

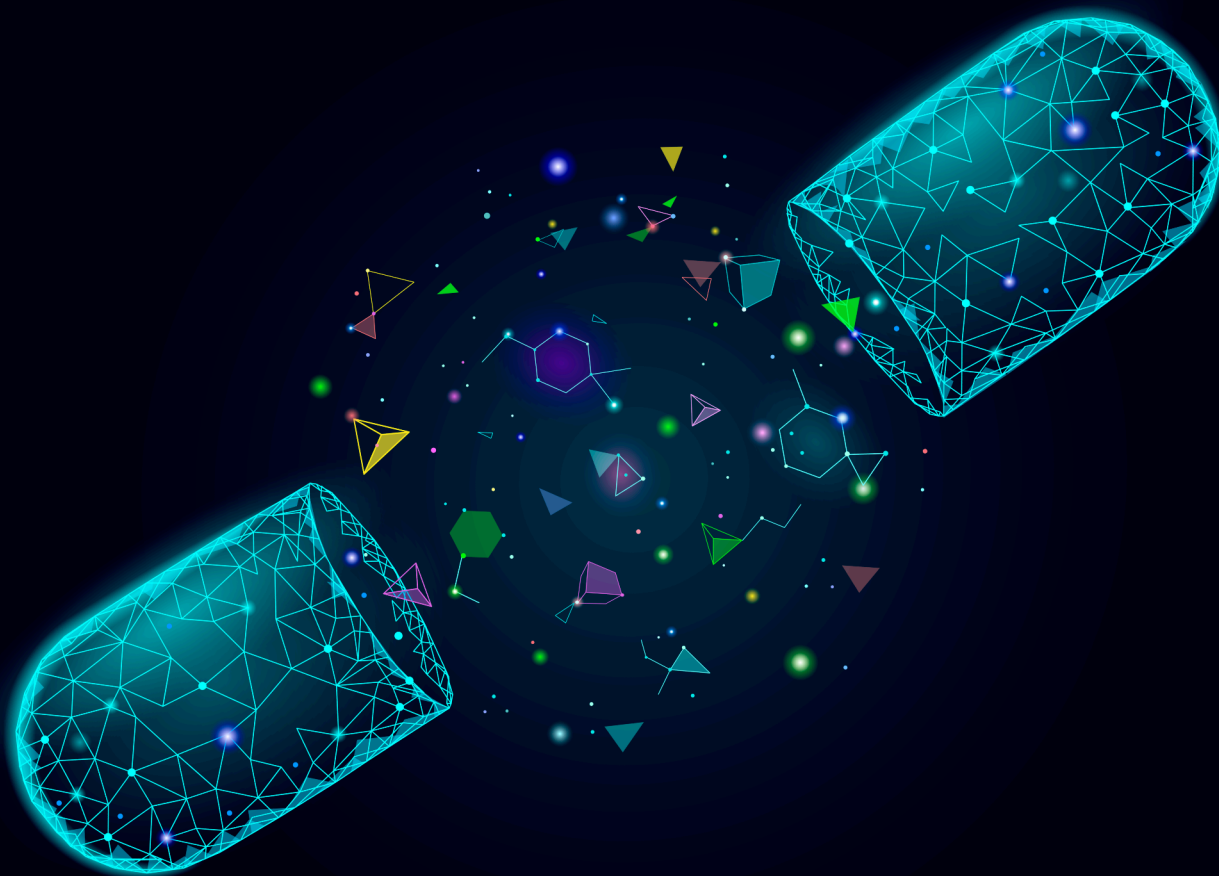
świat farmacji

magazyn dla farmaceutów i personelu medycznego

WYDANIE SPECJALNE

Repetytorium szczepów
probiotycznych w produktach

SANPROBI



Szanowni Państwo!

Rola farmaceutów podlega nieustannej przebudowie. Proces ten nie jest może dynamiczny, ale od momentu wejścia w życie ustawy o zawodzie farmaceuty trwa nieprzerwanie. Jej uchwalenie to niewątpliwie najbardziej wyczekiwany przez środowisko farmaceutyczne dokument. Na te zmiany czekaliśmy od kilkudziesięciu lat. Zaznaczyły one pozycję farmaceuty w polskim systemie opieki zdrowotnej, a przede wszystkim dały początek opiece farmaceutycznej. Po wejściu w życie całokształtu tych zmian farmaceuta będzie w komfortowej sytuacji, współpracując z pacjentem w nurcie medycyny stylu życia. Już teraz farmaceuci zaczynają stanowić nie tylko najbardziej dostępne ogniwo systemu ochrony zdrowia, ale posiadają też bardzo dobre warunki i skuteczną bazę do edukowania pacjenta. Zmiany te wpływają też znacznie na oczekiwania edukacyjne farmaceutów.

Naprzeciw tym potrzebom wychodzi firma SANPROBI, której historia sięga 2008 roku. W krótkim czasie stała się ona uznanym w Polsce ekspertem w suplementacji probiotycznej.

Firma specjalizuje się w celowanej probiotykoterapii. W jej portfolio znajduje się wiele produktów, a każdy dopasowany jest do innych potrzeb konsumentów.

Marka bazuje na trzech filarach: jakości (którą gwarantuje wysoce specjalistyczne laboratorium), bezpieczeństwie (wynikającym z bardzo nowoczesnej produkcji, zaawansowanej technologii i sprawnych procesów pozwalających szybko i wydajnie wytwarzać produkty) oraz skuteczności potwierdzonej badaniami naukowymi. Te atrybuty wielokrotnie zostały docenione przez Państwa w naszych rankingach produktowych.

Produkty SANPROBI zdobyły wiele prestiżowych nagród, m.in. trzykrotnie zajęły pierwsze miejsce wśród najczęściej polecanych przez farmaceutów probiotyków dla dorosłych („świat farmacji” Produkty Roku 2018, 2019 i 2020) oraz dwukrotnie drugie miejsce („świat farmacji” Produkty Roku 2022, 2023).

Co istotne – SANPROBI docenia potencjał mikrobioty jelitowej, nie tylko w zakresie niwelowania niekorzystnych skutków antybiotykoterapii, ale także jej wpływu na układ nerwowy, endokrynnny oraz immunologiczny.

Dziś mamy ogromną przyjemność oddać w Państwa ręce kompendium, które stanowi wyczerpujące opracowanie na temat produktów SANPROBI.

Uwzględnia ono także szerokie właściwości produktów SANPROBI, wyposażając farmaceutów w kompleksową wiedzę i wspierając ich na co dzień w jeszcze bardziej świadomej rekomendacji.

Redakcja „świata farmacji”

Patronat medialny nad projektem objęło Wydawnictwo Apteka Media.

świat farmacji

magazyn dla farmaceutów i personelu medycznego

WYDANIE SPECJALNE

WYDAWCA:

Apteka Media Sp. z o.o.

ADRES WYDAWCY I REDAKCJI:

ul. Krakowska 19–23,

50-424 Wrocław

tel. (71) 368 59 00

REDAKTOR WYDANIA

dr n. farm. Natasza Staniak

KOORDYNACJA PRODUKCJI

Ewa Skowron

Redakcja dołożyła wszelkich starań, aby wyeliminować z niniejszej publikacji wszystkie nieścisłości i nie ponosi odpowiedzialności za błędne zastosowanie produktów zamieszczonych w publikacji oraz za treść reklam. Redakcja zastrzega sobie prawo do skracania i adiustacji tekstów, zmiany tytułów, a także do wykorzystywania artykułów w innych publikacjach wydawnictwa Apteka Media Sp. z o.o.

www.aptekamedia.pl

Znajdziesz nas na Facebooku

www.facebook.com/aptekamedia

© Wszelkie prawa zastrzeżone

Apteka Media Sp. z o.o.

Wrocław 2024



Spis treści

WSTĘP	3
MIKROBIOTA A ZDROWIE CZŁOWIEKA	5
Całe życie z bakteriami	6
Skład zależny od diety	7
Więcej o probiotykach	8
Działanie probiotyków	8
Celowana probiotykoterapia	9
Po czym rozpoznać dobry probiotyk?	10
Jakość produktów	10
UNIKALNY SZCZEP <i>L. PLANTARUM</i> 299v DLA DZIECI I DOROSŁYCH	12
Mechanizmy działania	12
Główne rekomendacje	13
1. Łagodzenie ogólnych dolegliwości w zespole jelita nadwrażliwego (IBS)	14
2. Nietolerancja laktozy i histaminy	15
3. Redukcja wzdęć	15
4. Łagodzenie bólu brzucha o charakterze czynnościowym	16
5. Zapobieganie działaniom niepożądanym wywołanym antybiotykoterapią	16
6. Profilaktyka zakażeń <i>Clostridioides difficile</i>	16
7. Poprawa odporności	17
8. Profilaktyka biegunki podróży	17
9. Działanie przeciwwirusowe w infekcjach rotawirusowych	19
10. Poprawa wchłaniania żelaza	19
11. Poprawa funkcji poznawczych u chorych przyjmujących leki przeciwdepresyjne	20
PSYCHOBIOTYK Z DWOMA SZCZEPAMI BAKTERII	21
Oś mózgowo-jelitowa	21
Mechanizmy działania	22
Główne rekomendacje	23
1. Zwiększenie odporności na stres	24
2. Łagodzenie objawów ze strony przewodu pokarmowego wywołanych przez stres	25
3. Wsparcie terapii lekami przeciwdepresyjnymi (w tym zmniejszenie nasilenia depresji i anhedonii)	26
4. Łagodzenie ogólnych objawów lęku	27
5. Poprawa jakości snu	28
6. Wspomaganie równowagi emocjonalnej	28
PROBIOTYK WZMACNIAJĄCY BARIERĘ JELITOWĄ	29
Mechanizmy działania	30
Główne rekomendacje	30
1. Wzmacnianie bariery jelitowej i zapobieganie przedostawaniu się antygenów bakteryjnych oraz toksyn do organizmu	31
2. Ochrona jelit podczas stosowania leków	31
3. Poprawa tolerancji metforminy i niwelowanie objawów żołądkowo-jelitowych wywołanych przez przyjmowanie leku	32
4. Wsparcie w walce z nadwagą i otyłością	32
5. Poprawa profilu kardiometabolicznego	33
6. Obniżenie stężenia glukozy, insuliny oraz wartości wskaźnika insulinooporności HOMA-IR	34
7. Korzystny wpływ na równowagę emocjonalną (spadek poziomu agresji, rumieńców, zachowań impulsywnych i ryzykownych)	34
8. Poprawa funkcji poznawczych	35
9. Wspomagająco w migrenowych bólach głowy	36

