

Mikrobioom ja selle mõjutamine

Praegusel ajal näib, et igaüks võib olla mikrobioomiekspert. Räägitakse mikroobide mõjust immuunsüsteemile, seedefunktsioonidele, üldisele heaolule. Mikroobide abil püütakse parandada tervist, pikendada eluiga ning ennetada ja ravida haigusi. Eraettevõtetes saab teha soole mikrobioomi teste, mis lubavad põhjalikult kirjeldada inimese tervist ja pakkuda edasiseks tegevusplaani. Kui palju päriselt teatakse ja mis on lihtsalt suits ja silmamoondus?



PIRET ROSPU

perearst
Tabasalu
Perearstikeskus

Varem räägiti mikrofloorast, mis pole korrektne, kuna **floora** viitab taime-riigile. Tänapäevane vast sellele on **mikrobioota**, mis tähendab konkreetses keskkonnas elutsevate mikroorganismide kogumit. Erinevate piirkondade mikrobioota on erinev, näiteks suu, naha või soolestiku mikrobioota. Ka samas keha- piirkonnas olev mikrobioota muutub inimese elukaare vältel.

Mikrobioom on kindlast keskkonnast kogutud kõikide mikroobide genoomide kogum. Praegu saab vaieldamatult kõige rohkem tähelepanu soolestiku mikrobioom, kus ei räägita ainult bakteritest, vaid ka viirustest (viroom), seentest, algloomadest ja arhedest. Mikrobioomi uurimiseks kasutatakse molekulaarseid meetodeid, nagu 16S ribosomaalse RNA sekveneerimine ja *shotgun*-sekveneerimine, viimane võimaldab lisaks bakteritele uurida ka sooles elavaid viiruseid ja seeni.

Arvatakse, et iga inimese mikrobioom on sama individuaalne nagu sõrmejäljed. On leitud, et sarnaselt sõrmejälgedega on sadade inimeste hulgast võimalik kindlaks teha, kelle mikrobioomiga tegemist on. Ühe aasta möödumisel eelmisest proovivõtust oli soole mikrobioomi põhjal jätkuvalt võimalik tuvastada > 80% isikutest (1).

Probiootikumid on elusad bakterid ja seened, mis võistlevad teiste mikroo-

bidega toitainete ja kasvuruumi nimel, inhibeerides patogeenide ja oportunistide kasvu ökoloogiliste nišside hõivamisega. Mõned probiootikumid, nagu laktobatsillid ja bifidobakterid, toodavad bakteriotsiini, mis on antimikroobsete omadustega peptiidid (2). Üks heade bakterite oluline võime on kiudainetest lühikese ahelaga rasvhapete (SCFA – *short chain fatty acids*) tootmine. SCFA-del on oluline roll tervise hoidmisel ja haiguste kujunemisel: need on jämesoolerakkude energiaallikaks, reguleerivad soole limaskesta barjäärifunktsiooni, mõjuvad immuunmoduleerivalt, reguleerivad ainevahetust ja neil on põletikuvastaseid omadusi (3).

Prebiootikumid on toidus sisalduvad komponendid, mis mikrobioota moduleerimisega omavad potentsiaali peremeesorganismi tervise mõjutamiseks. Inuliin, frukto-oligosahhariidid ja galakto-oligosahhariidid mõjutavad soodsalt kasulike bifidobakterite ja laktobatsillide kasvu. Nii inuliini kui ka galakto-oligosahhariidide tarvitamise võimalike negatiivsete mõjude hulka kuuluvad kerge lahtistav toime ja flatulents, kuid see ilmneb eeskätt suurte koguste tarvitamisel (2).

Sünbiootikumid on kombinatsioon probiootikumist ja prebiootikumist. Piltlikult öeldes on loogiline saata bakter tee koos oma moonakotiga, et soolde jõudes oleks kasvusubstraat kohe võtta.

Prebiootikumi võivad muidugi paremale järjele jõudmiseks kasutada ka muud sooles elavad tervisele kasulikud bakterid (2).

Soole mikrobioomi mõjutavad tegurid

On laialt teada, et vastsündinu mikrobioom sõltub sellest, kas laps sündis loomulikke teid pidi või keisrilõikega. Hästi on teada ka rinnapiima mikrobioomi mõjutavad omadused ja asjaolu, et valikud toidusedelis annavad eelise ühtede või teiste mikroobiperekondade kasvuks.

