, edastades koos teatisega kasutatava märgistuse näidise. Toitude (sh piimhappebaktereid sisaldavate toitude) puhul tagab toidu ohutuse ja nõuetele vastavuse toidu valmistaja. Märgistuse nõuetekohasuse eest vastutab toidukäitleja, kelle nime all toodet turustatakse (allikas: Tiiu Rand, Põllumajandus- ja Toiduamet).

#### 4. EESTIS VÄLJATÖÖTATUD PROBIOOTIKUMIDE TEADUSPÕHISUS

Teaduspõhisus Eestis arendatud probiootikumidele on tulnud aste-astmelt (vt „6. Probiootiliste toodete väljatöötamise etapid“): kümned patendid, artiklid, teaduskraadid, eksperimentaalsed ja kliinilised katsed Eestis, Soome, Itaalia, Prantsusmaa, USA teadlastelt, litsentsilepingutega dokumenteeritud levik maailmas. Oleme leidnud laktobatsillidel uusi funktsionaalseid omadusi ja nende aluseks olevaid efektor-metaboliite, kontrollinud antibiootikum-resistentsust geeninfo ja söötmetes kasvu pidurdamise abil, mõtestanud seedetrakti mikrobiökoloogiat nii probiootilise bakteri kui inimese mikrobioota eriliste omaduste foonil. Edasi juba koostöös arenduspartneritega loonud vajalikke tehnoloogilisi tingimusi toodete jaoks. Tänu firmade, EASi ja ELI grantide toele on reeglite järgi tehtud I–III faasi kliinilisi katseid, sageli molekulaarselt jälgitud laktobatsillide hulga ja mikrobioota tähtsamate mikroobirühmade muutusi.

2001. aastal algas TÜ inimese mikrobioökoloogia uurimiserühmal Eestis esimese funktsionaalse toidu aluseks oleva laktobatsilli probiootikumiks tunnistamise ränk teekond. Ühel Saksamaa teaduskonverentsil teatasime kõrge antimikroobse ja antioksidantse aktiivsusega *Lactobacillus fermentum*'i (uue nimetusega *Limosilactobacillus fermentum*) kahe tüve leiust (29). Järgnevalt määrasime nende kahe tüve omadusi paljude alusuuringutega ja valisime neist välja parima (DSM14241), mille

akronüümiks sai ME-3. Tartu Ülikooli taotlus 2001. aastast Eesti Patendiametile kinnitati alles 2006. aastal. Terviseväide patendis sisaldas kahetist toimet – **seedekulglia patogeenide allasurumist ja oksüdeeritud LDL-kolesterooli taseme langetamist organismis**. Siit tekkis ME-3-le laiem rahvalik nimetus – hell musketär (teeb pai ja võitleb) – ning sellega seotud Helluse bränd (30).

Seni ei olnud biomeditsiinis selgitatud laktobatsillide antioksidantset toimet, energia säästmist rakkude mitokondrites ning ülemäärase oksüdatsiooni vähendamist redutseeritud glutatiooni (GSH) toimet. Seda ainet koos MnSOD-ga toodab *L. fermentum* ME-3 soolestikus, kust see imendub edasi verre (10, 31, 32). Järgnesid küllalt kiiresti Venemaa (2006) ja USA (2007) patendid, kuid Euroopa (2010) patendiga kulus üle 10 aasta. Õigust Euroopa patendile kaitsesime ELi patendiametis Münchenis. Euroopa patent katab 14 ELi riiki. Kokku ilmus 16 teadusartiklit ME-3 tüve patenteeritavate funktsionaalsete omaduste kohta (10, 33). Edasi, aastail 2015–2018 selgus ME-3 **uus kasutamisevõimalus metaboolse sündroomi puhul, mil ME-3 toimib postprandiaalse glükeemia, oksüdatiivse stressi ja triglütseriidide taseme langetajana** (34).

Järgnesid BioCC OÜ 2010. aastal kinnitatud Eesti patendid kahe *Lactobacillus plantarum*'i (uue nimetusega *Lactiplantibacillus plantarum*) tüve kohta: **Tensia DSM21380** ja **Inducia DSM21379**. **Tensia** Eesti patent käsitleb mikroobitüve kui **antimikroobset** ja erinevate mehhanismide abil **vererõhku alandavat probiootikumi** (35). Euroopa patent, mis katab 10 Euroopa riiki, omistati sellele tüvele 2012. aastal, Venemaa patent 2013 ja Korea patent 2016.

**Inducia** esimene Eesti patent (36) kinnitab selle laktobatsilli tüve võimet **tõsta organismi loomulikku kaitsevõimet rakulise immuunsuse suurendamisega**. Järgneva teadusarendustöö raames selgus **Inducia** võime **langetada veres kolesterooli, oksüdatiivse stressi ja glükoosi taset ning alla suruda *Clostridioides difficile*'ga seotud raskekujulist jämesoolepõletikku** (37). Eesti patent **Inducia** hüpokolestereemiliste omaduste kohta anti välja 2017, USA patent 2019 ja Euroopa patent 2020. Teaduspublikatsioone on ilmunud 7.

Kokkuvõttes on Eestis arendatud probiootikumid seotud **südamehaiguste riski, põletiku ja oksüdatiivse stressi vähen-**

damisega (30, 38–44). Kokku on TÜ ja BioCC OÜ portfelliges 12 patenti ja 29 kodumaiste probiootikumide teemalist teadusartiklit. Lisaks neile on välisautorid kolmest sõltumatust Soome, Prantsusmaa ja USA teadusasutusest avaldanud neli artiklit. Need autorid on teinud katseid meie bakteriga, saavutades erinevates mudelsituatsioonides ME-3 efektormetaboliitidele vastavaid tulemusi. Nende artiklite pealkirjas on toodud *L. fermentum* ME-3 nimetus (45–48). Andmebaasi SCOPUS järgi on viidatud *L. fermentum* ME-3-ga läbiviidud uuringutele 423 korda. Tootmisse ja kasutusse on probiootiliste toidutoodetena või toidulisanditena jõudnud erinevate firmade abil kõik mainitud Eesti patenteeritud laktobatsillide tüved.

### 5. ÜLEVAADE EESTIS KASUTUSEL OLEVATEST PROBIOOTIKUMIDEST

Eestis on erinevad probiootilised toidutooted saadaval nii piimatoodete (jogurt, juust, keefir, jäätis, šokolaad) kui ka toidulisanditena. Viimaseid müüakse sageli

sünbiootikumidena. Ülevaate Eestis müüdavates toitudes ja toidulisandites leiduvatest probiootilistest bakteritest annab tabel 2.

Lisaks tabelis olevatele toodetele on nii apteegiriivulitelt, toidupoodidest kui ka internetipoodidest võimalik leida baktereid sisaldavaid toidulisandeid, mille liiginimede järel akronüümid puuduvad ja seetõttu ei ole võimalik leida teaduspublikatsioone nende omaduste ega toime kohta. Kuna probiootilistel bakteritel peavad olema eksperimentidega **tõestatud tüvespetsiifilised** kasulikud omadused, siis ei saa neid praeguste seisukohtade järgi nimetada probiootilisteks. Siiski võib selliseid tooteid nimetada piimhappebaktereid sisaldavateks toodeteks ja tinglikult võiks neid kasutada näiteks antibiootikumidest tingitud kõhulahtisuse leevendamiseks, lootuses, et taastub oma kasulik mikrobioota.

