

Piimhappebakterite mõju inimese tervisele

Erika Reismaa – Tallinna Telliskivi Perekarstikeskus

piimhappebakterid, *Genus Lactobacillus*, probiootikumid, soolestiku mikrofloora, allergia, soolestiku immuunsüsteem

***Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) ehk *Lactobacillus* GG ehk LGG on terve inimese soolestiku mikrofloorast isoleeritud probiootiline piimhappebakteri tüvi, mille positiivne mõju inimese tervisele on rohkete kliiniliste uuringutega tõestatud. LGG mõjutab inimese kaitsevõimet haiguste vastu, aktiveerides antikehade sünteesi ja lokaalset immuunvastust.**

Kes on piimhappebakterid?

Ajaloo on teada, et juba esimesed põllumehed ja karjased muistses Sumeris märkasid piimaga toimuvaid muutusi. Bakterite avastamiseni jõuti alles seoses optika arenguga. Mikroskoop avastati 1600. a lõpul. 1659. a leidis Kircher piimas baktereid, kuid nende isoleerimiseni, täpsema kirjeldamiseni ning teadusliku rakendamiseni jõuti alles 19. sajandi lõpus (1). Louis Pasteur leidis 1857. a, et käärimisprotsessi põhjustavad mikroorganismid.

1900. a alguses oli piimhappebaktereid seda võrd juba uuritud, et Orla-Jensen avaldas piimhappebakteritest esimese raamatu. 1918. a kirjutas Valio laboratooriumi esimene juhataja A. E. Sandelin piimhappebaktereist soomekeelse õpperaamatu. Praegusel ajal suudetakse piimhappebaktereid identifitseerida nii ainevahetuslike omaduste kui ka pärilike (DNA) tegurite alusel.

Looduses on piimhappebakterid laialt levinud. Nad on tihedalt seotud oma kasvukohaga, mis on bakteritele toitainete ja energia allikaks. Piimhappebakterid vajavad eluks süsivesikuid, aminohappeid, peptiide, rasvhapete estreid, soolasid, nukleiinhappeid ja vitamiine, mida nad ise ei ole võimelised sünteesima. Piimhappebakterid on võimelised hästi kohanema erinevas keskkonnas tänu orgaaniliste hapete produktioonile (peamiselt piim- ja äädikhape) ning antimikroobsete ainete sisaldusele – bakterio-tsiididele (2).

Piimhappebakterid käärivad sahariide peamiselt piimhappeks. Enamasti on need bakterid liikumatud pulgad või kokid, kes katalaasi puudumise tõttu eelistavad anaeroobset või mikroaeroobset keskkonda. Happe suhtes on nad vastu pidavad, taludes pH 5-st madalamat keskkonda. Temperatuurioptimum on lai, sõltuvalt perekonnast 20–45 °C. Inimese tervisele nad enamasti ohtu ei kujuta (3, 4).

Piimhappebakterid jaotatakse kolme rühma:

- 1) grampositiivsed kokid, näiteks *Lactococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pediococcus spp.*, *Sacharococcus spp.*, *Enterococcus spp.* jt;
- 2) spoore mittemoodustavad grampositiivsed pulgad (*Lactobacillus spp.*);
- 3) endospore moodustavad grampositiivsed pulgad ja kokid: *Bacillus spp.*, *Sporolactobacillus spp.* (5).

Piimhappebaktereid tuntakse kui inimesele ohtuid baktereid, s.t mitte kunagi pole sedastatud nende hulgas ühtegi infektsiooni põhjustajat (6). Vastupidi, nende positiivset toimet inimese tervisele on tõestatud juba esimeste piimhappebakterite isoleerimise järel. Näiteks Ilja Metchnikov (1845–1916) isoleeris *Lactobacillus bulgaricus*'e ja kirjeldas piimhappebakterite immuunstimuleerivaid omadusi, mis võivad kaitsta nii looma kui ka inimese organismi kahjulike bakterite ja kasvajaliste protsesside eest.