SYNBIOTYK O POTENCJALE METABOLICZNYM	37
Mechanizmy działania	37
Główne rekomendacje	37
1. Wsparcie terapii zespołu policystycznych jajników (PCOS).	38
a) Wspomaganie odchudzania (obniżenie wskaźnika BMI, zmniejszenie obwodu talii)	39
b) Poprawa parametrów hormonalnych w przebiegu PCOS	40
c) Poprawa parametrów metabolicznych	41
d) Korzystny wpływ na czynniki sprzyjające patogenezie trądziku	41
2. Redukcja zaparć	41
3. Regeneracja mikrobioty	41
Prebiotyki.	42
PROBIOTYK DLA OSÓB AKTYWNYCH I SPORTOWCÓW	43
Mechanizmy działania	43
Główne rekomendacje	43
1. Łagodzenie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego powstałych w wyniku treningu fizycznego	44
2. Wzmocnienie bariery jelitowej przed podróżą i zawodami	45
3. Profilaktyka nawracających infekcji górnych dróg oddechowych	45
4. Zwiększenie motywacji do ćwiczeń i korzystny wpływ na realizację planu treningowego	46
5. Optymalizacja procesów antyoksydacyjnych	46
PROBIOTYK W KAPSUŁKACH DOJELITOWYCH DRcaps™	47
Oś jelitowo-wątrobową	47
Mechanizmy działania	48
Główne rekomendacje	48
1. Antagonizowanie bakterii patogennych odpowiedzialnych za SIBO	49
2. Profilaktyka zakażeń okołoooperacyjnych.	50
3. Wsparcie terapii chorób wątroby	52
4. Działanie immunomodulujące i przeciwzapalne	53
5. Wsparcie trawienia laktozy i skrobi	54
PROBIOTYK WSPIERAJĄCY PROCESY IMMUNOLOGICZNE I PRZEBUDOWĘ KOŚCI	55
Mechanizmy działania	55
Główne rekomendacje	55
1. Profilaktyka osteopenii i osteoporozy	56
2. Wsparcie dla procesów mineralizacji kości	57
3. Stymulacja układu odpornościowego	58
PASTERYZOWANA AKKERMANSIA MUCINIPHILA MUC^T	60
Postbiotyk <i>Akkermansia muciniphila</i>	60
Mechanizmy działania	62
Główne rekomendacje	62
1. Poprawa parametrów metabolicznych.	62
2. Poprawa funkcji bariery jelitowej i zmniejszenie endotoksemii metabolicznej	64
3. Działanie anti-aging (<i>Akkermansia</i> jako marker długowieczności)	65
Literatura	68
Podsumowanie właściwości szczepów probiotycznych	75
Spis rycin, tabel i wykresów	76
Indeks	77

WSTĘP

W 2021 r. opublikowałam studium przypadku opisujące spełnienie wymagań jakościowych probiotyków na przykładzie polskiego wytwórcy bardzo popularnej i zdobywającej liczne nagrody branżowe linii produktów SANPROBI. Bardzo istotnym elementem tego studium był opis działania probiotyków. Publikacja ta spotkała się z dużym zainteresowaniem farmaceutów i dlatego z wielką radością przyjąłam zaproszenie redakcji „świata farmacji” do zaktualizowania oraz poszerzenia informacji zawartych w tej publikacji.

Celem wydania niniejszego repetytorium jest zgromadzenie w jednym miejscu i uporządkowanie wiedzy na temat działania wybranych probiotyków. Ma to za zadanie ułatwić farmaceutom rozeznanie się wśród preparatów probiotycznych, które niewątpliwie z roku na rok zyskują coraz większe zainteresowanie pacjentów. Dlaczego tak się dzieje? Wynika to z możliwości, jakie niesie ze sobą probiotykoterapia. W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań poszerzających wskazania do jej zastosowania. Dziś o probiotykach nie myśli się wyłącznie w kategorii niezbędnych dodatków do antybiotykoterapii, ale także jako o środkach, które są w stanie modyfikować przebieg schorzeń, w których mikrobiota odgrywa ważną rolę.

Jak wiemy, probiotyki to wyselekcjonowane kultury bakterii, które mają korzystny wpływ na zdrowie człowieka. Należy jednak podkreślić, że działanie probiotyków jest szczepozależne. Zadaniem farmaceuty jest więc wskazanie pacjentowi właściwego szczepu bakterii, który może wspomóc terapię w przypadku konkretnej sytuacji klinicznej. Jako że probiotyki na polskim rynku w większości rejestrowane są jako suplementy diety, ich producenci stykają się z prawnymi ograniczeniami w zakresie informowania o działaniu swoich produktów. W sprzedaży dostępnych jest zaś mnóstwo preparatów jedno- i wieloszczepowych. Które zatem warto polecać?

Z pewnością te, które są przebadane pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności, a do tego mają podaną na opakowaniu pełną nazwę szczepu, czyli rodzaj, gatunek i literowo-cyfrowe oznaczenie, np. *Lactiplantibacillus plantarum* 299v, a także liczbę dobroczynnych bakterii.

W oddawanym w Państwa ręce opracowaniu przyjrę się dokładniej wybranym szczepom probiotycznym i przedstawię – na podstawie przytoczonych badań – wstępne rekomendacje. Mam nadzieję, że farmaceucie ułatwi to profesjonalne doradztwo i dobór odpowiedniego probiotyku do potrzeb zdrowotnych pacjentów.

Dr n. farm. Natasza Staniak

MIKROBIOTA A ZDROWIE CZŁOWIEKA

Z tego rozdziału dowiesz się:

- Co to jest mikrobiota i mikrobiom?
- Dlaczego termin „mikroflora” wychodzi z użycia?
- Jak mikrobiota wpływa na układ pokarmowy, nerwowy, hormonalny i odpornościowy?
- Co to są eubioza i dysbioza?
- Jakie czynniki wpływają na mikrobiotę?
- Jaki jest związek mikrobioty z chorobami przewodu pokarmowego i pozajelitowymi?
- Jak kształtuje się i zmienia mikrobiota w trakcie naszego życia?
- Co to są prebiotyki i probiotyki?
- Czym różnią się kiszonki od probiotyków?
- W jaki sposób działają probiotyki?
- W jakim celu podaje się probiotyki?
- Co to oznacza, że właściwości probiotyku są szczepozależne?
- Po czym poznać dobry probiotyk?

Liczba komórek bakteryjnych zasiedlających ciało człowieka przekracza liczbę komórek, z których jest ono zbudowane. Aż 90% bakterii zamieszkuje jelita. Tak ogromna liczba żywych mikroorganizmów i szereg wytwarzanych przez nie produktów przemiany materii nie pozostają bez wpływu na organizm człowieka.

Zespół mikroorganizmów jelitowych określany jest mianem mikrobioty jelitowej. Często używa się zamiennie terminów: mikrobiota, mikrobiom i mikroflora, mają one jednak odrębne znaczenia. Określenie „mikrobiota” odnosi się w głównej mierze do samych bakterii, grzybów, archeonów i wirusów, a mikrobiom – do ich genomu. Nazwa „mikroflora” powoli wychodzi z użycia – „roślinny” charakter nazwy był konsekwencją tego, że bakterie i grzyby zaliczano niegdyś do królestwa roślin.

Mikrobiota jelitowa pełni w organizmie człowieka wiele ważnych funkcji, nie tylko w obrębie układu pokarmowego, ale i odpornościowego, dokrewnego czy nerwowego. Do najważniejszych jej zadań należy:

- fermentacja niestrawionych składników pokarmowych;

- synteza witamin z grupy B i K oraz aminokwasów (np. lizyny i treoniny);
- wpływ na biodostępność ważnych składników pokarmowych – np. aminokwasów, takich jak tryptofan, czy minerałów, takich jak wapń i żelazo;
- metabolizm leków i ksenobiotyków;
- metabolizm cholesterolu pokarmowego oraz kwasów żółciowych;
- wzrost i regeneracja nabłonka przewodu pokarmowego;
- wpływ na funkcję i strukturę bariery jelitowej;
- stymulacja komórek immunologicznych;
- wypieranie patogenów z układu pokarmowego;
- produkcja neuroprzekazników, w tym acetylocholin, serotoniny i kwasu γ -aminomasłowego (GABA), które bezpośrednio lub pośrednio wpływają na funkcjonowanie układu nerwowego.