Tabelisse 2 on koondatud ainult sellised probiootilised bakterid, millel on liiginime järel **tüve akronüüm** ja mille omaduste või kliinilise toime kohta on teaduskirjanduse

**Tabel 2.** Näiteid Eesti apteekides, toidupoodides ja internetipoodides müüdavatest probiootiliste omadustega mikroobitüvedest ja nende omadustest

Probiootiliste omadustega mikroobitüvi või tüvede komplekt <sup>1</sup>	Tootja, kaubamärk <sup>2</sup>	Peamised omadused, näidustused <sup>3</sup>	Publikatsioonid <sup>4</sup>
<i>L. fermentum</i> ME-3, DSM 14241	Tere AS, <b>Helluse</b> piimatoodet; Balbiino AS, <b>ME-3 koore-jogurtijäätis</b> ; Chocolala OÜ, <b>ME-3 šokolaad</b> ; Andre Juustufarm OÜ, <b>Andre Salute</b> juust; VF Bioscience, kapslid <b>Reg'Activ Cholestrol</b> ja kapslid <b>Reg'Activ Essential ME-3</b>	Võitleb organismi ülemäärase oksüdatiivse stressi vastu antioksüdatiivsete omadustega. Pidurdab soole põletikku (sh salmonelloosi korral) ja tugevdab seedetrakti limaskesta barjääri antibakteriaalsete ja immunoloogiliste omadustega. Suurendab mikrobioota kaitsefunktsiooni soole mikrobioota mitmekesistamise ja tasakaalustamisega	10, 41, 45–47, 49–52
<i>L. plantarum</i> TENSIA, DSM 21380	BioCC OÜ, <b>Nordwise Südamesõber TENSIA</b> ; E-piim, <b>Harmony</b> viilujuust; Raw Edge, <b>Raw Edge'i</b> fermenteeritud karastusjook; Korilane OÜ, <b>Kolesterooli tervis</b>	Alandab diastoolset vererõhku erinevate mehhanismide abil – toodab veresooni lõõgastava toimega NO-d, ACE inhibiitorite sarnase toimega di- ja tripeptiide, polüamiine, lühikese ahelaga rasvhappeid ning CLA-d	38–40
<i>L. plantarum</i> INDUCIA, DSM 21379	BioCC OÜ <b>Nordwise</b> tootesari ( <b>südamesõber INDUCIA, kõhusõber INDUCIA, tume käsitööšokolaad INDUCIA, IMMUMAR Plus, piimhappebakterid kohe tarbimiseks</b> ); Korilane OÜ, <b>Kolesterooli tervis</b>	Aitab ennetada südame-veresoonkonna haigusi üldkolesterooli ja ox-LDL-kolesterooli taseme langetamise kaudu. Alandab glükoosi taset veres suurenenud KMI-ga isikutel. Suurendab kasulike laktobatsillide üldhulka soolestikus, aitab hoida ja taastada soolestiku normaalset mikrobioota, vähendab toiduinfektsioonide riski, tugevdab organismi loomulikke kaitsevõimet	36, 37, 44, 53

Probiotiliste omadustega mikroobitüvi või tüvede komplekt <sup>1</sup>	Tootja, kaubamärk <sup>2</sup>	Peamised omadused, näidustused <sup>3</sup>	Publikatsioonid <sup>4</sup>
<i>S. thermophilus</i> DSM24731, NCIMB 30438 <i>B. breve</i> DSM24732, NCIMB 30441 <i>B. longum</i> ( <i>B. lactis</i> ) DSM24736, NCIMB 30435 <i>B. infantis</i> ( <i>B. lactis</i> ) DSM24737, NCIMB 30436 <i>L. acidophilus</i> DSM24735, NCIMB 30442 <i>L. plantarum</i> DSM24730, NCIMB 30437 <i>L. paracasei</i> DSM24733i <i>L. delbrueckii ssp. bulgaricus</i> ( <i>L. helveticus</i> ) DSM24734, NCIMB 30440	S.I.I.T. Srl Italy, <b>Vivomixx</b> ; müügil ka nimede all <b>VSL#3</b> , <b>Visbiome</b> ja <b>DeSimone Formulotion</b>	Toetab seedetrakti tervist (vähendab refluksi, leevendab imikute gaasivalusid, leevendab soolepõletikku, tugevdab soole limaskesta barjäärifunktsiooni, suurendab mikrobioota mitmekesisust, raseduse ajal manustatuna soodustab imikutel tervisliku mikrobioota kujunemist). Positiivseid toimeid on leitud veel mitmete krooniliste haiguste puhul, sh rasvumine ja diabeet, allergia, närvisüsteemi haigused, maksahaigused, ateroskleroos, luuhaigused, reproduktiivtrakti haigused	54–58
<i>L. acidophilus</i> LA-5, DSM 13241 <i>B. animalis subsp. lactis</i> BB-12, DSM 15954	Lek Pharmaceuticals, <b>Linex</b>	Seedetrakti mikrobioota häirete korral kasutamiseks (viiruslikud ja bakteriaalsed sooleinfektsioonid, antimikroobne ravi, reisimine, alkohol, ebaõige toitumine, stress). Leevendab allergiaid ja vähendab hingamisteede infektsioone imikutel	LA-5 ja BB-12 on ühed enim uuritud probiotilised bakterid maailmas – BB-12 uuringute tulemusi on kirjeldatud ligi 300 teadusartiklis ja LA-5 uuringute tulemusi 150 teadusartiklis (59–61)
<i>L. plantarum</i> 299v	Probi, <b>Smebiocta</b>	Vähendab soole limaskesta põletikku, soodustab raua imendumist	Selle bakteritüvega tehtud uuringutest on publitseeritud ligi 200 artiklit, neist 65 kirjeldavad kliinilisi katseid (62, 63)
<i>L. rhamnosus</i> LGG	Valio Eesti AS, <b>Gefiluse</b> piimatooted ja <b>AlmaVita+</b> jogurtid; Oriola OY, <b>Gefiluse</b> kapslid; Nordaid OÜ, <b>Nordaidi D-vitamiini ja piimhappebakterite tilgad</b>	Tasakaalustab soole mikrobioota, lühendab diarröa kestust (sh rotaviirusinfektsiooni, reisijate kõhulahtisuse ja antibiootikumraviga seotud diarröa korral), soodustab normaalset seedimist, tugevdab soole limaskestabarjääri, reguleerib immuunvastust sooles. Leevendab laste toiduallergiaid, vähendab hospitaliseeritud lastel seedetrakti ja hingamisteede infektsioonide teket. Kliiniliselt tõestatud immuunsüsteemi tugevdav ja põletikuvastane toime	LGG on põhjalikult uuritud laktobatsillitüvi, uuringute tulemusi on avaldatud enam kui 700 publikatsioonis. Mõned kõige paremini uuritud valdkonnad on seede-, immuun- ja suutervis ning nendes valdkondades on tervisega seotud eelseid täheldatud imikutel, lastel ja täiskasvanutel (64)
<i>S. boulardii</i> CNCM I-745	Biocodex, <b>Enterol</b> Pamex Pharmaceutical, <b>Compliflora family</b> (sisaldab <i>S. boulardii</i> CNCM I-745-t, <i>B. lactis</i> BS01-t, <i>L. rhamnosus</i> GG-d)	Kõhulahtisuse ennetamine ja ravi (sh antibiootikumidest tingitud ja <i>C. difficile</i> 'ga seotud kõhulahtisus). Troofilne ja immuunstimuleeriv toime seedetraktile	65–67
<i>B. animalis subsp. lactis</i> BS01 <i>L. rhamnosus</i> LR04 <i>L. plantarum</i> LP02	Natura Media OY, <b>Monilac Immuno</b>	Toetab immuunsüsteemi	68–72
<i>B. infantis</i> 35624	Nutrilinea S.R.L., <b>Symbiosys Alflorex</b>	Leevendab soolepõletikku	73–75
<i>L. acidophilus</i> La-14 <i>B. lactis</i> Bi-04 <i>L. bulgaricus</i> Lb-64 <i>B. breve</i> Bb-03 <i>S. thermophilus</i> St-21	Sigmar, <b>ProBact-ratiopharm</b>	Tasakaalustab seedetrakti mikroobikooslusi. Mõnede segusse kuuluvate tüvedega tehtud teadusuuringud on näidanud ka muid toimeid, sh immuunsüsteemi tugevdamine (La-14), naha tervise parandamine (Bi-04), metaboolse funktsiooni parandamine (Bb-03)	76–78