Viimastel aastatel on uuringutest tulnud esile mitmeid uusi tegureid, mis mikrobioomi mõjutavad.

Ravimid. Antibiootikumide hävitav mõju erinevate piirkondade mikrobioomile ei üllata kedagi, kuid vähem on teada, et mingit mõju soolestiku mikroobidele omavad tõenäoliselt kõik ravimid, näiteks prootonpumba inhibiitorid, metformiin, statiinid, mõned NSAID-id (4), aga ka keemiaravis kasutatavad ravimid, hormoonpreparaadid, südame-veresoonkonna haigusi mõjutavad ravimid, isegi radioloogias kasutatavad kontrastained (5). Lisaks sõltub ka näiteks statiinide ja vähivastaste kemoterapeutikumide efektiivsus osaliselt soole mikrobioomist (4, 5).

Väga vähese kalorsusega dieet (800 kcal päevas) toob kaasa metaboolse tervise paranemise, aga ka sooles bakterite

arvukuse vähenemise ja mikrobioomi restruktureerimise. Kui hiirtele siirati dieedijärgset mikrobioota, siis oli neil vähem rasvumist võrreldes hiirtega, kellele siirati dieedieelset mikrobioota (6).

Bariaatrilise lõikuse järgselt muutub soole mikrobioom oluliselt, kusjuures sõltumata kehamassiindeksi muutusest. Kui mikroobivabadele hiirtele siirati rasvunud patsientide mikrobioota, muutusid ka nemad kergemini rasvunuteks; pärast bariaatrilist lõikust muutunud mikrobioota siirdamine jättis hiired aga normaalkaalu (7). Seega võib mikrobioomi muutus otsest ja olulist rolli mängida nii madala kalorsusega dieedi kui ka bariaatrilise kirurgia järgselt tekkivas kehamassi vähenemises.

Lisaained toidus. Näiteks suurendas laialdaselt emulgaatorina kasutatav karboksümetüülselluloos subjektiivset ebamugavustunnet kõhus ning häiris soole mikrobioota, vähendades selle mitmekesisust. Samal ajal vähenes roojas SCFA ja vabade aminohapete kogus (8).

Kui tiined hiired jõid suure rasvasisaldusega toidu kõrvale puhta vee asemel aspartaami või steviaga magustatud vett, suurendas see järglastel keha rasvasisaldust ja pikaajalist ülekaalu. Aspartaam ja stevia muutsid soole mikrobioota nii emadel kui ka järglastel (9). Ka teised kunstlikud magustajad (sahhariin, sukraloos, aspartaam ja stevia) mõjutasid mikrobioomi nii suus kui roojas, samuti muutsid magusained plasma metabolismi. Sahhariin ja sukraloos muutsid ka veresuhkru ainevahetust ja mikrobioomi muutused võivad vahendada suhkruainevahetuse häirete kujunemist (10).

Desifektantide kasutamine majapidamises muudab 3–4 kuu vanuste imikute soole mikrobioomi, mis toob kaasa suurema tõenäosuse kolmeaastaste laste ülekaaluks või rasvumiseks (11).

“ Väga vähese kalorsusega dieet (800 kcal päevas) toob kaasa metaboolse tervise paranemise, aga ka sooles bakterite arvukuse vähenemise ja mikrobioomi restruktureerimise.

Bisfenool A (BPA) on plastis suurel hulgal kasutatav kemikaal, üks kõige enam uuritud hormoonsüsteeme häirivatest kemikaalidest. BPA on reproduktiivtoksiline, neurotoksiline ja obesogeenne, viimast tõenäoliselt tänu mitmetele hormoonsüsteeme mõjutavatele omadustele. Uuringud näitavad, et BPA võib soole mikrobioota mõjutada, kusjuures mõjud on soospetsiifilised. BPA on loomkatses vähendanud soole mikrobioota liigirikust ja kasulike SCFA-sid tootvate bakterite arvukust.

Kuna BPA toksilisuse kohta on päris palju uuringuid, on plastis hakatud kasutama paljusid teisi bisfenooli, millest osa häirivad loomade närvisüsteemi arengut oluliselt rohkem kui BPA, aga nende kohta on uuringuid veel vähe (12).

On leitud, et merelindude soolestikus olev mikroplasti kogus on märkimisväärselt seotud soole mikrobioomi koostise ja liigirikkusega: mikroplast vähendas kommensaalide arvukust ja suurendas patogeensete, antibiootikumiresistentsete ja plasti lagundavate mikroobide arvukust (13).