Tak szerokie spektrum działania sprawia, że kompozycja mikrobioty jelitowej wpływa nie tylko na trawienie, ale również na odporność, apetyt, nastrój, pa-

mięć i ogólne samopoczucie. Coraz częściej względem mikrobioty stosuje się określenia „superorganizm” lub „narząd bakteryjny”. Mówi się też o osiach: mózgowo-jelitowej, jelitowo-wątrobowej, płucno-jelitowej, mikrobiota-jelito-kość, których funkcjonowanie moduluje mikrobiota.

Istnieją dwa pojęcia, które mogą ułatwić poruszanie się w tematyce relacji mikroorganizmów z człowiekiem. Są to eubioza i jej przeciwieństwo – dysbioza. **Eubiozą określa się taki stan mikrobioty, który zapewnia homeostazę.** W jelitach znajduje się wtedy wiele różnych gatunków bakterii, których suma aktywności metabolicznej korzystnie wpływa na nasz organizm. **Dysbioza to z kolei mikrobiota w nierównowadze** – wówczas bakterie potencjalnie chorobotwórczych lub niekorzystnych pod względem metabolicznym może być więcej niż tych pożytecznych. Niekorzystna zmiana może dotyczyć również metabolomu, czyli składu „metabolicznej zupy”, którą przygotowuje nam mikrobiota. Następuje wówczas zaburzenie syntezy związków bardzo ważnych dla funkcjonowania naszego organizmu lub nadprodukcja metabolitów niekorzystnie wpływających na funkcje jelit i innych naszych narządów (np. histaminy lub amoniaku).

Jak dochodzi do dysbiozy? Jej powodem może być nieprawidłowe odżywianie, zmiany humoralne wywołane przewlekłym stresem, a także przyjmowanie leków – najczęściej antybiotyków, inhibitorów pompy protonowej (IPP) i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), ale nie tylko. Dane naukowe z ostatnich lat zmuszają nas do rewizji naszych przekonań dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii. W 2018 r. Maier i wsp. przeprowadzili **testy 1000 leków** i okazało się, że co czwarty eliminuje korzystne bakterie w jelicie. Negatywnie na mikrobiotę oddziałują też zanieczyszczenia obecne w środowisku. Czasami dysbioza jest efektem nieprawidłowo funkcjonującej gospodarki hormonalnej lub jest związana z chorobą.

Zmiany w liczbie, rodzaju i funkcji bakterii uwiadcniają się chociażby w zespole jelita nadwrażliwego (IBS), w zakażeniach wywołanych przez *Clostridioides difficile* (wcześniej *Clostridium difficile*), a także w przypadku nieswoistych chorób zapalnych jelit (do których należy m.in. choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego). Zmiany w kompozycji mikrobioty jelitowej stwierdzono również

w schorzeniach pozornie niezwiązanych z przewodem pokarmowym, takich jak miażdżycy, małopłytkowość samoistna, stwardnienie rozsiane, autyzm czy choroba Alzheimera. Obecnie nie jesteśmy w stanie jednoznacznie stwierdzić, czy dysbioza jest wynikiem czy przyczyną choroby. Wiadomo jednak, że przywrócenie równowagi w jelicie może stanowić skuteczne wsparcie w terapii.

Całe życie z bakteriami

Pierwszy kontakt człowieka ze światem bakterii ma miejsce podczas narodzin. To wtedy mikroorganizmy kolonizują przewód pokarmowy dziecka. W rozwoju ekosystemu jelit istotną rolę odgrywa rodzaj porodu, a następnie sposób odżywiania niemowlaka. Poród naturalny i karmienie piersią promują przekazywanie maluchowi przez matkę korzystnych bakterii z rodzajów *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Kształtowanie się mikrobioty jelitowej, która przypomina mikrobiotę osoby dorosłej, trwa około trzech lat.

Kolejne gatunki bakterii, które zasiedlają przewód pokarmowy człowieka, docierają tam z żywności oraz środowiska. Dotychczas zidentyfikowano około 500-1000 gatunków bakterii zamieszkujących ludzkie jelita. Do najważniejszych rodzajów bakterii w mikrobiocie należą: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus* oraz typ *Actinobacteria*. To właśnie one wykazują zdolność do rozkładu niestrawionych składników pokarmowych, a ich metabolitami są witaminy z grupy B i witamina K, hem oraz **krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe** (SCFAs, ang. short-chain fatty acids).

Mówiąc o SCFAs produkowanych przez mikrobiotę, bierze się pod uwagę głównie **trzy kwasy: masłowy, propionowy i octowy**. Kwas masłowy zapewnia prawidłowe funkcjonowanie jelit, jest bowiem źródłem energii dla kolonocytów. Poza tym pośredniczy „w dialogu” pomiędzy mikrobiotą a układem immunologicznym oraz wykazuje działanie przeciwzapalne. SCFAs prowadzą również do chemotaksji limfocytów T regulatorowych (Treg). Komórki Treg regulują procesy odpornościowe, np. tłumią zbyt nasiloną odpowiedź immunologiczną organizmu, bez wpływu na ogólną odporność. Odgrywa to kluczową rolę w zapobieganiu chorobom autoimmunologicznym i alergiom.

Oprócz korzystnych bakterii, w naszym jelicie bytują również te potencjalnie patogenne. Negatywnie na zdrowie człowieka wpływa wiele Gram-ujemnych beztlenowców. Wytwarzają one endotoksyny o właściwościach prozapalnych i są częstym czynnikiem etiologicznym zakażeń. Duże ilości białka w diecie mogą prowadzić do rozrostu bakterii z rodzaju *Clostridium*, które produkują siarkowodor. Związek ten odpowiada m.in. za występowanie wzdęć, ale jego działanie zależne jest od stężenia w jelitach. W skrajnych wypadkach może blokować działanie enzymów zawierających metale oraz wiążących hemoglobinę, utrudniając tym samym oddychanie komórkowe i wywołując uszkodzenia DNA na poziomie nabłonka. Przerost gatunków z rodziny *Enterobacteriaceae* (np. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) wiąże się z SIBO, zakażeniami jelit, układu moczowego, miejsc operowanych czy sepsą. Jednym z problemów związanych z leczeniem tych infekcji jest rosnąca oporność beztlenowców na antybiotyki.

Krajobraz w jelitach podlega ciągłym zmianom. Nasza mikrobiota przed egzaminem i po jego zdaniu może mieć zupełnie inny skład. Bakterie jednak nie tylko „napływają” do jelit, ale są również z nich wydalane. Nawet 60% suchej masy stolca to mikroorganizmy. Najnowsze badania wskazują jednak na to, że mikrobiota stolca nie odpowiada całkowicie mikrobiocie jelit. Do tego jedna próbka kału nie powie nam zbyt wiele o stanie mikrobioty właściciela. Przeprowadzając badania kliniczne, pobiera się wiele próbek z różnych dni, aby określić stabilność mikrobiomu w czasie i bada się nie tylko mikrobiotę stolca, ale i jelit. Z tego względu nie rekomenduje się korzystania z komercyjnych testów, w których bada się stolec w celu uzyskania rzetelnej informacji o stanie mikrobioty. Dodatkowo nie istnieje coś takiego jak wzorcowa mikrobiota, do której można by się odnieść. Różny skład mikrobioty jelitowej może zapewnić pożądaną jej aktywność metaboliczną, korzystną dla naszego zdrowia.

Skład zależny od diety

Jak ustalono, każdy człowiek ma unikalny skład bakterii jelitowych, a tylko niewielka część gatunków jest wspólna dla całej populacji. Często więc **mikrobiotę porównuje się do odcisku palca**. Mikroorganizmy, które osiedliły się w naszych jelitach przez pierwsze trzy lata naszego życia, są jej filarem. Jednak to, jakie

mamy proporcje pomiędzy gatunkami dobroczynnymi a potencjalnie patogennymi, zależy w dużej mierze od naszego stylu życia. Jednym z najważniejszych czynników determinujących skład mikrobioty jest dieta.

Niestety tzw. dieta zachodnia obfituje w wysoko przetworzone produkty, cukry proste i tłuszcze zwierzęce, a to sprawia, że „dobre” mikroby giną, a „złe” nadmiernie się rozmnażają. Dla naszej mikrobioty korzystne jest zwiększone przyjmowanie węglowodanów złożonych oraz błonnika. Wynika to z faktu, że wielocukry nie rozkładają się w początkowych odcinkach przewodu pokarmowego, lecz w niezmienionej formie docierają aż do jelita grubego, a to tam żyje ponad 90% drobnoustrojów. Specjaliści z Instytutu Żywności i Żywienia ustalili w 2017 r. zalecaną dawkę błonnika – jest nią 25 g dla osób dorosłych. Niestety przeciętny Polak nie dostarcza do organizmu wystarczającej ilości błonnika. Tymczasem badania wykazują, że niskobłonnikowa dieta (z małą ilością warzyw, owoców, nasion i produktów pełnoziarnistych) promuje rozrost bakterii sprzyjających otyłości i zaparciom.