Genus Lactobacillus on kõige laialdasemalt levinud piimhappebakterite liik, mis koosneb roh-

kem kui sajast tuntud alaliigist. Laktobatsillid on laialt levinud looduslikes ökosüsteemides, kaasa arvatud fermenteeritud toit ja sööt, taimed, inimese ja loomade seedetrakt, kuid neid võib leida ka vees, pinnases ning reovees (2).

Probiotikumid

Probiotikum on ravimpreparaat või toode, mis sisaldab eluvõimelisi mikroorganisme küllaldases koguses, et säilitada või taastada peremeesorganismi mikrofloorat (7). Erinevatel probiotikumidel on aga peremeesorganismi erinev toime. Näiteks tasakaalustab *Lactobacillus acidophilus*'e preparaati seedetrakti mikrofloorat, mistõttu seda kasutatakse kõhulahtisuse ravis, ning lisaks leevendab see laktoositalumatuse sümptomeid, tõhustab immuunsüsteemi tööd, leevendab toiduallergiast tingitud nahavaevuseid, soodustab vereplasma kolesteroolisisalduse alanemist, aitab ennetada kasvajaalisi protsesse (8).

Lactobacillus fermentum ME3 on antioksidatiivse aktiivsusega, mis kombineerub rakkudele mürgiste hüdroksüülradikaalide sidumisvõimega. Seda peetakse tõhusaks ateroskleroosi profülaktikas ning samuti on soovitatav kasutada soole- ja uroinfektsioonide korral antibiootikumravi ajal ning oma antimikroobsete omaduste tõttu sobib kasutamiseks sooleinfektsioonide profülaktikas (9).

Lactobacillus rhamnosus (LGG) on maailmas enim uuritud piimhappebakter, mille inimese tervist soodsalt mõjutavaid omadusi on tõestatud tänaseks rohkem kui 260 kliinilises uuringus. LGG kõige tähtsam omadus on inimese immuunsüsteemi tõhustamine, mistõttu LGG aitab ennetada hingamisteede haigusi, hambakaariese tekke riski, ära hoida seedetraktiinfektsioone ja soodustada kiiremat paranemist seedetrakti infektsioonidest. LGG vähendab riski haigestuda allergiahaigustesse ning soodustab juba väljendunud atoopilise nahapõletiku kiiremat leevenemist.

Antikehad soolestiku kaitsel

Soolestiku immuunsüsteem on inimese tervise seisukohalt keskne, sest organismi satub pidevalt soo-

lestiku kaudu ülisuurel hulgal antigeenseid struktuure: mikroobe ja toiduaineid.

Soolestiku B-lümfotsüüdid moodustavad antikehi seedetraktis kohatavate antigeenide vastu. IgM-, IgG- ja IgA-klassi antikehade teke on loomulik limaskestas kaitsesüsteem. IgA-antikehade tootmine algab rohke IL-6 ja TGF- β tsütokiini eritumisega soolestikus. Need eritatakse soole limaskestas pinnale nn sekretoorse IgA-na (slgA), mille ülesanne on siduda viiruseid ja baktereid, takistades nende pääsu soolestiku rakkudesse. Lisaks ühineb slgA bakterite mürkainetega ehk toksiinidega ning inaktiveerib need.

Soolestikus võib kohatud antigeenide vastu tekkida ka IgE-antikehi. Soolestikus on märkimisväärselt IL-4 tsütokiini eritavaid lümfotsüüte, mis stimuleerivad IgE teket. IgE-antikeha ülesandeks on kõrvaldada parasiite, mis tavaliselt tungivad organismi seedekanali kaudu. IgE moodustumisel on ka kõrvalmõjusid, eriti siis kui IgE-d tekib toiduainete suhtes. Toiduallergia korral võib IgE-vahenduslik immuunvastus põhjustada raskete sümptomite teket, kui antigeene siduvad IgE molekulid ühinevad nuumrakkudega ja põhjustavad histamiini vabanemist (10).

LGG vähendab riski haigestuda allergiahaigustesse ning leevendab juba väljendunud atoopilise nahapõletiku nähte.