Probiootiliste omadustega mikroobitüvi või tüvede komplekt <sup>1</sup>	Tootja, kaubamärk <sup>2</sup>	Peamised omadused, näidustused <sup>3</sup>	Publikatsioonid <sup>4</sup>
<i>B. breve</i> M-16V <i>B. infantis</i> M-63 <i>B. longum</i> BB536 <i>B. lactis</i> Bi-04 <i>L. acidophilus</i> La-14 <i>L. brevis</i> NBRC 3345 <i>L. bulgaricus</i> NBRC 13953 <i>L. casei</i> TO-A <i>L. fermentum</i> NBRC 3071 <i>L. helveticus</i> NBRC 3809 <i>L. plantarum</i> TO-A <i>S. thermophilus</i> NBRC 13957	health@beauty, Dr. Ohhira	Seedetrakti põletike ja seedehäirete leevendamiseks. Uuringud on näidanud kasulikku mõju ka luude tervisele ja suu haavandite korral	Tegemist on 3 aastat fermenteeritud preparaadiga, mille tooraineks on mitmed puuviljad, juurviljad, seemed ja vetikad ning 12 erinevat piimhappebakterit. Pärast käärimisprotsessi sisaldab preparaat arvukalt erinevaid postbiootikume jm ühendeid; eluvõimeliste bakterite hulk preparaadis on 10 <sup>6</sup> – 5 × 10 <sup>7</sup> PMÜ/g. Teadusartikleid võib leida ka üksikute tüvede kohta (nt M-16V, M-63, BB536). Mõned segusse kuuluvad tüved on kasutusel ka teistes segudes, nt La-14 ja Bi-04 kuuluvad segusse ProBact-ratiopharm (vt ülal) (79–82)
<i>L. acidophilus</i> BIO6307 <i>L. crispatus</i> BIO6272 <i>L. fermentum</i> BIO6529 <i>L. gasseri</i> BIO6369 <i>L. rhamnosus</i> BIO5326 <i>L. paracasei subsp. paracasei</i> BIO5452 <i>L. rhamnosus</i> BIO6870	Ecosh, piimhappebakterid naistele	Võib pärssida <i>H. pylori</i> infektsiooni progressiooni	Kahe segus oleva tüve kohta on võimalik leida teadusartikkel (83)
<i>L. casei</i> DN-114 001	Nutricia, Actimel jogurtid	Tasakaalustab soole mikroobikooslusi. Aitab vähendada respiratoorseid infektsioone eakatel	84, 85
<i>B. animalis ssp. lactis</i> CNCM-I2494	Nutricia, Activia jogurtid	Tugevdab soole limaskestabarjääri	86
<i>L. rhamnosus</i> (LR06) DSM 21981 <i>L. crispatus</i> (LCR01) DSM 24619 <i>L. salivarius</i> (CRL1328) DSM 24441 <i>L. gasseri</i> (LGS06) DSM 32405	BioCare, Female Biotic	Naise intiimpiirkonna tervise toetamiseks. Mõne segusse kuuluva bakteri kohta on leitav teadusartikkel	71, 87
<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> RC-14	Chr. Hansen, UREX	Naiste intiimpiirkonna tervise toetamiseks. Tasakaalustab urogenitaaltrakti mikroobikooslusi teismelistel, premenopausis ja postmenopausis naistel, aitab taastada tupe happelist pH-d ja vähendada voolust	GR-1 isoleeriti 1980. aastal terve naise ureetrast, RC-14 isoleeriti 1985. aastal terve naise tupest. Lisaks laboriuuringutele on nende tüvedega tehtud üle 30 kliinilise katse (88–91)
<i>L. reuteri</i> Protectis, DSM 17938	BioGaia AB, BioGaia Protectis	Leevendab soolepõletikke ja gaasivalusid imikutel ja väikelastel	Selle tüve kohta on publitseeritud üle 250 teadusartikli (92)
<i>L. reuteri</i> Protectis, DSM 17938; <i>L. reuteri</i> Prodentis, ATCC PTA 5289	Farmasierra Manufacturing, BioGaia Prodentis	Aitab vähendada igemepõletikku	93

<sup>1</sup> Tabelis on esitatud ainult akronüümiga tüved, kuna nende kohta on võimalik teaduskirjandusest ja patendiandmebaasidest infot otsida.

<sup>2</sup> Tabelis on info 2024. aasta oktoobri seisuga.

<sup>3</sup> Info pärineb teaduspublikatsioonidest ja maailma gastroenteroloogia organisatsiooni (WGO) soovitudest „World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Probiotics and Prebiotics, February 2023“, <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2023.pdf>. Toimete loetelu ei pruugi olla ammendav, kuna teadusuuringud tunnustatud tüvedega jätkuvad.

<sup>4</sup> Publikatsioonide loetelud ei ole ammendavad – mõne probiootilise bakteritüve kohta võib teaduskirjandusest leida kümneid või isegi sadu teadusartikleid.

andmebaasidest võimalik leida **teaduspublikatsioone**. Tabel sisaldab infot ka nende konkreetsete tüvedega tehtud teadusuuringute käigus leitud **kasulike toimete** kohta (toimete loetelu ei pruugi olla ammendav, kuna teadusuuringud tunnustatud tüvedega jätkuvad).

## 6. PROBIOOTILISTE TOODETE VÄLJATÖÖTAMISE ETAPID

Uute probiootiliste toodete väljatöötamine toimub kindlate etappidena – alusuuringutele järgnevad arendusuuringud ja edasi rakendusauuringud (vt tabel 3).

### Alusuuringute faas

Tervisele kasulike bakterite seleksioon põhineb alusteadusel, kus otsitakse inimese mikroobiootast pärinevaid baktereid, mis töötavad kasu organismi erinevatele funktsioonidele, s.o tervisele. Uute probiootikumide leidmise aluseks on ühelt poolt inimpäritolu mikroobikollektsiooni olemasolu, teiselt poolt laialdased molekulaarsed, biokeemilised ja mikrobioloogilised meetodid, mis võimaldavad sellest kollektsioonist tehnoloogiliselt välja sõeluda parimate omadustega tüved.

Laboriuuringutega tehakse kindlaks selekteeritud mikroobitüve väärtus, sh genoom, fenotüüp, metabolism, inimese tervise biomarkereid mõjutavad ühendid, aga samuti virulentsusmarkerite, toksiinide ja ebasobiva antibakteriaalse resistentsuse puudumine. Järgnevad loomkatsed mikroobitüve ohutuse tõestamiseks. Igaüks nimetatuid on mahuka teadustöö objekt, probiootikumiks tunnistamisel on olulised aste-astmelt avaldatud teadusartiklid. Seega on uute probiootikumide arendus **teaduspõhine**. Probiootiliste bakterite omadusi võib jagada kolme rühma (7): rühmaomadused,

mis esinevad enamikul selle liigi tüvedel, sageli ilmnevad omadused ja harva esinevad omadused. Viimaste avastamist saab akroonüümi omavatel tüvedel patendiga kaitsta.

### Arendusfaas

Järgnev arendusfaas selgitab laboratoorselt ja edasi juba koostöös tootja-partneritega kasulike bakteritega toodetele vajalikke mikroobikandjaid ja tehnoloogilisi tootmistingimusi. Testitakse bakteri sobivust kindlasse tootesse, aga ka probiootilist bakterit sisaldava toote **ohutust** ja positiivset toimet 1. astme kliinilises katses tervetel vabatahtlikel. Oluliseks etapiks probiootikumide teaduspõhisuse tõestamisele on osutunud eri liiki bakteritüvedel tervist mõjutavate toimeainete, sh **efektormolekulide väljaselgitamine** genoomika ja metaboolika meetoditega. Pikka loetelusse kuuluvad bakteriraku komponendid ja metaboliidid, sh bakteriootsiinid, sekretoorsed proteiinid, lühikese ahelaga rasvhapped (*short chain fatty acids*, SCFA), aminohapped jpt molekulid. Nende efektormolekulide toime soole limaskestast barjäärifunktsioonile, immuun- ja teistele organitele on aluseks probiootikumide efektiivsuse teaduslikul tõestamisel (12).