W błonniku (choć nie tylko) znajdziemy również **prebiotyki, czyli substancje stymulujące prawidłowy rozwój mikrobioty**. Warto wspomnieć, że już koźmle mleko zawiera dużo związków tego typu, dzięki czemu może wspomagać rozwijającą się mikrobiotę dziecka. Prebiotyki dodaje się także do żywności lub probiotyków.

Dla zdrowia jelit często zaleca się stosowanie kiszzonek i produktów sfermentowanych. I rzeczywiście w kiszzonej kapuście czy ogórkach znajdują się bakterie fermentacji mlekowej, takie jak *Lactiplantibacillus plantarum*, *Pediococcus cerevisiae* i *Leuconostoc mesenteroides*, które biorą udział w regulacji naturalnej mikrobioty i hamują rozwój bakterii chorobotwórczych. Jednak trzeba wiedzieć, że nie są one tożsame ze szczepami zawartymi w produktach probiotycznych. W tych ostatnich są bowiem szczepy, których właściwości są potwierdzone kliniczne. Przygotowując probiotyk, myśli się o jego odpowiednim zabezpieczeniu przed nieprzyjnym środowiskiem żołądka i początkowego odcinka dwunastnicy, aby mógł dotrzeć do jelita grubego. Stosuje się też odpowiednią dla danej terapii dawkę. *L. plantarum* z kiszzonek nie zapewni więc tego, co określony szczep *L. plantarum* 299v sprzedawany w kapsułkach. Dodatkowo właściwości poszcze-

gólnych szczepów tego samego gatunku są często zupełnie różne. **Przykładowo *L. plantarum* 299v nie produkuje histaminy**, która może wywoływać ból brzucha i migreny. Ale inne szczepy gatunku *L. plantarum* mogą wytwarzać histaminę. W przypadku probiotyku w kapsułce mamy do czynienia cały czas z tym samym szczepem, a w kiszonkach i jogurtach te szczepy, przy każdej fermentacji, mogą się różnić. Probiotyki umożliwiają nam zastosowanie dłuższej interwencji – dla większości pacjentów codzienne przyjmowanie kapsułki przez kilka tygodni nie stanowi problemu. Trudno sobie jednak wyobrazić osobę, która przez 3 miesiące, bez żadnych oporów, będzie codziennie spożywać 0,5 kg kiszonej kapusty.

Więcej o probiotykach

Korzenie słowa „probiotyki” sięgają języka greckiego, gdzie „pro bios” oznacza „dla życia”, co koresponduje ze stwierdzeniem, że **zdrowie człowieka zaczyna się w jelitach**. Definicja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i Organizacji Narodów Zjednoczonych ds. Wyżywienia i Rolnictwa (FAO) doprecyzowuje, że są to „żywe bakterie, które podawane w odpowiedniej ilości wykazują korzystny wpływ na zdrowie gospodarza”. Probiotyki wchodziły często w skład tzw. **synbiotyków**. Stanowią one połączenie szczepu probiotycznego i substancji stanowiącej pożywkę dla probiotyków w jednym produkcie. W dużym uproszczeniu to fuzja probiotyku z prebiotykiem.

W aptekach dostępne są głównie produkty stosowane doustnie, w formie liofilizatów bakterii w saszetkach, tabletkach czy kapsułkach. Znajdziemy tam głównie **bakterie kwasu mlekowego z rodzajów *Bifidobacterium* i *Lactobacillus***. Bifidobakterie to mikroorganizmy, które dominują w przewodzie pokarmowym człowieka na jego początkowym etapie życia – u niemowląt karmionych piersią ten rodzaj stanowi aż 90% ich mikrobioty. Z czasem ich liczebność spada, aby u osób dorosłych zatrzymać się na 3-6%. Rodzaj *Lactobacillus* to bakterie powszechnie występujące w środowisku. Są obecne na powierzchni roślin, aktywnie uczestnicząc w ich fermentacji. U człowieka bytują w jelitach, gdzie przytwierdzają się do ściany jelita, utrudniając tym samym konkurencji (szczególnie tej patogennej) jej kolonizację. Działają też korzystnie u kobiet w pochwie, zapewniając odpowiednie pH

poprzez rozkład glikogenu do kwasu mlekowego i zapobiegając tym samym rozwojowi infekcji intymnych. Oprócz wybranych gatunków bakterii, w preparatach probiotycznych znajdziemy również drożdże z rodzaju *Saccharomyces*.

Liczbę komórek danego szczepu w jednej kapsułce określa się za pomocą tzw. jednostki tworzącej kolonie (CFU, ang. colony forming unit) lub aktywnych jednostek fluorescencji (AFU, ang. active fluorescence units). Nie ma ściśle określonej rekomendowanej dawki suplementacyjnej, ale przyjmuje się, że w produktach probiotycznych powinno się znaleźć 10^9 - 10^{11} bakterii. Liczba żywych bakterii nie powinna być niższa od tej zadeklarowanej do końca terminu ważności probiotyku.

Działanie probiotyków

W jaki sposób działają probiotyki? Gdy w organizmie dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy bakteriami dobroczynnymi a potencjalnie chorobotwórczymi, wskazane jest dostarczenie większej liczby tych pierwszych. Bakterie probiotyczne, dzięki osiedlaniu się w ekosystemie jelit, mogą modyfikować skład mikrobioty – sprzyjają proliferacji korzystnych dla zdrowia bakterii i zabierają miejsce patogenom. W ten sposób zabezpieczają organizm przed ekspozycją na ich szkodliwe produkty przemiany materii. Dodatkowo wytwarzają bakteriocyny, zdolne do zahamowania wzrostu lub nawet eliminacji szkodliwych bakterii, m.in. gatunków *E. coli* czy *Shigella*. Z tego względu probiotyki są stosowane dziś powszechnie w terapii i profilaktyce zaburzeń jelitowych: bólu, wzdęć i biegunek.

Ostatnie badania wskazują również na to, że podawanie probiotyków nie zawsze zmienia kompozycję mikrobioty jelitowej, niemniej może zmieniać metabolom mikrobioty. Inaczej mówiąc – pod wpływem związków produkowanych przez dostarczone do przewodu pokarmowego szczepy probiotyczne, bakterie bytujące na stałe w jelitach zaczynają produkować inne metabolity. Przykładem jest *Klebsiella aerogenes*, która pod wpływem kwasu mlekowego, produkowanego przez *Lactobacillus*, przestaje wytwarzać histaminę.

Prozdrowotne działanie probiotyków rozciąga się poza układ pokarmowy. Znanie są badania, w których wykazano wspomagające **działanie probiotyków w osteoporozie, otyłości czy zespole metabolicz-**

nym. Ma to związek z barierą jelitową, której budowa i funkcjonowanie są zależne m.in. od składu mikrobioty jelitowej. Dzięki zachowaniu integralności bariery nie dochodzi do przedostawania się do krwiobiegu działających prozapalnie metabolitów bakterii, takich jak lipopolisacharyd (LPS). LPS to zewnętrzny fragment bakterii Gram-ujemnych i cyjanobakterii. Udowodniono, że jego obecność we krwi ma związek z wyższym ryzykiem niektórych chorób.

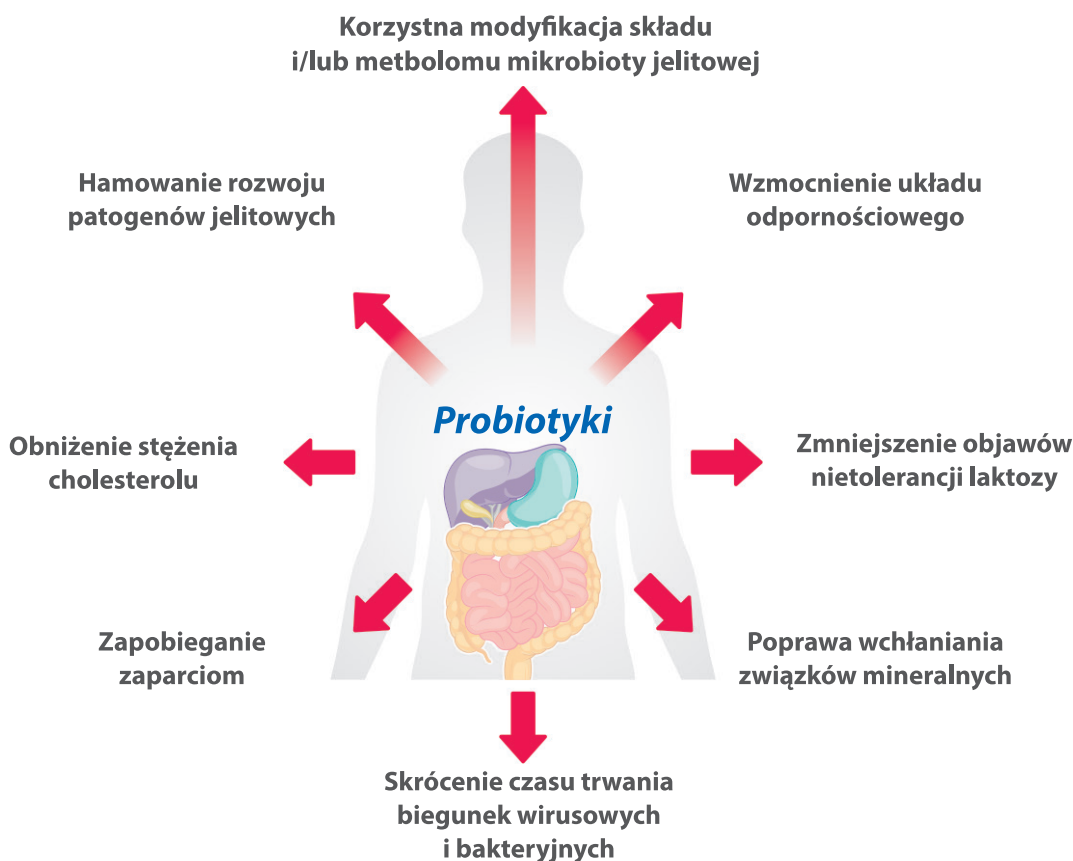
Znane jest też działanie probiotyków w **obrębie osi mózgowo-jelitowej**. Bakterie probiotyczne mogą korzystnie wpływać na zdrowie psychiczne człowieka. Szczepy o takim działaniu nazywane są **psychobiotykami**. Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i jelita utrzymują ze sobą łączność za pośrednictwem nerwu błędnego, a także przy pomocy hormonów i neuroprzekaźników, produkowanych i regulowanych m.in. przez mikrobiotę. Należą do nich m.in.: serotonina, noradrenalina, melatonina czy kwas γ -aminomastłowy (GABA). I choć nie wszystkie neuroprzekaźniki produkowane w jelicie grubym pokonują barierę krew-mózg, to wpływają na komunikację pomiędzy jelitami a mózgiem, stymulując m.in. nerw błędny. Przecięcie nerwu błędnego w trakcie eksperymentu sprawiało, że niwe-