Füüsiline aktiivsus. Istuva eluviisiga inimestel tõi 30–60 minutit treeningut

kolmel korral nädalas kaasa muutused nii bakterite koosluses kui ka metaboolses aktiivsuses, eeskätt suurenes SCFA-de kogus roojas. Pärast treeningute lõpetamist ei jäänud muutused püsima, vaid taastus treeningute-eelne mikrobioom (14).

Sotsiaalsed kontaktid. Kuigi on hästi teada, et sotsiaalsed kontaktid võimaldavad patogeensete mikroobide levikut, siis head bakterite liikumine on hääramatav. On leitud, et šimpansitel soodustavad sotsiaalsed kontaktid soole mikrobioomi elurikkuse kasvu nii ühe loomapõlvkonna siseselt kui ka põlvkondadevaheliselt. Sage sotsiaalne suhtlus ühest küljest küll suurendab ühe indiviidi soole mikrobioomi liigirikkust, kuid teisest küljest muudab ühe kogukonna isendite soole mikrobioomi omavahel sarnasemaks (15).

Mikrobioomi seostest haigustega

Jättes kõrvale elementaarse fakti, et soole mikrobioom muutub koos seedetraktihaiguste, kasvajaliste haiguste ja krooniliste haiguste raviks tarvitavate ravimite tarvitamisega, on viimaste aastate jooksul lisandunud uusi huvitavaid teadmisi mikrobioomi seostest teiste organsüsteemide haigustega.

Parkinsoni tõve korral algavad patoloogilised protsessid sooles pikalt enne motoorsete sümptomite avaldumist. Alfa-sünukleiini üleekspressioneerivatele hiirtele Parkinsoni tõvega patsientide soole mikrobioota siirdamine tõi kaasa tõsisemad motoorsed sümptomid kui ilma Parkinsoni tõveta inimestelt pärit materjali siirdamine, seega moduleerib soole mikrobioota haiguse kulgu (16).

Alzheimeri tõvega inimeste soole mikrobioom erineb tervete eakaaslaste omast ja muutus on ajas püsiv (17).

“ Kui tiined hiired jõid suure rasvasisaldusega toidu kõrvale puhta vee asemel aspartaami või steviaga magustatud vett, suurendas see järglastel keha rasvasisaldust ja pikaajalist ülekaalu.

Esmase psühhooisiga patsientidel esinevad soole mikroobioomis teatavad muutuste mustrid, mis on seotud põletikuliste protsesside võimendumisega. Tugevamad muutused mikroobioomis ennustavad ka halvemat ravivastust. Skisofreeniaga on seotud vähese intensiivsusega krooniline põletik ja samuti krooniline põletik seedetraktis: näiteks tsöliaakia ja põletikuline soolehaigus on seotud suurema skisofreeniariskiga (18).

Depressiooni korral on kirjeldatud muutusi selliste bakterite arvukuses, kes sünteesivad glutamaati, vöihapet, serotoniini ja gamma-aminovöihapet (GABA) – kõik need on depressiooni korral olulised neurotransmitterid (19).

Kroonilise väsimuse sündroomiga (KVS) patsientide soole mikroobioom erineb tervete omast, kusjuures erinevad muutused leiavad aset, kui KVS-ile kaasub või ei kaasu soole ärritussündroom. Tüüpiline on küllastumata rasvhapete biosünteesiga seotud ainevahetusradade aktiivsuse langus ning atrasiini lagunendamise radade aktiivsuse suurenemine. KVS-i sümptomid, nagu valu, väsimus ja motivatsiooni langus, on seotud kindlate bakterite ja metaboolsete radade muutustega (20).

Teatud mustrid mikrobioota häirimises, mis juba varakult ilmnevad, soodustavad hilisemas lapsepölvses **juveniilse idiopaatilise artriidi** kujunemist. Eriti suurendas JIA riski *Parabacteroides distasonis*. Riski suurendasid kokkupuude antibiootikumidega ja lühem rinnaga toitmise periood, kusjuures mõju oli doosist sõltuv ja tugevamini väljendunud geneetilise eelsoodumusega lastel. Erinevused soole mikroobioomis võivad näha olla juba imikueas, rohkem kui kümne aastat enne artriidi diagnoosimist (21).