Viimase kümne aasta jooksul on leitud mitmeid kaudseid tõendusid, mis toetavad seisukohta, et risk haigestuda allergiahaigustesse või teistes immuun-vahendatud haigustesse on tingitud muutunud mikrofloorast meid ümbritsevas keskkonnas. Inimest ümbritsev mikrofloora etendab eriti otsustavat osa immuunsüsteemi küpsemisel lapse esimestel eluaastatel.

On leitud, et samal ajal allergia sagenemisega on vähenenud nakkushaigused lapseas. Nt heina-nohu täheldati vähem neil lastel, kelle peres oli mitu vanemat last. On esitatud hüpotees, et infektsioonhaigused varajases lapsepõlves, mis kandusid pere noorematele vanematelt lastelt, stimuleerivad immuunsüsteemi vähendades atoopilise hai-

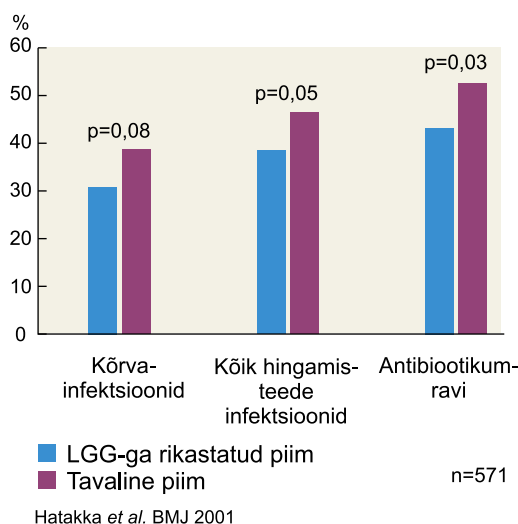
guse ilmnenemist. Sellele n-ö hügieenihüpoteesile on saadud kinnitust paljudest uurimustest (11). On leitud, et helikobakteri, toksoplasma ja A-hepatiidi levik on väiksem atoopiliste indiviidide hulgas. Muutused toidu vahendusel soolestikku siirduvate mikroobide ja patogeenide spektris, mis stimuleerivad soolestiku immuunsüsteemi, võivad olla tähtsateks teguriteks allergiliste haiguste hüppelisele suurenemisele arenenud maades (12).

Rootsi ja eesti laste soolestiku mikroflooras on leitud erinevusi. Eesti imikute sooles leidub sagedamini laktobatsille ja allergiliste laste soolestikus on harvem koloniseerunud laktobatsille ja bifidobaktereid kui mitteallergilistel (13, 14). Turvalise ravivahendina soolestiku mikroobivastuvõtlikkuse suurendamiseks on proovitud allergia ärahoidmise eesmärgil kasutada probiootilisi bakteritüvesid.

Soomes tehtud uuringus manustati rasedatele viimasel raseduskuul ja imikutele esimese 6 elukuul vältel LGGd sisalduvat probiootikumi. Hilisemal vaatlusel selgus, et neil lastel oli teisel eluaastal atoopilise ekseemi esinemissagedus oluliselt (50%) väiksem kui platseeborühma kuulunutel. Positiivne efekt avaldus ka nende laste 4. eluaastal (18, 19).

M. Viljanen jt uurisid, kas LGG kombinatsioon teiste probiootikumidega ravib atoopilist ekseemi. 230 kuue kuu vanust last, kellel oli nahaärritusi ja kahtlustati lehmapiimaallergiat, said topeltuuringus kuu aja jooksul LGGd, probiootikumisegu või platseebot. Topeltuuringu katsena tehtud piima mõju uuringul täheldati lehmapiimaallergiat 120 lapsel. Kõigile lastele määrati piimavaba toiduvalik ning naha määrimine ihu- ja kortisoonkreemidega. Kõikide laste nahk paranes oluliselt uuringu ajal, aga mingit erinevust platseeborühma vahel ei olnud. Siiski taandus IgE-vastuvõtlikel lastel lööve märgatavalt kiiremini LGG-rühmas kui platseeborühmas (20).