lowane było oddziaływanie mikrobioty na zachowanie zwierząt, które obserwowano we wcześniejszych doświadczeniach.

Można powiedzieć, że zalety stosowania probiotyków zbieżne są z funkcjami, jakie pełni w relacji z organizmem człowieka mikrobiota jelitowa. Bakterie probiotyczne biorą udział w trawieniu błonnika i resztek pokarmowych, które trafiają do jelita grubego. Do ich „obowiązków” należy synteza witaminy K oraz witamin z grupy B, zwiększanie absorpcji jonów wapnia, magnezu i żelaza oraz udział w produkcji wspomnianych wcześniej krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFAs). Probiotyki wykazują również działanie immunomodulacyjne, gdyż pobudzają wytwarzanie przeciwciał klasy IgA i cytokin, a także indukują limfocyty T regulatorowe (Treg).

Celowana probiotykoterapia

Kiedy pacjent powinien sięgnąć po probiotyk? W przypadku każdej sytuacji, w której mogło dojść do naruszenia homeostazy mikrobioty. Dzieje się tak z pewnością podczas przyjmowania wielu leków. Do tych najbardziej zaburzających skład mikrobioty należą: antybiotyki, środki hamujące wydzielanie kwasu



Rycina 1. Wpływ probiotyków na organizm. Źródło: Przewodnik po probiotykach Sanprobi. Suplement Okręgowej Izby Aptekarskiej w Warszawie, oprac. N. Staniak, 2018

solnego w żołądku (IPP), doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza, leki immunosupresyjne, cytostatyki, metformina, benzodiazepiny, neuroleptyki oraz preparaty żelaza. Jednym z głównych sprawców dysbiozy jest długotrwały stres. Nie bez winy jest również nadmierny wysiłek fizyczny, który negatywnie wpływa na barierę jelitową. Kolejnym czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę, rozważając zastosowanie probiotyku, jest wiek. Osoby starsze często mają problemy związane z funkcjonowaniem przewodu pokarmowego, co jest konsekwencją monotonnej, nieprawidłowej diety, stosowania leków, ale i przebytych hospitalizacji, w których dochodzi do kontaktu z wieloma mikroorganizmami chorobotwórczymi.

Niektóre właściwości probiotyków są szczepozależne. Rekomendując probiotyk pacjentowi, przede wszystkim należy wybrać te bakterie probiotyczne, które przyniosą optymalne korzyści w określonej sytuacji klinicznej, w jakiej znajduje się pacjent. Ze względu na liczbę składników w produkcie wyróżniamy:

- **Probiotyki jednoszczepowe** – polecane przy dolegliwościach żołądkowo-jelitowych: wzdęciach, biegunkach lub zaparciach, niestrawności, bólu brzucha. Stosowane są także w zespole jelita nadwrażliwego (IBS) oraz podczas antybiotykoterapii.

- **Probiotyki wieloszczepowe** – wskazane w schorzeniach wieloczynnikowych, wskazujących na naruszenie integralności bariery jelitowej bądź inne objawy dysbiozy. Mogą łagodzić dolegliwości w przypadku zaburzeń metabolicznych, niealkoholowego stłuszczenia wątroby, osteoporozy czy depresji.

Zalecenia nie są jednak sztywne i zawsze należy podejść do potrzeb pacjenta indywidualnie. Ważne, aby właściwości rekomendowanych szczepów bakteryjnych były potwierdzone badaniami.

Trzeba pamiętać, że probiotyki nie są lekami, a **głównym celem probiotykoterapii jest korzystna modyfikacja własnej mikrobioty pacjenta**. Komórki bakteryjne obecne w preparacie probiotycznym trafiają do jelita i tam się namnażają. W stosunku do wybranych bakterii (w tym potencjalnie chorobotwórczych) wykazują antagonizm konkurencyjny, co ułatwia eliminację patogenów z organizmu. Stwierdzono również, że podawanie probiotyków sprzyja namnażaniu się komensalnych bakterii należących do mikrobioty czło-

wieka, co widoczne jest w badaniach oceniających ilość wytwarzanych przez bakterie jelitowe, korzystnych dla zdrowia, krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, takich jak np. maślan. Ponadto polscy badacze wykazali, że probiotyki mogą zmieniać funkcje bakterii zasiedlających jelito w pożądanym kierunku. Całokształt tych procesów sprzyja przywróceniu eubiozy. Działanie probiotyków nie jest więc natychmiastowe. Wymaga ono czasu – bardzo często co najmniej kilku tygodni podawania – i wsparcia się dodatkowo odpowiednią dietą, zwłaszcza bogatą w błonnik.

Po czym rozpoznać dobry probiotyk?

- Ma badania spełniające międzynarodowe kryteria, przeprowadzone pod kątem efektywności działania i bezpieczeństwa stosowania.
- Jego pochodzenie jest naturalne – szczepy bądź to są wyizolowane z mikrobioty zdrowych ludzi, bądź pochodzą z pożywienia.
- Jest odporny na niskie pH oraz działanie soku żołądkowego, trzustkowego i żółci, co zapobiega jego wcześniejszej inaktywacji.
- Szczep ma stabilny genom. Nie bierze udziału w przenoszeniu genów antybiooporności i jest wrażliwy na antybiotyki (dzięki temu nie wywołuje sepsy groźnej dla życia chorego).
- Zawiera odpowiednią liczbę żywych bakterii (podawaną w CFU lub AFU), których skuteczność została potwierdzona w co najmniej jednym randomizowanym badaniu klinicznym. Deklarowana przez producenta liczebność nie powinna ulec zmianie przez cały okres ważności produktu.
- Wykazuje zdolność adhezji do błony śluzowej jelita i skuteczną obronę przed patogenami zamieszkującymi przewód pokarmowy (m.in. *Escherichia coli*).

Jakość produktów

Rekomendując probiotyki, należy polecać te, które poddane zostały badaniom *in vitro* (hodowle komórkowe), *in vivo* (badania na zwierzętach) oraz klinicznym.

Probiotyki rejestrowane są na rynku jako leki bądź suplementy diety. Rejestracja probiotyków jako leków jest problemem z pogranicza technologii oraz prawa (głównie patentowego). W grę wchodzi kwestie związane m.in. ze standaryzacją i wiele innych skomplikowanych problemów jakościowych. Z tego względu większość nowych probiotyków wprowadzanych jest na rynek jako suplementy diety. **Warto podkreślić, że zarówno w przypadku suplementów diety, jak i leków zwolnienie produktu jest dokonywane przez osobę do tego upoważnioną i przygotowaną, a producenci są kontrolowani przez odpowiednie instytucje, takie jak Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna (suplementy diety) lub Główny Inspektorat Farmaceutyczny (produkty lecznicze).**

Leki probiotyczne nie mają żadnej przewagi nad suplementami, o ile suplementy są wytwarzane w odpowiednich warunkach, a producent dba o odpowiednie standardy produkcji i jakość.

Po czym można to poznać? Aby zapewnić odpowiednią jakość suplementów zawierających probiotyki, potrzebne są własne laboratoria, w których dokonuje się analizy funkcjonalnej i czystości mikrobiologicznej produktów. Laboratoria te powinny być wyposażone w sekwenatory, mikroskop konfokalny, sortery komórkowe i cytometr przepływowy. Pozwala to kontrolować proces produkcji i zachować określoną liczbę bakterii w produkcie przez cały okres przydatności do spożycia, co jest kluczowe dla działania probiotyku.

Zastosowane przez producentów szczepy powinny spełniać kryteria bezpieczeństwa EFSA (tzw. QPS, Qualified Presumption of Safety). Takie szczepy są kolekcjonowane w uznanych kolekcjach mikroorganizmów, takich jak: DSMZ (the Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) w Niemczech; kolekcja Instytutu Pasteur'a we Francji (fr. Collection Nationale de Cultures de Microorganismes, CNCM); kolekcja NIZO w Niderlandach.