Korduvate kusetrakti infektsiooni-dega (UTI) naistel oli soole mikroobioom oluliselt vaesunud liigilise mitmekesisuse ja vöihapet tootvate bakterite poolest. Üllatavalt oli *Escherichia coli* populatsioon sooles ja pöies ühesugune nii korduvate UTI-dega naistel kui kontrollisikutel, seda nii suhtelise arvukuse kui ka fülogrupi mõistes (22).

Laktobatsillide arvukuse vähenemine tservikovaginaalses mikrobiootas on **BRCA1** mutatsiooniga naistel seotud **munasarjavähki haigestumisega** (23), samuti ennustab tservikovaginaalne düsbioos kroonilise HPV infektsiooniga naistel rakumuutuste progresseerumist (24).

Praktikasse on jõudnud vähe

Kuigi me teame, et terve soolestiku mikroobioom on liigiliselt mitmekesine, seal on vähe patogeenseid mikroobe, oportunistid on ohjes hoitud ja rikkalikult on esindatud vöihapet ja lühikese ahelaga rasvhappeid tootvaid mikroobe, puudub praegu endiselt kindel definitsioon, millised tunnused peaksid mikroobioomil olema, et seda saaks lugeda terveks (25).

Ei ole olemas meditsiiniliseks kasutamiseks ette nähtud mikrobioomi teravise testi, kuigi otse tarbijatele müüakse erinevaid variante. Standardiseerimata testid tähendavad, et probleemil on suur varieeruvus ka uurimiskeskuste ja laborite vahel (26). Tarbijate tehtavad erinevad testid ei sobi kindlasti haiguste diagnoosimiseks.

Kuidas endale saada ja säilitada terve soole mikrobioomi? Ega siin mingit saladust ei ole. Menüü, kus on rohkesti puu- ja köögivilju, kaunvilju, vähe lihtsuhkruid ja töödeldud lihatooteid. Hapendatud toitudest ja kiudainetest võib olla kasu, ja nagu eespool märgitud, võib mõju avaldada ka füüsiline aktiivsus (14).

Ilmselt on otstarbekas vältida soole mikrobioota (ja hormoonsüsteemide) häirimist plasti söömise, ebavajalike lisaainetega toitulede ning liigsete desinfektantide kasutamisega. Kas aga pre-, pro- või sünbiootikumidest kasu on, seda ei ole süstemaatiliselt testitud (25).

Nagu ka 2023. aasta juunikuu ajakirjas *Perearst* kirjutati, on suured organisatsioonid andnud üksmeelse soovitusel probiootikumide kasutamiseks vaid kahel juhul: *Clostridioides difficile* infektsiooni ennetamiseks ning ileo-anaalpauna põletiku ennetuseks, raviks või remissiooni soodustamiseks (27).

On raske ennustada, kas kunagi üldse saabub üks lahendus, mis sobiks kõigile inimestele ja kõigis olukordades, kui soole mikrobioota on igäühel sama individuaalne nagu sõrmejälj.

Kasutatud kirjandus

1. Franzosa EA, Huang K, Meadow JF, et al. Identifying personal microbiomes using metagenomic codes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015 Jun 2; 112 (22): E2930–2938. doi: 10.1073/pnas.1423854112.
2. Haque SZ, Haque M. The ecological community of commensal, symbiotic, and pathogenic gastrointestinal microorganisms – an appraisal. *Clin Exp Gastroenterol* 2017 May 5; 10: 91–103. doi: 10.2147/CEG.S126243.
3. Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, et al. Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients* 2023 May 6; 15 (9): 2211. doi: 10.3390/nu15092211.