Kahe laktobatsilli (*L. rhamnosus* ja *L. reuteri*) toimet atoopilisesse ekseemi uuriti 1–13 aastastel lastel. Ravitutel paranes lööve subjektiivselt hinnates märkimisväärselt, kuid objektiivselt SCORAD



Joonis. *Lactobacillus* GG mõju hingamisteede haiguste esinemisele ja antibiootikumravi vajadusele.

testiga hinnates ei olnud ravi- ja platseeborühma vahel erinevusi (21).

On leitud, et LGG vähendab riski haigestuda hingamisteede haigustesse (vt jn 1). Haigestumiset tingitud puudumised lastepäevakodust vähenesid 16% neil lastel, kes tarvitasid regulaarselt Gefiluse piima (keskmiselt 2,6 dl/päevas; LGG annus 10^8 mikroobühikut). Samas vähenes neil haigestumine hingamisteede haigustesse 17% ja nende raviks kasutati ka vähem antibiootikume (22).

Kirjandusele tuginedes on allpool esitatud näiteid LGG positiivse toime kohta.

LGG vähendab antibiootikumravist tingitud kõrvaltoimeid — seedetrakti vaevuseid, eriti kõhulahtisust. Näiteks lastel, kes said antibiootikumravi ajal LGGd, esines kõhulahtisust 5%-l uuritud lastest, kuid kontrollrühmas 16%-l lastest. Täiskasvanutel oli *Helicobacter pylori* ravi taluvus LGGd saanud uuritute rühmas tunduvalt parem kui kontrollrühma uuritutel, s.t vähem esines ravi ajal iiveldust, kõhulahtisust, kõhupuhitust ja maitsetundlikkuse häireid (23).

LGG kasutamine ärritatud soole sündroomi korral. Osal probiootikumidel on leitud positiivseid toimeid ärritunud soole sündroomi

(*irritable bowel syndrome*, IBS) korral. On leitud, et probiootikumide mõjul toimuvad muutused gaaside ja rasvhapete tootmises soolestikus. Kuuekuulises uuringus, kus kasutati probiootikumide kombinatsiooni (*Lactobacillus rhamnosus*, *Propionibacterium freudenreichii*), vähenesid IBS-sündroomi all kannatavate patsientide vaevused märgatavalt võrreldes kontrollrühmaga (24).

LGG leevendab kemoterapiat saavate haigete seedetrakti kaebuseid. On leitud, et patsiendid, kes said LGG-kapsleid, kogesid märkimisväärselt vähem kemoterapiast tingitud seedetraktihäireid (diarröa, kõhupuhitus) kui kontrollrühma patsiendid (25)

Kokkuvõte

Viimase kümnepäeva aasta jooksul on avastatud järjest enam tõendusmaterjali selle kohta, et risk haigestuda immuunvahendatud haigustesse on suures osas tingitud muutunud mikrofloorast inimest ümbritsevas väliskeskkonnas ning seoses sellega ka inimese enda seedetraktis.

Piimhappebaktereid õpiti paremini tundma 19. sajandi alguses, kuigi nende positiivset mõju nii toidu säilitamisel kui ka inimese tervise parandamisel tunni juba palju varem.

Genus Lactobacillus on spoore mittemoodustav grampositiivne pulgakujuline kõige laialdasemalt levinud piimhappebakterite liik, mille esindajaks on ka 1980. aastate algul terve inimese soolestiku mikrofloorast isoleeritud probiootiline piimhappebakteri tüvi *Lactobacillus rhamnosus* GG. LGG inimese tervist soodsalt mõjutavaid omadusi on tõestatud tänaseks rohkem kui 260 kliinilise uuringuga.