Probiotyki, które spełniają te wymagania oraz posiadają odpowiednie badania kliniczne, dokumentujące ich bezpieczeństwo i skuteczność, są rekomendowane przez jednostki naukowe, takie jak **Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”**, które są właściwe do wydawania tego typu opinii na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia.

W kontekście tych informacji należy podkreślić, że żywność fermentowana, taka jak jogurty, kiszonki, nie może zastąpić probiotyków, ponieważ nie spełnia wyśrubowanych wymagań jakościowych.

Niestety jakość niektórych suplementów zawierających probiotyki pozostawia wiele do życzenia, warto więc polecać pacjentom wyłącznie te, które produkowane są w odpowiednich standardach i posiadają odpowiednie rekomendacje.

UNIKALNY SZCZEP *L. PLANTARUM* 299v DLA DZIECI I DOROSŁYCH

Z tego rozdziału dowiesz się:

- Co to znaczy, że *L. plantarum* 299v jest silnym szczepem?
- Dlaczego szczep *L. plantarum* 299v jest bardzo bezpiecznym szczepem, który można stosować nawet u osób hospitalizowanych, z zaburzeniami odporności oraz u małych dzieci, matek karmiących i kobiet w ciąży?
- Jakie są zalecenia do przyjmowania szczepu *L. plantarum* 299v, znajdującego się w SANPROBI® IBS?

Lactiplantibacillus plantarum 299v (wcześniej *Lactobacillus plantarum* 299v)

L. plantarum to gatunek, który występuje naturalnie na powierzchni całego przewodu pokarmowego człowieka – od jamy ustnej aż po odbytnicę. Może przetrwać zarówno w wysokim, jak i niskim pH, co sprawia, że nawet po wysypaniu produktu z kapsułki bakterie przeżywają pasaż przez przewód pokarmowy i docierając do jelita, nadal są aktywne metabolicznie. Zdolności adaptacyjnej probiotyku sprzyja też stosunkowo duży genom, pozwalający na fermentację wielu różnych węglowodanów.

Mechanizmy działania

Szczep *L. plantarum* 299v posiada silniejsze od innych bakterii z tego gatunku zdolności przylegania do nabłonka jelitowego. Wiąże się z resztami mannozowymi eksponowanymi na powierzchni nabłonka, zajmując miejsce bakteriom patogennym i sprzyjając tym samym ich eliminacji.

Przeprowadzone badania wskazują na to, że szczep znacząco stymuluje wydzielanie mucyny przez komórki nabłonka, co ogranicza dostęp patogenów do jego powierzchni i stanowi jeden z najsilniejszych mechanizmów eliminacji tych niekorzystnych dla zdrowia bakterii jelitowych.

Wykazano, że *L. plantarum* 299v posiada właściwości przeciwbakteryjne, antagonizując potencjalnie patogenne gatunki, takie jak: *Clostridioides difficile*, *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus*, *Yersinia enterocolitica*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus*, *Helicobacter pylori* oraz bakterie z rodzajów *Enterobacteriaceae* i *Campylobacter*.

L. plantarum 299v wykazuje najwyższą przeciwbakteryjną aktywność rodzajową. Produkuje wiele bakteriocyn, zwanych plantarocynami. Są to związki, które – nawet w nanomolowych stężeniach – hamują proliferację wirusów oraz zwiększają przepuszczalność błony komórkowej patogenów, wywołując wyciek ich treści cytoplazmatycznej, przez co mają działanie zbliżone do antybiotyków. Bardzo istotna jest zdolność *L. plantarum* 299v do hamowania tworzenia biofilmów przez szczepy patogenne, m.in. przez bytujące w jamie ustnej paciorkowce.

Dodatkowo *L. plantarum* 299v, wytwarzając związki, takie jak kwas mlekowy, dostarcza składników odżywczych dla bakterii komensalnych, sprzyjających zdrowiu człowieka. Z tego względu jest to szczep skutecznie regulujący dysbiozę.

L. plantarum 299v jest szczepem poprawiającym integralność („szczelność”) bariery jelitowej. Probiotyk nie tylko stymuluje syntezę mucyny, ale i zwiększa syntezę związków ścisłych, łączących enterocyty.

Jedną z metod testowania, czy probiotyk poprawia integralność bariery jelitowej, jest narażenie zwierząt na infekcję *E. coli*, która uszkadza barierę jelitową. W badaniach doświadczalnych podawano *L. plantarum* 299v szczurom zainfekowanym bakterią *E. coli*. Okazało się, że zapobiegło to zwiększeniu przepuszczalności jelitowej, wywołanej infekcją.

Korzystny wpływ na barierę jelitową przekłada się na zmniejszenie stanów zapalnych. Wykazano, że podawanie *L. plantarum* 299v powoduje spadek miana

cytokin prozapalnych. Ten mechanizm jest kluczowy m.in. dla redukcji wzdęć i bólu brzucha.

Należy również zwrócić uwagę na jeden z ważniejszych metabolitów *L. plantarum* 299v – kwas mlekowy. Obniżając pH w jelitach, kwas mlekowy poprawia wchłanianie wapnia i żelaza, utrudnia namnażanie się wielu bakteriom patogennym i zapobiega wytwarzaniu niekorzystnych metabolitów, takich jak histamina, przez bakterie z rodzaju *Klebsiella*.

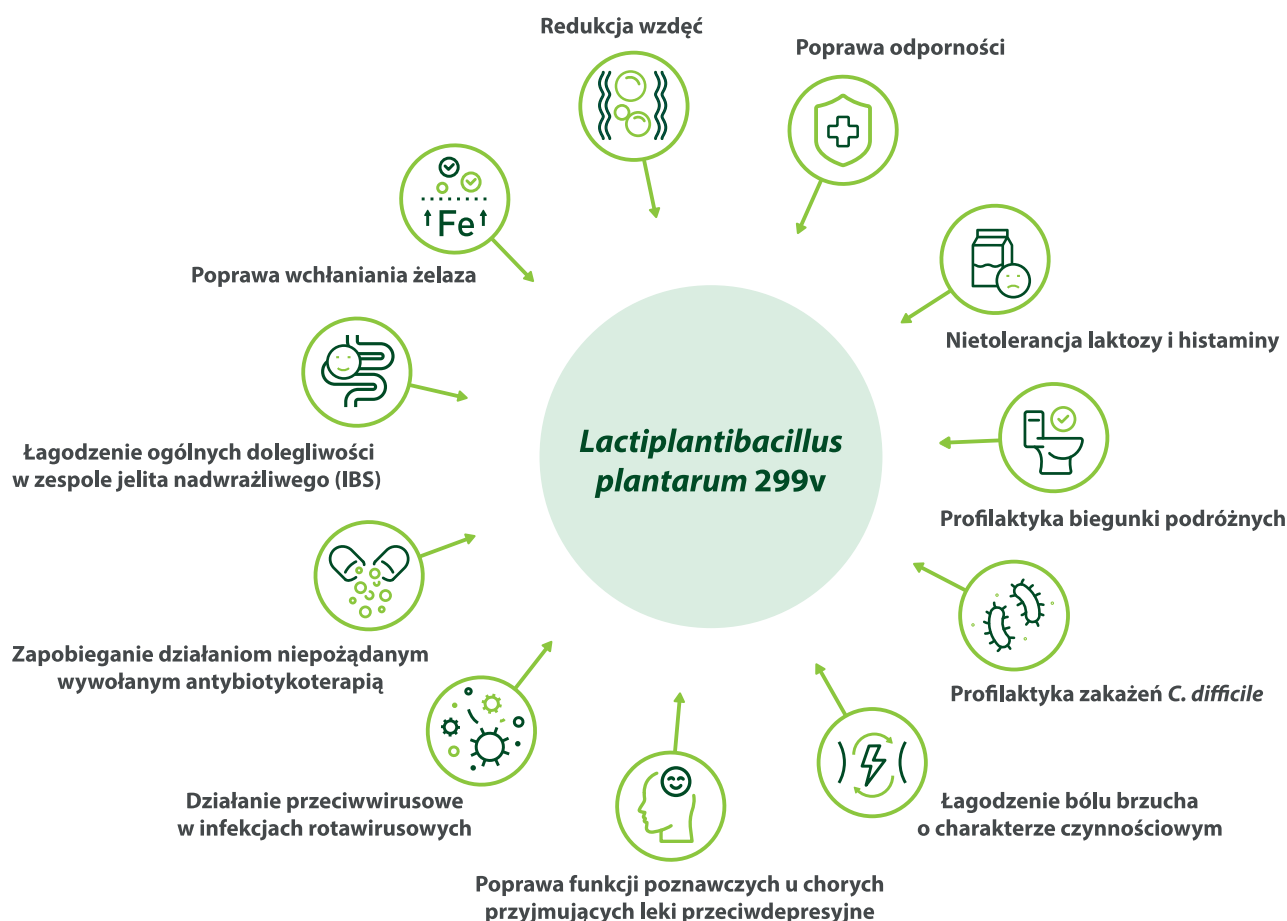
L. plantarum 299v jest szczepem dobrze przebadanym. Badania prowadzone od ponad 30 lat wykazały wysokie bezpieczeństwo stosowania probiotyku. Szczep okazał się bezpieczny nawet u grup zwiększonego ryzyka – takich jak pacjenci poddawani operacjom jamy brzusznej, chorzy w stanie krytycznym, niemowlęta, dzieci z wrodzonym zakażeniem HIV-1, dzieci i młodzież poddani przeszczepowi komórek hematopoetycznych. W przeciwieństwie do innych probiotyków, takich jak *L. rhamnosus* LGG czy *Saccharomyces boulardi*, nigdy nie stwierdzono przypadku sepsy czy też bakteriemii po podaniu szczepu *L. plantarum* 299v.