### Rakendusfaas

Kui eelnevate etappide positiivsed tulemused lubavad jätkata, siis algab rakendusfaas suuremahuliste 2. ja 3. astme kliiniliste katsetega (*randomised placebo controlled trial*, RPCT). Kuigi juhuslikustamine peaks välistama katserühmade erinevuse, on rida segavaid tegureid: erinevate inimeste mikroobioota koostise individuaalsus, erinevused ainevahetuse tasakaalus ja väliskeskkonna mõjurid, sh dieedi eripärad. Kliiniliste katsete puhul on probiootiliste toitute ja toidulisandite puhul oodatavaks tulemuseks tervise biomarkereid normtaseme säilitamine või parendamine, aga LBP puhul haiguse edukas ravi või vältimine. Enamasti tehakse koostööd vastava tootmisest huvitatud firmaga ja nende finantside toel.

Hoolimata eelkirjeldatud põhjalikest uuringutest on tekkinud arusaamatused probiootiliste toodete **terviseväidete valideerimisega** EFSA – ca 400 kommertsiaalsetest probiootilistest tootest on seni heaks kiidetud vaid 2–3, needki reservatsioonidega. EFSA järgi on vajalik tarbitud tootega saavutada juba ette lubatud **esmane**

**Tabel 3.** Probiootiliste toodete väljatöötamise etapid

<b>Eelfaas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inimese organismist pärinevate mikroobide kollektsiooni olemasolu</li> </ul>
<b>Alusuuringute faas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genotüübi ja funktsionaalsete omaduste skriinimine paljudel kollektsiooni kuuluvatel tüvedel</li> <li>Valitud tüvede ohutuskatsed (laboriuuringud, loomkatse)</li> </ul>
<b>Arendusfaas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kliiniline katse tervetel vabatahtlikel ohutuse kinnitamiseks</li> <li>Efektormolekulide väljaselgitamine</li> <li>Sobivate mikroobikandjate ja tehnoloogiliste tootmistingimuste selgitamine koostöös tööstuspartneriga</li> </ul>
<b>Rakendusfaas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kliinilised katsed sihtrühma(de)</li> </ul>



ja teisene väljund (*primary, secondary outcome*) kümnetes tingimustes. Trafaretne vastus EFSA-lt probiootikumide terviseefekti tõestamisele on „puudub põhjuslik seos toote tarvitamise ja postuleeritud terviseefekti vahel“. Samas ei saagi nõutud katsepüstitus kinnitada põhjuslikku seost, see peab üldjuhul pärinema alus- ja arendusuuringutest. Probiootiliste toidutoodete kliiniliste katsete keerukus avaldub ka aktsepteeritud biomarkerite puudumises, kuigi näiteks kehamassiindeksi või insuliiniresistentsuse näitajad on igati arvestatavad tervise tunnused. Nõuete rangus varieerub ka regiooniti: kümnekond ELi maad ei sea probiootilistele toidutoodetele levikut välistavaid tingimusi.

## 7. ÖKOLOOGILINE PRINTSIIP PROBIOOTIKUMIDE TOIMES

Uus ökoloogiline lähenemine probiootikumide teaduspõhisusele algas epigeneetika võidukäiguga maailmas (94). Selgus, et probiootilise bakteri geenide ekspressiooni mõjutavad mitmed erinevad tasandid nii probiootilise bakteri enda poolt kui ka inimese ainevahetuse ja tema mikroobi-koosluste poolt (sh ülekantavad geneetilised elemendid ja ekstratsellulaarsed vesiikulid), aga ka erinevad dieedid. Probiootiliste toodete kliinilised katsed peavad järelikult arvestama keskkonnateguritega, samuti prekliiniliste näitajatega ohutuse ja efektiivsuse osas. Paljulubavad on tehnoloogilised uuendused, nimelt metaboloomia metoodilised võimalused selgitada probiootilise toote efektiivsust seoses dieedi ja mikroobioomi iseärasustega (24).

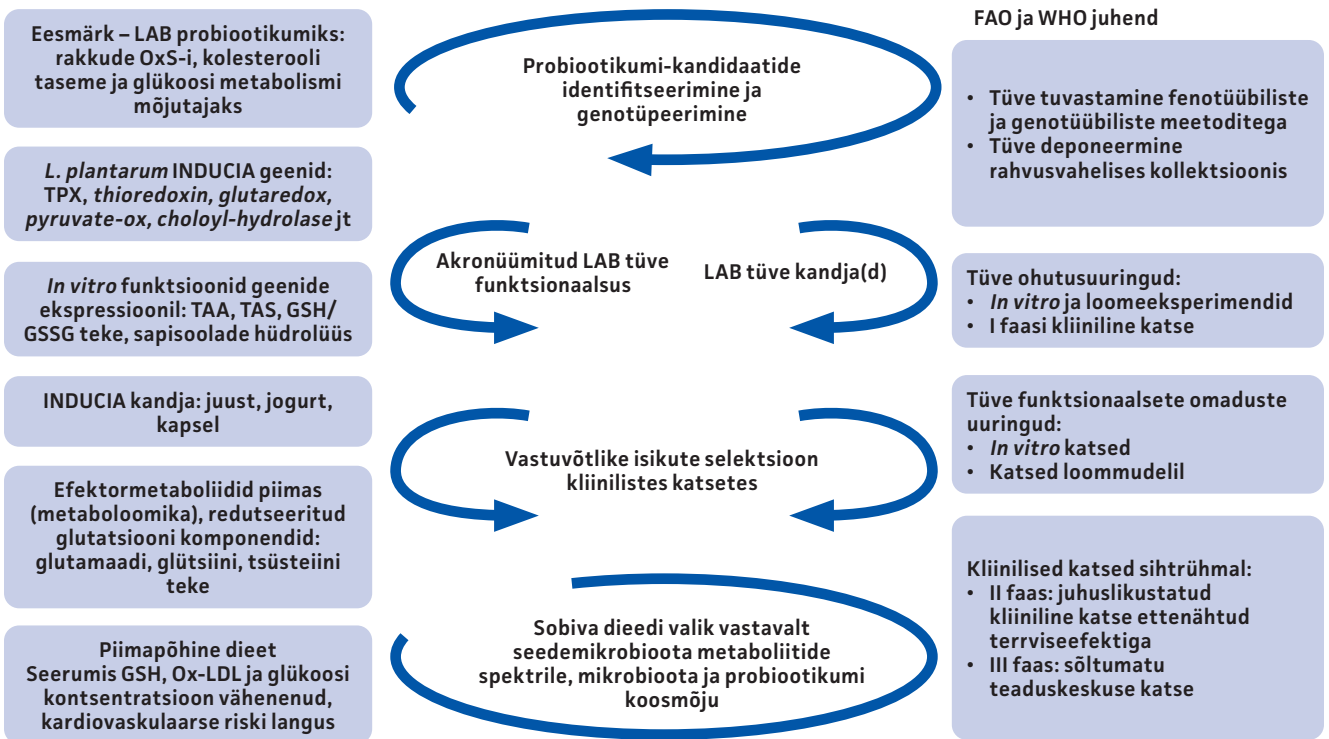
2023. aastal asusid BioCC OÜ teadlased selgitama kasulike piimhappebakterite (bifidobakterid, laktobatsillid) ainevahetuse produktide teket metaboloomia meetoditel (95). Teada oli, et kasulike bakterite poolt seedekulglas toodetud efektormetaboliidid imenduvad vereringesse ja mõjutavad organismi biomarkerite näitajaid. Puudus aga ammendav seletus, miks osa inimesi on nende toimele vastuvõtlikud (ingl *responders*) ja teised mitte (ingl *nonresponders*). USA teadlaste uuringud metaboolse sündroomi puhul (Met-S) näitasid, kui oluline on probiootikumi manustamisel suurendada katseisikute vastuvõtlikkust sobiva dieedi teatavate komponentidega, nagu suhkrud, laktoos, folaadid, kiudained. Biomarkerite väärtuste