Kui antigeen – mikroob või toiduaine – satub peensoole pinnale, siis esitletakse seda T-lümfotsüütidele, mis aktiveerivad tsütokiinide, IL-6 ja TGB- β vahendusel B-lümfotsüüte tootma antikehi antigeenide vastu. Soolestikus moodustuvad IgA-klassi antikehad, mille ülesanne on siduda viiruseid ja baktereid, et takistada nende pääsu soolestiku rakkudesse ning inaktiveerida bakterite

toksiine. IL-4 tsütokiini eritavad lümfotsüüdid suurendavad IgE-klassi antikehade teket parasitiide ja toiduainete suhtes.

Kliinilised uuringud *Lactobacillus rhamnosus*'e GG tüvedega on tõestanud, et see probiootiline piimhappebakteri tüvi stimuleerib Th1-tüüpi tsütokiinide tootmist, mis takistavad Th2-immuunvastust ja seega mõjutavad IgE teket vähendavalt. Uuringute alusel on kirjeldatud LGG omadust vähendada haigestumise riski allergiahaigustesse ja leevendada atoopilise nahapõletiku nähte väikelastel ning samas vähendada riski haigestuda ka hingamisteede haigustesse.

Seoses piimhappebakterite võimega kinnitada tihedasti soole limaskesta epiteelirakkudele, toota antimikroobseid ühendeid, mis takistavad organismile kahjulike mikroobide kasvu, ning suurendada soole limaproduktsiooni, lühendavad neid sisaldavad probiootikumid infektsioosse kõhulahtisuse kestust ja vähendavad riski haigestuda seedetrakti infektsioonidesse.

Tasakaalustades soolestiku mikrofloorat, vähendavad piimhappebakterid antibiootikumidest, kuid ka mitmetest haigustest (näiteks ärritunud soole sündroom, kroonilised põletikulised soolehaigused, kasvajalised protsessid) põhjustatud seedetraktivaevuseid nagu kõhupuhitust, kõhuvälisid, kõhulahtisust või kõhukinnisust.

Alles hiljuti tähistas *Lactobacillus rhamnosus* GG üks avastajatest, prof Sherwood Gorbach oma 70. sünnipäeva (vt foto). Küsimusele, mis võib olla probiootikumide tulevik, vastas prof Gorbach: "Kindlasti mitmesugused uued terapeutilised kasutusala". Seniste uuringute alusel on suudetud tõestada piimhappebaktereid sisaldavate probiootikumide soodsat toimet allergiahaiguste profülaktikas. Jätkuvad edasised uuringud peavad andma kinnitatud vastuse nende preparaatide tõhususe kohta, arvatavasti toovad need esile ka uued suunad ja arusaamad soolestiku mikrofloora mõjust organismile.

Kirjandus

1. Jay JM. Modern food microbiology. 3-d ed. New York: 1986.
2. Kask S. Identification and characterization of dairy-related *Lactobacillus*. Tallinn: 2003.
3. Hofvandahl K, Hahn-Hägerdal B. Factors affecting the fermentative lactic acid production from renewable resources. *Enzyme Microbial Technol* 2000;26:87-107.
4. Suitso I. *Bacillus coagulans* SIM-7 võrdlus kahe laktobatsilli tüvega piimhappe tootmisel. Magistritöö geneetika erialal. Tartu; 2004;10-12.
5. Holt JG, Krieg NR, Sneath PH, Sanely JT. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. 9-d ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1994.
6. Tannock GW, Tilsala-Timisjärvi A, Rodtong S, Munro JNG, Alatossava T. Identification of *Lactobacillus* isolates from the gastrointestinal tract, silage, and yoghurt by 16S-23S rRNA gene intergenic spacer region sequence comparisons. *Appl Environ Microbiol* 1999;65(9): 4264-67.
7. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics - approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001;73:361S-4S.
8. Chandan RC. Enhancing market value of milk by adding cultures. *Dairy Science Journal* 1999;82:2245-46.
9. Kullisaar T, Zilmer M, Mikelsaar M, Vihalemm T, Annuk H, Kairane C, Kilk A. Two antioxidative lactobacilli strains as promising probiotics. *Int J Food Microbiol* 2002;72(3):215-24.
10. Vaarala O. Role of intestinal flora in the formation of immune response - effect of probiotics. *Nutrifocus* 2004;1:9-10.
11. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
12. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000;320:412-7.
13. Sepp E, Julge K, Vasar M ym. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997;86:956-61.
14. Björkstén B, Naaber P, Sepp E. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29:342-6.
15. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.
16. Kalliomäki M, Salminen S, Pousa T ym. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:1869-71.
17. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Pousa T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/ dermatitis syndrome in infants: a double blind placebo controlled trial. *Allergy* 2005;60(4):494-500.
18. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD ym. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:389-95.
19. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, Meurman JH, Pousa T, Näse L, Saxelin M, Korpela R. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001;322:1327-9.
20. Saxelin M. *Lactobacillus* GG ja akuutud ripulid. *Suomen Lääkärilehti* 2003;34:3313-9.
21. Kajander K, Hatakka K, Pousa T. Probiotics alleviate symptoms in IBS patients - a controlled six-month intervention. *Aust J Dairy Technol* 2003;58:192.
22. Österlund P. Tolerability of raltitrexed and 5-fluorouracil chemotherapy in colorectal cancer patients. Academic Dissertation. Helsinki; 2004.