L. plantarum 299v ma już na swoim koncie **ponad 60 badań klinicznych**. Na podstawie przeprowadzo-

nych badań można było określić, w jakich sytuacjach klinicznych probiotyk może wspomóc terapię.

Główne rekomendacje

1. Łagodzenie ogólnych dolegliwości w zespole jelita nadwrażliwego (IBS)
2. Nietolerancja laktozy i histaminy
3. Redukcja wzdęć
4. Łagodzenie bólu brzucha o charakterze czynnościowym
5. Zapobieganie działaniom niepożądanym wywołanym antybiotykoterapią
6. Profilaktyka zakażeń *Clostridioides difficile*
7. Poprawa odporności
8. Profilaktyka biegunki podróży
9. Działanie przeciwwirusowe w infekcjach rotawirusowych
10. Poprawa wchłaniania żelaza
11. Poprawa funkcji poznawczych u chorych przyjmujących leki przeciwdepresyjne



MECHANIZMY:

- ✓ wysokie zdolności adhezyjne do śluzówki jelita
- ✓ antagonizm w stosunku do kluczowych patogenów
- ✓ stymulacja syntezy mucyny
- ✓ produkcja kwasu mlekowego
- ✓ obniżanie stanu zapalnego

1. Łagodzenie ogólnych dolegliwości w zespole jelita nadwrażliwego (IBS)

Na IBS choruje w Polsce ok. 12-20% społeczeństwa. Jest to schorzenie niezwykle trudne w diagnozie i leczeniu. Po pierwsze dlatego, że jest zaburzeniem czynnościowym, a więc rozpoznaje się je wyłącznie na podstawie objawów. Po drugie, ze względu na charakter choroby – pacjenci narażeni są na długotrwały ból brzucha, zaburzenia wypróżniania (biegunki i/lub zaparcia) oraz wzdęcia. To znacznie obniża ich komfort życia i wpływa również na pojawienie się zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego – w tym objawów lękowo-depresyjnych. Obecnie zespół jelita nadwrażliwego łączy się do zaburzeń osi mózgowo-jelitowej (wg Kryteriów Rzymskich IV).

Do podstaw leczenia przyczynowego zespołu jelita nadwrażliwego należy modulacja mikrobioty jelitowej. Metaanaliza Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologii, opracowana na podstawie 45 badań klinicznych, w których wzięło udział ponad 6000 pacjentów, udowodniła, że probiotyki pomagają złagodzić ból brzucha w IBS i powinny być w tym celu stosowane przez minimum 12 tygodni. Metaanaliza wykazała też, że ze wszystkich probiotyków najskuteczniejsze są *Lactobacillus*. Szczegółowa analiza danych z wytycznych Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologii wskazała na to, że **skuteczność probiotyków z rodzaju *Lactobacillus* w terapii IBS uwarunkowana jest właśnie skutecznością szczepu *L. plantarum* 299v.**

Warto wspomnieć, że szczep ten znalazł się w rekomendacjach m.in. Światowej Organizacji Gastroenterologii (WGO) i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego.

Twój pacjent z IBS jest jednocześnie pacjentem kardiologicznym?

Szczep *L. plantarum* 299v będzie dla niego korzystny!

W badaniach Hofeld i wsp. oraz Malik i wsp. stwierdzono, że suplementacja *L. plantarum* 299v może stanowić wsparcie i profilaktykę chorób układu krążenia, zwłaszcza u pacjentów z chorobą wieńcową i objawami zespołu jelita nadwrażliwego. Jakże były najważniejsze obserwacje?

- **Poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego** – u mężczyzn ze stabilną chorobą wieńcową przyjmujących *L. plantarum* 299v, bez wpływu na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak cholesterol i glukoza na czczo czy wskaźnik masy ciała.

- **Redukcja stanu zapalnego** – zmniejszenie poziomu krążących cytokin prozapalnych IL-8 i IL-12, a także leptyny, hormonu związanego ze stanem zapalnym i dysfunkcją śródbłonna, oraz spadek aktywności szlaków zapalnych i zwiększenie aktywności limfocytów T regulatorowych (Treg).
- **Wpływ na mikrobiotę jelitową i metabolity** – istotne zmiany w poziomach krążących krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFAs) w osoczu, w tym wzrost poziomu kwasu propionowego i spadek poziomu kwasu octowego, co przyczynia się do działania przeciwzapalnego i poprawy funkcji śródbłonna.
- Korzystny efekt działania *L. plantarum* 299v może być mediowany poprzez zmiany w krążących metabolitach, które **zwiększają biodostępność tlenu azotu (NO)**, kluczowego dla funkcji śródbłonna.

Jego skuteczność w łagodzeniu objawów zespołu jelita nadwrażliwego została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych. W najnowszym badaniu Krammera i wsp., przeprowadzonym w 2021 r. w 25 niemieckich ośrodkach medycznych, *L. plantarum* 299v zastosowano w dużej grupie, 221 osób cierpiących na IBS. Po 12 tygodniach stosowania probiotyku natężenie bólu brzucha pacjentów zmniejszyło się o 67%, a jego częstotliwość o 51%. Zanotowano również zmniejszenie natężenia i częstotliwości wzdęć (odpowiednio o 61% i 63%), biegunek (70% i 32%) oraz zaparc (79% i 6%). Dobrą tolerancję probiotyku potwierdziło 94% pacjentów.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu Niedzielina i wsp. w 2001 r. **Aż 95% pacjentów otrzymujących *L. plantarum* 299v stwierdziło poprawę funkcjonowania swojego układu pokarmowego**, gdy w grupie z placebo odsetek ten wyniósł jedynie 15%.

2. Nietolerancja laktozy i histaminy

Szczep *L. plantarum* 299v stosuje się również przy nietolerancji laktozy, aby zniwelować zaburzenia żołądkowo-jelitowe związane z jej trawieniem, takie jak ból brzucha, wzdęcia czy biegunki. Przyjmowanie tego szczepu przynosi podobne efekty jak podanie enzymu laktazy, a więc pomaga w rozłożeniu laktozy do glukozy i galaktozy.

Szczep *L. plantarum* 299v nie posiada genu warunkującego powstawanie dekarboksylazy L-histydyny i z tego względu – w przeciwieństwie do wielu innych probiotyków – nie wytwarza histaminy, co jest szczególnie korzystne dla pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego, u których często występuje nadwrażliwość na histaminę. Co więcej, najnowsze badania pokazują, że największym producentem histaminy w mikrobiocie jest gatunek *Klebsiella aerogenes*, który wytwarza ponad 100 razy więcej histaminy niż inne mikroby. Synteza histaminy przez *Klebsiellę* spada jednak znacząco w niskim pH, które uwarunkowane jest produkcją kwasu mlekowego przez bakterie z rodzaju *Lactobacillus*.

Nadmiar histaminy w jelitach przyczynia się do dolegliwości bólowych i nadwrażliwości trzewnej, które są typowymi objawami zespołu jelita nadwrażliwego.

U około 1/3 pacjentów z IBS stwierdza się podwyższony poziom histaminy w moczu. Ograniczanie wytwarzania histaminy przez mikrobiotę jelitową – dzięki produkcji kwasu mlekowego – wydaje się bardzo korzystne dla pacjentów doświadczających tego typu dolegliwości i w związku z tym może łagodzić objawy IBS.

3. Redukcja wzdęć

Wzdęcia (ang. bloating) niekoniecznie wiążą się z nadmierną produkcją gazów. Towarzyszące im uczucie rozdęcia lub rozpierania jest głównie zjawiskiem sensorycznym w jelicie cienkim i wynika z obniżonego progu bólu i zwiększonej wrażliwości trzewnej pacjenta. Z kolei nadmiarowe wydalenie gazów z jelita grubego (ang. flatulence) zazwyczaj nie powoduje objawów dyskomfortu, niemniej może być dla pacjentów uciążliwe ze względu na nieprzyjemny zapach siarkowodoru, związany z przerostem bakterii wytwarzających związki siarki. Szczep *L. plantarum* 299v znacznie zmniejsza liczbę bakterii Gram-ujemnych z rodzaju *Enterobacteriaceae* oraz bakterii *Clostridium*, które redukują siarczany. To ogranicza produkcję gazów w jelicie. W jednym z badań uczestnicy pili napój z dzikiej róży fermentowany *L. plantarum* 299v. U osób otrzymujących probiotyk zauważono zarówno zmniejszenie liczby wzdęć, jak i zmniejszenie liczby bakterii produkujących gazy.

Dla działania przeciwwzdęciowego znaczenie mają również charakterystyczne dla *L. plantarum* 299v właściwości immunomodulujące. Stwierdzono bowiem, że podawanie probiotyku podwyższa miano cytokin przeciwzapalnych, takich jak interleukina 10.