ja kliinilise seisundi muutus kinnitas toote efektiivsust (96). Seletus peitub teadmistes laktobatsillide liigirikkuse (biodiversiteet) ja metabolismi kohta (1). Biokeemilistelt omadustelt erinevad laktobatsillid saavad teha ainevahetuses koostööd seedekulgla teiste oluliste mikroobidega, näiteks bifidobakteritega (97) ja tekitada seeläbi uusi kasulikke metaboliite, mis omakorda soodustavad järgmiste kasulike bakterite ainevahetust ja kasvu.

Sarnaselt eelmistega selgitasid Taani teadlased mikrobioota mõju kehamassiindeksile spetsiaalse dieedi rakendamisel. Mitmekülgne Põhjamaade dieet (ingl *Nordic diet*) põhjustas inimestel kaalu vähenemist vaid juhul, kui nende mikrobiootas domineerisid *Prevotella* perekonna bakterid *Bacteroides*'e perekonna üle (98). Probiootikum alustab seedekulglas paljunemist ja oma geenikomplektile vastavate efektormetaboliitide tootmist sobivate toitainete esinemisel, mis otseselt seostub bakteri ökoloogiaga. Mida suurem on ökosüsteemis biodiversiteet, seda suurema tõenäosusega lülitub järgmise metaboliidina süsteemi mõne kasuliku bakteri ainevahetuse komponent. Seega on probiootikumi toime teaduslikuks tõestuseks vaja arvestada nende suhet inimorganismi ökosüsteemi (vt joonis 1) sisemiste ja väliste mõjuritega. See on väga kompleksne süsteem, mille kõigi komponentidega arvestamine on väljakutse. Ometi peab moodne toitumisteadus õppima arvestama konkreetse patsiendi mikrobioota ja dieediga sobivate probiootikumidega.

Oma uuringus leidsime, et *L. plantarum*'i *Inducia* tüve paljunemisel erinevate toitainetega kasvukeskkondades – laktobatsillide etalonsöötmes MRS, pastöriseeritud piimas ja vadakus – tekivad erinevad efektormetaboliidid. Märkimisväärseim oli leid, et vaid piimas tekitas *Inducia* oksüdatiivset stressi pidurdava glutatiooni komponente – glutamaati, glütsiini ja tsüsteiini (95). Erinevate bioaktiivsete ühendite teket varieeruvates maatriksites ja kasvukeskkondades õnnestus näidata ka bifidobakterite puhul (28). Seega hõlmab ökoloogiline lähenemine lisaks toote efektiivsusele ka bakteri kandja ehk maatriksi valikut (piim, keefir, jogurt vm).

Niisiis on probiootikumi toime teaduslikuks tõestuseks vaja arvestada nende suhet **inimorganismi ökosüsteemiga** ja **kandjaga**, järgnevalt leida sobiv probiootiline **toidulisand** (vastavalt nende efektormetaboliitide



LAB – piimhappebakter (*Lactic acid bacterium*), OxS – oksüdatiivne stress, *glutaredox* – gluatiooni redokssüsteem, TPX – peroksiidide üldhulk (*total peroxide count*), *pyruvate-ox* – püruvaadi oksüdaas, TAA – totaalne antioksidatiivne aktiivsus lipiidises fraktsioonis (*total antioxidative activity*), TAS – totaalne antioksidatiivne staatus vesifraktsioonis (*total antioxidative status*), GSH/GSSG – glutatiooni redokssuhe, GSH – redutseeritud glutatioon, Ox-LDL – oksüdeeritud madala tihedusega lipoproteiinid.

**Joonis 1.** Probiootikumi arendus vastavalt ökoloogilisele printsiibile. Modifitseeritud ÜRO Toidu- ja Põllumajandusorganisatsiooni (FAO) ja WHO 2002. aasta skeemi järgi, näidiseks Tartus arendatud *L. plantarum*'i tüve Inducia sisaldav jogurt.

teket soodustavale keskkonnale), järgneb dieedi valik II ja III faasi kliiniliste katsete tarvis. Katsealuste juhuslikustatud valikusse kaasatakse normi piiril olevate tervise biomarkeritega probiootilise toote tarbijad või teatud haiguste ja patofüsioloogiliste seisunditega isikud.

## 8. PROBIOOTIKUMIDE JA ANTIBIOOTIKUMIDE KOOSKASUTUS

Üheks meditsiiniliseks küsimuseks on olnud antibiootikumide ja probiootikumide kooskasutamine. Laktobatsillide erinevatel liikidel on genuinne ehk loomulik resistentsus mitmete inimestel kasutatavate antimikroobsete preparaatide suhtes, näiteks on kõik laktobatsillid resistentsed metronidasooli ja enamik liike vankomütsiini suhtes. Vankomütsiiniresistentsed on heterofermentatiivse ainevahetustüübiga liigid, nagu *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. casei-*

grupp. Oluline on rõhutada, et tegemist ei ole ülekantava resistentsusega. Enamik laktobatsille on resistentsed aminoglükosiidide, trimetoprim-sulfametoksasooli ja tsiprofloksatsiini suhtes. Tundlikkus tsefalosporiinide suhtes varieerub, enamik laktobatsille on tsefoksitiiniresistentsed (99–102). Bakterivastaste antibiootikumide suhtes on resistentsed ka probiootikumina kasutatav pärmsseen *Saccharomyces boulardii*. Lisaks on inimestel nii seeditrakti, ülemiste hingamisteede kui ka kuse-suguteedes limaskestadel üheaegselt mitmeid laktobatsillide liike (kuni 12), millel on erinev genuinne antibiootikum-tundlikkuse spekter (1, 103). Seega on suure tõenäosusega osa laktobatsille antibiootikumi ravilöögi alt väljas. Samuti on võimalik antibiootikume ja probiootikume manustada erinevatel kellaaegadel. Need teadmised teevad võimalikuks antibiootikumide ja probiootikumide ühiskasutuse. Mis puudutab ohtu koos probiootikumiga

viia organismi mikrobiotasse ravimiresistentsuse geene<sup>1</sup>, siis selle vältimiseks on uute probiootikumide arendamisel kohustuslik määrata kandidaattüvedel antibiogramm.

## MIDA ARTIKLIST MEELDE JÄTTA

Inimesega koos elavaid bakteriliike on teada tuhandeid, igasse liiki kuuluvad omakorda arvukad erinevate omadustega tüved. Üle sajandi on kulunud kaasaegsete arusaamade tekkeni inimesega kaasas olevate kasulike bakterite kohta – nüüd saab neid teadmisi rakendada inimese tervise heaks.

Inimorganismidest pärinevaid parimate omadustega tüvesid on võimalik kasutada uute probiootikumide arenduseks. Pidevalt täieneb selleks kasutatav metoodiline baas, näiteks on võimalik määrata nii bakterite geneetilist koodi kui ka metaboolomi. Uudne lähenemine tervise definitsioonile (lisaks kliinilistele näitajatele arvestada ka funktsionaalseid biomarkerid) annab võimaluse probiootikumi toimet tervisele täpsemalt mõõta. Lisaks on positiivse toime saavutamiseks vajalik arvestada ka ökoloogiliste tingimustega tootes ja inimkehas.