Foto. *Lactobacillus rhamnosus* GG avastajad prof Sherwood L. Gorbach (vasakul) ja prof Barry Goldin (paremal).

Summary

The effect of lactic acid bacteria on human health

During the last decade, increasing evidence has been found to prove that the risk of catching immune-mediated illnesses is largely induced by changes in the micro-flora of the ambient outdoor environment and, consequently, by the changes in the intestinal tract of a person.

More research was conducted to investigate the lactic acid bacteria at the beginning of the nineteenth century, although the positive effects of lactic acid bacteria on food preservation and on improvement of general health were known earlier.

The genus *Lactobacillus* is a species of the widely known and widespread non-sporulating gram-positive rod-shaped lactic bacteria. One of the representatives of the species is the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), isolated from the microflora of a healthy person's intestine, in the early 1980s.

The positive features of LGG, affecting human health, have been proved with more than 260 clinical investigations.

When an antigen, a microbe or a food substance, makes contact with the surface of the small intestine, it will be presented to T-lymphocytes, which will activate, with the mediation of cytokines IL-6 and TGB- β and B-lymphocytes to produce antibodies against antigens. To fight the antigens found in the intestine, IgA class antigens are formed the task of which is to bind viruses and bacteria, to prevent their access to intestinal cells and to inactivate the toxins of the bacteria. Lymphocytes that secrete IL-4 cytokine increase the production of the antibodies of the IgE class against parasites and food substances.

Clinical research on the *Lactobacillus rhamnosus* strains has shown that the probiotic lactic bacterium stimulates the production of the Th1 type cytokines IL-12, IL-18, and IFN- β , which prevent Th2 immune response and hence have the effect of reducing IgE production. It has been discovered that LGG-1 has a feature which helps reduce the risk of developing allergic illnesses, alleviate the symptoms of atopic skin inflammation in infants and at the same time reduces the risk of developing respiratory diseases.

Regarding the ability of the lactic bacteria to attach firmly onto the epithelial cells of the intestinal mucous membrane, to produce antimicrobial compounds which prevent the growth of harmful microbes, and to increase the production of mucilaginous substance, the probiotics shorten the period of infectious diarrhoea and reduce the risk of developing infections of the digestive tract. Presence of lactic acid bacteria balances the microflora of the intestine and reduces the effects of antibiotics and the effects of digestive tract diseases such as gases, stomach ache, diarrhoea, or constipation, induced by various illnesses (e.g. irritable bowel syndrome, chronic infectious intestinal illnesses, malignant processes).

One of the discoverers of the *Lactobacillus rhamnosus* GG, Prof Sherwood Gorbach, celebrated his 70th birthday only recently. To the question "What do you think is the future for probiotics?" Prof Gorbach answered, "Certainly, various new therapeutic fields of use."

Hopefully, we can use more of similar probiotics that would help avoid allergies and improve the quality of life of patients.

reismaa@online.ee