4. Le Bastard Q, Berthelot L, Soullillou J-P, et al. Impact of non-antibiotic drugs on the human intestinal microbiome. *Expert Rev Mol Diagn* 2021 Sep; 21 (9): 911–924. doi: 10.1080/14737159.2021.1952075.
5. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 2018 Mar 29; 555 (7698): 623–628. doi: 10.1038/nature25979.
6. Von Schwartzberg RJ, Bisanz JE, Lyalina S, et al. Caloric restriction disrupts the microbiota and colonization resistance. *Nature* 2021 Jul; 595 (7866): 272–277. doi: 10.1038/s41586-021-03663-4.
7. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. *Cell Metab* 2015 Aug 4; 22 (2): 228–238. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.009.
8. Chassaing B, Compher C, Bonhomme B, et al. Randomized Controlled-Feeding Study of Dietary Emulsifier Carboxymethylcellulose Reveals Detrimental Impacts on the Gut Microbiota and Metabolome. *Gastroenterology* 2022 Mar; 162 (3): 743–756. doi: 10.1053/j.gastro.2021.11.006.
9. Nettleton JE, Cho NA, Klancic T, et al. Maternal low-dose aspartame and stevia consumption with an obesogenic diet alters metabolism, gut microbiota and mesolimbic reward system in rat dams and their offspring. *Gut* 2020 Oct; 69 (10): 1807–1817. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317505.
10. Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, et al. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell* 2022 Sep 1; 185 (18): 3307–3328.e19. doi: 10.1016/j.cell.2022.07.016.
11. Tun MH, Tun HM, Mahoney JJ, et al. Postnatal exposure to household disinfectants, infant gut microbiota and subsequent risk of overweight in children. *CMAJ* 2018 Sep 17; 190 (37): E1097–E1107. doi: 10.1503/cmaj.170809.
12. Chiu K, Warner G, Nowak RA, et al. The Impact of Environmental Chemicals on the Gut Microbiome. *Toxicol Sci* 2020 Aug 1; 176 (2): 253–284. doi: 10.1093/toxsci/kfaa065.
13. Fackelmann G, Pham CK, Rodríguez Y, et al. Current levels of microplastic pollution impact wild seabird gut microbiomes. *Nat Ecol Evol* 2023 May; 7 (5): 698–706. doi: 10.1038/s41559-023-02013-z.
14. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med Sci Sports Exerc* 2018 Apr; 50 (4): 747–757. doi: 10.1249/MSS.0000000000001495.
15. Moeller AH, Foerster S, Wilson ML, et al. Social behavior shapes the chimpanzee pan-microbiome. *Sci Adv* 2016 Jan 15; 2 (1): e1500997. doi: 10.1126/sciadv.1500997.
16. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016 Dec 1; 167 (6): 1469–1480.e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018.
17. Marizzoni M, Mirabelli P, Mombelli E, et al. A peripheral signature of Alzheimer's disease featuring microbiota-gut-brain axis markers. *Alzheimers Res Ther* 2023 May 31; 15 (1): 101. doi: 10.1186/s13195-023-01218-5.
18. Schwarz E, Maukonen J, Hyytiäinen T, et al. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. *Schizophr Res* 2018 Feb; 192: 398–403. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.017.
19. Radjabzadeh D, Bosch JA, Uitterlinden AG, et al. Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. *Nat Commun* 2022 Dec 6; 13 (1): 7128. doi: 10.1038/s41467-022-34502-3.
20. Nagy-Szakal D, Williams BL, Mishra N, et al. Fecal metagenomic profiles in subgroups of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome* 2017 Apr 26; 5 (1): 44. doi: 10.1186/s40168-017-0261-y.
21. Kindgren E, Ahrens AP, Triplett EW, et al. Infant gut microbiota and environment associate with juvenile idiopathic arthritis many years prior to disease onset, especially in genetically vulnerable children. *EBioMedicine* 2023 Jul; 93: 104654. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104654.
22. Worby CJ, Schreiber HL 4th, Straub TJ, et al. Longitudinal multi-omics analyses link gut microbiome dysbiosis with recurrent urinary tract infections in women. *Nat Microbiol* 2022 May; 7 (5): 630–639. doi: 10.1038/s41564-022-01107-x.
23. Néné NR, Reisel D, Leimbach A, et al. Association between the cervicovaginal microbiome, BRCA1 mutation status, and risk of ovarian cancer: a case-control study. *Lancet Oncol* 2019 Aug; 20 (8): 1171–1182. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30340-7.
24. Usyk M, Zolnik CP, Cstle PE, et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog* 2020 Mar 26; 16 (3): e1008376. doi: 10.1371/journal.ppat.1008376.
25. Armet AM, O'Sullivan AF, et al. Rethinking healthy eating in light of the gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2022 Jun 8; 30 (6): 764–785. doi: 10.1016/j.chom.2022.04.016.
26. Stumpfner C, Stadlbauer V, O'Neil D, et al. The Pre-Analytical CEN/TS Standard for Microbiome Diagnostics: How Can Research and Development Benefit? *Nutrients* 2022 May 9; 14 (9): 1976. doi: 10.3390/nu14091976.
27. Aasmets O, Krigul KL. Probiootikumidest tõendus põhiseel. *Perearst* 2023 Jun; 47–50.