Probiootikumide maailm on lai ja mitmekesine, samas on probiootikumide mõistet väga palju väärkasutatud. Väga suurt osa baktereid sisaldavatest toodetest ei saa nimetada probiootilisteks, kuna bakteri liiginime järel puudub tüve akronüüm. Viimase olemasolu annab võimaluse selle konkreetse tüve kohta teaduskirjandusest infot leida. Probiootikumi mõistet saab kasutada vaid sellise mikroobi puhul, mille tüvespetsiifilisi kasulikke omadusi on laborikatsetes ja/või inimuuringutes näidatud.

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt käsitletud teemaga.

## TÄNUAVALDUS

Artiklis kirjeldatud uuringuid rahastati Eesti Teadusagentuuri projektide IUT34-19, RESTA21 ja TEM-TA28, Euroopa Komisjoni projektide MARMB08019R ja VÄRMB04060, Ettevõtluse Arendamise Sihtasutuse projektide IARMB07019 ja SMVBS16413T, Eesti Teadusfondi projektide ETF6782 ja EMP13, SA Archimedes projekti 3.2.0701.11-0023, TÜ ja BioCC koostööprojektide KARBK05042/2 ja KARMB05042/1, Euroopa Liidu Regionaalarengu Fondi kaastrahastamisel BioCC OÜ projektide EU22868 EU27789, EU28662, EU30002 ja EU48686 ning Haridus- ja Teadusministeeriumi projektide SF0180132s08 ja SF0182555s03 ning riiklike teaduskollektsioonide toetuste HLK04-11 ja KOGU-HUMB raames.

Autorid tänavad heade nõuannete eest prof Heidi-Ingrid Maarooši ja prof Urmas Sutropit ning tehnilise abi eest pr Irja Rootsi.

## SUMMARY

### Science-based probiotics: has innovation caught up with probiotics?

Marika Mikelsaar<sup>1,2</sup>, Epp Songisepp<sup>2</sup>, Reet Mändar<sup>3</sup>

The existence of human microbial communities has been known for over a century. It has taken just as much time to gain knowledge about the beneficial bacteria that people carry with them and to develop new insights into how to use them for health. Today, there is a lot of knowledge, some of which can be practically applied, while there is still a lot to explore and discover. This article begins with a reminder of terms related to the topic (microflora, microbiota, microbiome, probiotic, prebiotic, synbiotic, postbiotic), and the regulations of probiotics. The following chapters describe the probiotics developed in Estonia and used in Estonia - this is the information for which this article was born. Namely, in all refreshment courses where the microbiota is discussed, the participants have asked which probiotics should they recommend to their patients. Next, an overview of the development stages of the novel probiotics and an ecological principle of their action is given. Finally, combined use of probiotics and antibiotics is discussed.

## KIRJANDUS / REFERENCES

1. Mikelsaar M, Sepp E, Štšepetova J, Songisepp E, Mändar R. Biodiversity of intestinal lactic acid bacteria in the healthy population. *Adv Exp Med Biol* 2016;932:1–64.
2. Mills S, Stanton C, Lane JA, Smith GJ, Ross RP. Precision nutrition and the microbiome, Part I: Current state of the science. *Nutrients* 2019;11:923.
3. Piquer-Esteban S, Ruiz-Ruiz S, Arnau V, Diaz W, Moya A. Exploring the universal healthy human gut microbiota around the World. *Comput Struct Biotechnol J* 2022;20:421–33.
4. McCallum G, Tropini C. The gut microbiota and its biogeography. *Nat Rev Microbiol* 2024;22:105–18.
5. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2020;70:2782–858.
6. FAO/WHO. Guidelines for evaluation of probiotics in food. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Working Group Report. London, Ontario, Canada: 2002.
7. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506–14.
8. Metchnikoff E. Prolongation of life. New York: 1908.

<sup>1</sup> University of Tartu, professor emeritus;  
<sup>2</sup> BioCC OÜ;  
<sup>3</sup> University of Tartu, Department of Microbiology, Institute of Bio- and Transplantation Medicine

Correspondence to: Reet Mändar  
reet.mandar@ut.ee

Keywords: probiotic, microbiota, development, regulations, ecological principle

<sup>1</sup> Geenide horisontaalne ülekannet kahe sõltumatu bakteri vahel võib toimuda konjugatsiooni teel (F-pilide vahendusel), transduktsiooni teel (bakteriofaagide ehk bakterite viiruste vahendusel) või transformatsiooni teel (lagunenud bakteri DNA lõigu võib keskkonnast üles korjata teine bakter).

9. Sanders ME, Heimbach JT, Pot B, et al. Health claims substantiation for probiotic and prebiotic products. *Gut Microbes* 2011;2:127–33.
10. Mikelsaar M, Zilmer M. *Lactobacillus fermentum* ME-3 - an antimicrobial and antioxidative probiotic. *Microb Ecol Health Dis* 2009;21:1–27.
11. Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA Clinical Practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2020;159:697–705.
12. Gao X, Zhao J, Zhang H, Chen W, Zhai Q. Modulation of gut health using probiotics: The role of probiotic effector molecules. *J Future Foods* 2022;2:1–12.
13. Abouelela ME, Helmy YA. Next-generation probiotics as novel therapeutics for improving human health: current trends and future perspectives. *Microorganisms* 2024;12.
14. Adamberg S, Sumeri I, Uusna R, et al. Survival and synergistic growth of mixed cultures of bifidobacteria and lactobacilli combined with prebiotic oligosaccharides in a gastrointestinal tract simulator. *Microb Ecol Health Dis* 2014;25.
15. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, et al. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods* 2019;8.
16. U.S. Food and Drug Administration. Questions and answers for industry on dietary fiber. Published online at [www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/ucm528582.htm](http://www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/ucm528582.htm). FDA, Silver Spring; 2018.
17. Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:649–67.
18. Reid G, Gadir AA, Dhir R. Probiotics: Reiterating what they are and what they are not. *Front Microbiol* 2019;10:424.
19. Guarner F, Perdigon G, Corthier G, Salminen S, Koletzko B, Morelli L. Should yoghurt cultures be considered probiotic? *Br J Nutr* 2005;93:783–6.
20. Cordaillat-Simmons M, Rouanet A, Pot B. Live biotherapeutic products: the importance of a defined regulatory framework. *Exp Mol Med* 2020;52:1397–406.
21. Spacova I, Binda S, Ter Haar JA, et al. Comparing technology and regulatory landscape of probiotics as food, dietary supplements and live biotherapeutics. *Front Microbiol* 2023;14:1272754.
22. Hazards EPoB, Koutsoumanis K, Allende A, et al. Update of the list of qualified presumption of safety (QPS) recommended microbiological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 17: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2022. *EFSA J* 2023;21:e07746.
23. Komisjoni määrus (EÜ) nr 432/2012, tervisealastest väidetest, mida on lubatud esitada toidu kohta. *ELT* 136, 25.5.2015, 2012. 2012:1–40.
24. Savage N. The complex relationship between drugs and the microbiome. *Nature* 2020;577:510–51.
25. Preidis GA, Weizman AV, Kashyap PC, Morgan RL. AGA Technical review on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2020;159:708–38 e4.
26. Szajewska H, Berni Canani R, et al. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023;76:232–47.
27. Odorskaya MV, Mavletova DA, Nesterov AA, et al. The use of omics technologies in creating LBP and postbiotics based on the *Limosilactobacillus fermentum* U-21. *Front Microbiol* 2024;15:1416688.
28. Rätsep M, Kilk K, Zilmer M, Kuus L, Songisepp E. A Novel *Bifidobacterium longum* ssp. *longum* Strain with Pleiotropic Effects. *Microorganisms* 2024;12.
29. Mikelsaar M, Kullisaar T, Zilmer M. Antagonistic and antioxidative activity of lactobacilli and survival in oxidative milieu. *Am J Clin Nutr* 2001;73:495S.
30. Mikelsaar M. Uut probiootikumidest. *Perearst* 2018;2:25–30.
31. Kullisaar T, Songisepp E, Mikelsaar M, Zilmer K, Vihalemm T, Zilmer M. Antioxidative probiotic fermented goats' milk decreases oxidative stress-mediated atherogenicity in human subjects. *Br J Nutr* 2003;90:449–56.
32. Kullisaar T, Zilmer M, Mikelsaar M, et al. Two antioxidative lactobacilli strains as promising probiotics. *Int J Food Microbiol* 2002;72:215–24.
33. Mikelsaar M, Hütt P, Kullisaar T, Zilmer K, Zilmer M. Double benefit claims for antimicrobial and antioxidative probiotic. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2008;20:184–8.
34. Kullisaar T, Štšepetova J, Zilmer K, et al. An antioxidant probiotic reduces postprandial lipemia and oxidative stress. *Open Life Sciences* 2011;6:32–40.
35. Songisepp E, Mikelsaar M, Rätsep M jt. Isoleeritud mikroorganismi tüvi *Lactobacillus plantarum* Tensia DSM 21380 kui antimikroobne ning vererõhku alandav probiootik, seda sisaldav toiduaine ja kompositsioon ning mikroorganismi kasutamine vererõhku langetava ravimi valmistamiseks ning meetod toiduaines mittestarter-laktobatsillide toime allasurumiseks. Eesti patent EE05340. 2010.
36. Mikelsaar M, Songisepp E, Smidt I jt. Isoleeritud mikroorganismi tüvi *Lactobacillus plantarum* Inducia DSM 21379 kui organismi loomuliku kaitsevõime tõstev probiootik, seda sisaldav toiduaine ja kompositsioon ning mikroorganismi kasutamine rakulist immuunsust tõstva ravimi valmistamiseks. Eesti patent EE05341. 2010.
37. Mikelsaar M, Štšepetova J, Mikelsaar R-H, et al. Polyamines of human strain *Lactobacillus plantarum* Inducia induce modulation of innate immune markers. *J Functional Foods* 2020;72:1–9.
38. Sharafedinov KK, Plotnikova OA, Alexeeva RI, et al. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients—a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Nutr J* 2013;12:138.
39. Songisepp E, Hütt P, Rätsep M, et al. Safety of a probiotic cheese containing *Lactobacillus plantarum* Tensia according to a variety of health indices in different age groups. *J Dairy Sci* 2012;95:5495–509.
40. Hütt P, Songisepp E, Rätsep M, Mahlapuu R, Kilk K, Mikelsaar M. Impact of probiotic *Lactobacillus plantarum* TENSIA in different dairy products on anthropometric and blood biochemical indices of healthy adults. *Benef Microbes* 2015;6:233–43.
41. Mikelsaar M, Sepp E, Štšepetova J, et al. Regulation of plasma lipid profile by *Lactobacillus fermentum* (probiotic strain ME-3 DSM14241) in a randomised controlled trial of clinically healthy adults. *BMC Nutrition* 2015. Doi:10.1186/s40795-015-0020-z.
42. Mikelsaar M, Songisepp E, Rätsep M, et al. *Lactobacillus plantarum* Inducia DSM 21379 as hypocholesterolemic agent and antimicrobial agent against *Clostridium Difficile*. EU patent EP3193895. 2020.
43. Songisepp E, Štšepetova J, Rätsep M, et al. Polyfunctional metabolic properties of the human strain *Lactiplantibacillus plantarum* Inducia (DSM 21379): Experimental and clinical approaches. *J Functional Foods* 2022;92:1–12.
44. Štšepetova J, Rätsep M, Gerulis O, Jõesaar A, Mikelsaar M, Songisepp E. Impact of *Lactiplantibacillus plantarum* Inducia on metabolic and antioxidative response in cholesterol and BMI variable indices: randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Benef Microbes* 2023;14:1–16.
45. De Gregorio A, Serafino A, Krasnowska EK, et al. Protective Effect of *Limosilactobacillus fermentum* ME-3 against the Increase in Paracellular Permeability Induced by Chemotherapy or Inflammatory Conditions in Caco-2 Cell Models. *Int J Mol Sci* 2023;24.
46. Guilbaud A, Howsam M, Niquet-Leridon C, et al. The Effect of *Lactobacillus fermentum* ME-3 Treatment on Glycation and Diabetes Complications. *Mol Nutr Food Res* 2020;64:e1901018.
47. Järvenpää S, Tahvonen RL, Ouwehand AC, Sandell M, Järvenpää E, Salminen S. A probiotic, *Lactobacillus fermentum* ME-3, has antioxidative capacity in soft cheese spreads with different fats. *J Dairy Sci* 2007;90:3171–7.
48. Pelton R. *Lactobacillus fermentum* ME-3: A Breakthrough in Glutathione Therapy. *Integr Med (Encinitas)* 2022;21:54–8.
49. Kullisaar T, Songisepp E, Aunapuu M, et al. Complete glutathione system in probiotic *Lactobacillus fermentum* ME-3. *Prikl Biokhim Mikrobiol* 2010;46:527–31.
50. Kullisaar T, Zilmer K, Salum T, Rehema A, Zilmer M. The use of probiotic L. *fermentum* ME-3 containing Reg Activ Cholesterol supplement for 4 weeks has a positive influence on blood lipoprotein profiles and inflammatory cytokines: an open-label preliminary study. *Nutr J* 2016;15:93.
51. Sepp E, Smidt I, Štšepetova J, et al. The effect of *Lactobacillus fermentum* ME-3 on the intestinal microbiota and urine polyamines content: A double-blind placebo-controlled pilot trial. *J Functional Foods* 2018;48:430–8.
52. Truusalu K, Kullisaar T, Hütt P, et al. Immunological, antioxidative, and morphological response in combined treatment of ofloxacin and *Lactobacillus fermentum* ME-3 probiotic in *Salmonella* Typhimurium murine model. *APMIS* 2010;118:864–72.
53. Rätsep M, Kõljalg S, Sepp E, et al. A combination of the probiotic and prebiotic product can prevent the germination of *Clostridium difficile* spores and infection. *Anaerobe* 2017;47:94–103.
54. Baldassarre ME, Di Mauro A, Tafuri S, et al. Effectiveness and safety of a probiotic-mixture for the treatment of infantile colic: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial with fecal real-time PCR and NMR-based metabolomics analysis. *Nutrients* 2018;10.
55. Calvo-Barreiro L, Eixarch H, Ponce-Alonso M, et al. A Commercial probiotic induces tolerogenic and reduces pathogenic responses in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cells* 2020;9.
56. Cheng FS, Pan D, Chang B, Jiang M, Sang LX. Probiotic mixture VSL#3: An overview of basic and clinical studies in chronic diseases. *World J Clin Cases* 2020;8:1361–84.
57. d'Ettorre G, Rossi G, Scagnolari C, et al. Probiotic supplementation promotes a reduction in T-cell activation, an increase in Th17 frequencies, and a recovery of intestinal epithelium integrity and mitochondrial morphology in ART-treated HIV-1-positive patients. *Immun Inflamm Dis* 2017;5:244–60.

58. Halkjaer SI, Refslund Danielsen M, de Knecht VE, et al. Multi-strain probiotics during pregnancy in women with obesity influence infant gut microbiome development: results from a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Gut Microbes* 2024;16:2337968.
59. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1604–10.
60. Kafil TS, Nguyen TM, Patton PH, MacDonald JK, Chande N, McDonald JW. Interventions for treating collagenous colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD003575.
61. Taipale TJ, Pienihakkinen K, Isolauri E, Jokela JT, Soderling EM. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in early childhood. *Pediatr Res* 2016;79:65–9.
62. Kazmierczak-Siedlecka K, Dąca A, Folwarski M, Witkowski JM, Bryl E, Makarewicz W. The role of *Lactobacillus plantarum* 299v in supporting treatment of selected diseases. *Cent Eur J Immunol* 2020;45:488–93.
63. Nordstrom EA, Teixeira C, Montelius C, Jeppsson B, Larsson N. *Lactiplantibacillus plantarum* 299v (LP299v(R)): three decades of research. *Benef Microbes* 2021;12:441–65.
64. Capurso L. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: A Review. *J Clin Gastroenterol* 2019;53 Suppl 1:S1–S41.
65. Gopalan S, Ganapathy S, Mitra M, et al. Unique properties of yeast probiotic *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: A narrative review. *Cureus* 2023;15:e46314.
66. Kazmierczak-Siedlecka K, Ruszkowski J, Fic M, Folwarski M, Makarewicz W. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: A Non-bacterial Microorganism Used as Probiotic Agent in Supporting Treatment of Selected Diseases. *Curr Microbiol* 2020;77:1987–96.
67. More MI, Vandenplas Y. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 improves intestinal enzyme function: a trophic effects review. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2018;11:1179552217752679.
68. Chamignon C, Mallaret G, Riviere J, et al. Beneficial effects of lactobacilli species on intestinal homeostasis in low-grade inflammation and stress rodent models and their implication in the modulation of the adhesive junctional complex. *Bio-molecules* 2023;13.
69. Del Piano M, Carmagnola S, Anderloni A, et al. The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol* 2010;44 Suppl 1:S30–4.
70. Mogna L, Amoroso A, Pane M, Nicola S, Allesina S, Deidda F. Micronized cells of the probiotic strain *Bifidobacterium lactis* BS01 activate monocyte polarization: a new approach. *J Clin Gastroenterol* 2018;52 Suppl 1. Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017:S57–S61.
71. Mogna L, Del Piano M, Deidda F, et al. Assessment of the in vitro inhibitory activity of specific probiotic bacteria against different *Escherichia coli* strains. *J Clin Gastroenterol* 2012;46 Suppl:S29–32.
72. Yeh WL, Hsu YJ, Ho CS, et al. *Lactobacillus plantarum* PL-02 supplementation combined with resistance training improved muscle mass, force, and exercise performance in mice. *Front Nutr* 2022;9:896503.
73. Brenner DM, Chey WD. *Bifidobacterium infantis* 35624: a novel probiotic for the treatment of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord* 2009;9:7–15.
74. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes* 2013;4:325–39.
75. Yuan F, Ni H, Asche CV, Kim M, Walayat S, Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2017;33:1191–7.
76. Elawadli I, Brisbin JT, Mallard BA, Griffiths MW, Corredig M, Sharif S. Differential effects of lactobacilli on activation and maturation of mouse dendritic cells. *Benef Microbes* 2014;5:323–34.
77. Huuskonen L, Lyra A, Lee E, et al. Effects of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BI-04 on skin wrinkles and dryness: a randomized, triple-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Dermatology* 2022;2:30–52.
78. Minami J, Kondo S, Yanagisawa N, et al. Oral administration of *Bifidobacterium breve* B-3 modifies metabolic functions in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *J Nutr Sci* 2015;4:e17.
79. Itoh T, Miyake Y, Kasahima T, et al. OM-X<sup>®</sup>, Fermented vegetables extract suppresses antigen-stimulated degranulation in rat basophilic leukemia RBL-2H3 cells and passive cutaneous anaphylaxis reaction in mice. *Nat Prod Commun* 2015 10:1597–601.
80. Kawakami M, Ohhira I, Araki N, Inokihara K, Iwasaki H, Matsubara T. The influence of lactic acid bacteria (OM-X) on bone structure. *J Applied Nutrition* 2003;53:2–8.
81. Spierings E, Walshe T, Pescatore F. Safety and tolerability of Dr Ohhira's OM-X capsules in healthy volunteers. *Integrative Medicine* 2013;12:38–42.
82. Takahata M, Frémont M, Desreumaux P, et al. Evaluation of therapeutic properties of fermented vegetables extract (OM-X<sup>®</sup>) in the model of colitis induced by *Citrobacter rodentium* in mice. *J Functional Foods* 2014;10:117–27.
83. Jauvain M, Lepied G, Bénéjat L, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* BIO6369 and *Lactocaseibacillus rhamnosus* BIO5326 on gastric carcinogenesis induced by helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2024;29:e13108.
84. Guillemard E, Tondou F, Lacoïn F, Schrezenmeier J. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103:58–68.
85. Ziarno M, Cichonska P, Kowalska E, Zareba D. Probiotic-enriched ice cream with fermented white kidney bean homogenate: survival, antioxidant activity, and potential for future health benefits. *Molecules* 2024;29.
86. Martin R, Laval L, Chain F, et al. *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* CNCM-I2494 Restores gut barrier permeability in chronically low-grade inflamed mice. *Front Microbiol* 2016;7:608.
87. Juarez Tomas MS, Bru E, Wiese B, de Ruiz Holgado AA, Nader-Macias ME. Influence of pH, temperature and culture media on the growth and bacteriocin production by vaginal *Lactobacillus salivarius* CRL 1328. *J Appl Microbiol* 2002;93:714–24.
88. Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI, Ehigiagbe F, Bruce AW, Reid G. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect* 2006;8:2772–6.
89. Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, et al. Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, and *Lactobacillus reuteri* RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Microbiol* 2009;55:133–8.
90. Reid G, Charbonneau D, Erb J, et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;35:131–4.
91. Vujic G, Jajac Knez A, Despot Stefanovic V, Kuzmic Vrbancovic V. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;168:75–9.
92. Dargenio VN, Cristofori F, Dargenio C, et al. Use of *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 in paediatric gastrointestinal disorders: an updated review. *Benef Microbes* 2022;13:221–42.
93. Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *J Oral Microbiol* 2010;2.
94. Shenderov BA, Midtvedt T. Epigenomic programming: a future way to health? *Microb Ecol Health Dis* 2014;25.
95. Mikelsaar M, Kilk K, Rätsep M, Songisepp E. Probiotikute efektoormetabolitide tekke seos toitainetega. *Eesti Arst* 2023;102 (lisa 1):59.
96. Wastyk HC, Perelman D, Topf M, et al. Randomized controlled trial demonstrates response to a probiotic intervention for metabolic syndrome that may correspond to diet. *Gut Microbes* 2023;15:2178794.
97. Nogacka AM, Cuesta I, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilan CG. 2-Fucosyllactose Metabolism by *Bifidobacteria* Promotes *Lactobacilli* Growth in Co-Culture. *Microorganisms* 2023;11.
98. Hjorth MF, Roager HM, Larsen TM, et al. Pre-treatment microbial Prevotella-to-Bacteroides ratio, determines body fat loss success during a 6-month randomized controlled diet intervention. *Int J Obes (Lond)* 2018;42:580–3.
99. Goldstein EJ, Tyrrell KL, Citron DM. *Lactobacillus* species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clin Infect Dis* 2015;60 Suppl 2:S98–107.
100. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, et al. *Lactobacillus bacteremia*, species identification, and antimicrobial susceptibility of 85 blood isolates. *Clin Infect Dis* 2006;42:e35–44.
101. Köll P, Mändar R, Smidt I, et al. Screening and evaluation of human intestinal lactobacilli for the development of novel gastrointestinal probiotics. *Curr Microbiol* 2010;61:560–6.
102. Mändar R, Löivukene K, Hütt P, Karki T, Mikelsaar M. Antibacterial susceptibility of intestinal lactobacilli of healthy children. *Scand J Infect Dis* 2001;33:344–9.
103. Štšepetova J, Sepp E, Kolk H, Löivukene K, Songisepp E, Mikelsaar M. Diversity and metabolic impact of intestinal *Lactobacillus* species in healthy adults and the elderly. *Br J Nutr* 2011;105:1235–44.