W kolejnym, kontrolowanym podawaniem placebo, badaniu klinicznym, wykonanym dla tego samego szczepu, wzięła udział spora grupa uczestników (214 osób) z IBS. Okazało się, że po 4 tygodniach pacjenci, którzy przyjmowali kapsułki z liofilizowanym szczepem *L. plantarum* 299v, doświadczyli zmniejszenia zarówno nasilenia, jak i częstotliwości występowania wzdęć. **Aż 78,1% pacjentów oceniło przeciwwzdęciowe działanie *L. plantarum* 299v jako doskonałe lub dobre**, w porównaniu z ledwie 8,1% w przypadku placebo.

4. Łagodzenie bólu brzucha o charakterze czynnościowym

Ból brzucha jest częstą dolegliwością ze strony przewodu pokarmowego, zgłaszaną zarówno przez dorosłych, jak i przez dzieci oraz młodzież. Około 90% takich zaburzeń ma charakter czynnościowy, a nie organiczny, i często ma związek z zaburzeniami w obrębie mikrobioty i osi mózgowo-jelitowej.

Zaburzenia czynnościowe u dzieci rozpoznaje się, gdy trwają dłużej niż 2 miesiące i pojawiają się co najmniej 4 razy w miesiącu. U dorosłych czas do postawienia diagnozy wydłuża się do 6 miesięcy. Jednocześnie nie ma objawów alarmowych, takich jak nagły początek bólu, gorączka, bardzo twardy brzuch, krew w stolcu, objawy neurologiczne czy też utrata wagi.

L. plantarum 299v jest **probiotykiem rekomendowanym przez gastroenterologów w przypadku czynnościowego bólu brzucha**, kolek niemowlęcych oraz bólu brzucha związanego z zaparciami. Badania wykazały, że szczep *L. plantarum* 299v poprawiał konsystencję stolca u osób z zaparciami (stolec stawał się bardziej miękki, co ułatwia defekację).

5. Zapobieganie działaniom niepożądanym wywołanym antybiotykoterapią

Kuracja antybiotykowa związana jest z występowaniem wielu działań niepożądanych: bólu brzucha, biegunek, nudności i wymiotów. Ma to związek z dysbiozą, która powstaje w jelitach na skutek przyjmowania leków o działaniu antybakteryjnym. Probiotyki wpisały się na stałe w profilaktykę i leczenie powikłań antybiotykoterapii. Hempel i wsp. dokonali systematycznego przeglądu 63 badań klinicznych z randomizacją, wykazując że przyjmowanie probiotyków znacząco redukowało ryzyko pojawienia się biegunki poantybiotykowej.

Ważne, aby z preparatów, które są na rynku, polecać pacjentom te o wysokim profilu bezpieczeństwa i udokumentowanym działaniu. W 2010 r. zespół dr Lönnermark potwierdził, że szczep *L. plantarum* 299v redukuje skutki uboczne podawania antybiotyków, m.in. klindamycyny, cefalosporyn i ampicyliny. *L. plantarum* 299v, przyjmowany podczas stosowania anty-

biotyków, **znacząco zmniejsza liczbę luźnych stolców** oraz nudności u pacjentów.

W badaniu Wult i wsp. udowodniono, że podawanie *L. plantarum* 299v zmniejsza negatywne skutki oddziaływania antybiotyków na procesy produkcji SCFAs (krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, takich jak maślan) w okrężnicy. Jest to bardzo ważne, ponieważ zmiany w stężeniu kluczowych produktów przemiany materii mikrobioty świadczą o niekorzystnych zmianach, które zaszły w samej mikrobiocie.

L. plantarum 299v jest dobrym kandydatem do terapii osłonowej w przebiegu antybiotykoterapii również z innych powodów. **Szczep ten nie przenosi genów antybiotykooporności.** Działa ochronnie na jelita poprzez stymulację wydzielania mucyny i antagonizm kompetycyjny wobec wielu bakterii potencjalnie chorobotwórczych. Dodatkowo *L. plantarum* 299v hamuje adhezję do nabłonka i rozrost zarówno patogennych bakterii, będących przyczyną biegunek, jak i grzybów, takich jak *Candida albicans*.

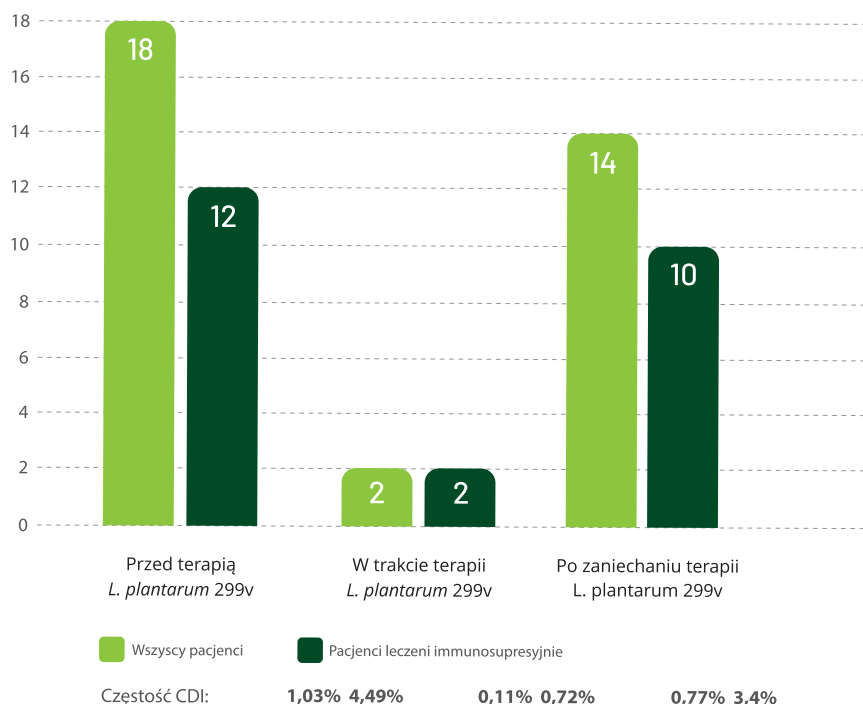
Dobrze, aby farmaceuci informowali pacjentów o zasadności przyjmowania probiotyku wraz z pierwszą dawką antybiotyku. Podany zbyt późno może okazać się mniej skuteczny. Po zakończeniu antybiotykoterapii warto kontynuować przyjmowanie probiotyku przez około 12 tygodni, ze względu na jego korzystne oddziaływanie na mechanizmy związane z odpornością.

6. Profilaktyka zakażeń *Clostridioides difficile*

Skutkiem ubocznym działania antybiotyków może być m.in. zakażenie *Clostridioides difficile* (wcześniej *Clostridium difficile*), które może powodować u pacjentów uporczywe, nawracające biegunki. W wielu przypadkach bakteria doprowadza do rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, które może kończyć się nawet śmiercią.

W 2018 r. Dudzicz i wsp. opublikowali wyniki badań dotyczących stosowania probiotyków jako profilaktyki wobec zakażeń *C. difficile*. Była to kontynuacja badań Kujawy-Szewieczek i wsp. z 2015 r. Ogółem w badaniu wzięło udział 5341 pacjentów z Oddziału Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Wszyscy pochodzili z grup podwyższonego ryzyka, gdyż byli

Zakażenie *C. difficile* obserwowano u 18 osób przed terapią *L. plantarum* 299v, u 2 osób w trakcie terapii *L. plantarum* 299v i u 14 osób po zaniechaniu terapii *L. plantarum* 299v (wśród nich odpowiednio 12, 2 i 10 pacjentów otrzymywało leki immunosupresyjne).



Rycina 2. Zakażenie *Clostridoides difficile* u pacjentów Oddziału Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Źródło: Dudzicz i wsp. 2018

w trakcie antybiotykoterapii i immunosupresji. Obserwacje prowadzono w trzech okresach, z różnymi probiotykami, w tym przez rok badani przyjmowali *L. plantarum* 299v w dawce 10×10^9 CFU dziennie. Okazało się, że *L. plantarum* 299v znacznie zmniejszył częstość występowania zakażeń *C. difficile* wraz z powikłaniami w porównaniu z innymi testowanymi probiotykami.

7. Poprawa odporności

Metaanaliza opublikowana w Cochrane, na podstawie 23 badań, w których wzięło udział prawie 7000 dzieci od 1 miesiąca życia do 11 lat, wykazała, że trzymiesięczne stosowanie probiotyków zmniejsza liczbę zachorowań, skraca czas ich trwania i ogranicza konieczność stosowania antybiotyków.

L. plantarum 299v wpływa na szereg mechanizmów zwiększających ogólną odporność organizmu, oddziałując z GALT, czyli tkanką limfatyczną jelit, w której „szkoli się” ponad 70% komórek odpornościowych naszego organizmu. *L. plantarum* zwiększa wydzielanie IgA, czyli przeciwciał chroniących śluzówki naszego organizmu. Antagonizuje również bakterie patogenne, w tym pałeczki, będące przyczyną infekcji jamy ustnej.

Jedno z badań, w którym wykazano wpływ szczepu *L. plantarum* 299v na odporność dzieci, przeprowadzono w żłobkach w Brazylii, w obszarze, w którym odnotowywano wysoką częstotliwość zakażeń prowadzących do biegunek. Wzięło w nim udział 143 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat. *L. plantarum* 299v podawano dzieciom przez 3 miesiące – jeden raz dziennie w pierwszym miesiącu, co drugi dzień w drugim miesiącu i jeden raz tygodniowo w trzecim miesiącu. Ku zaskoczeniu badaczy, po tym okresie odnotowano znaczne zmniejszenie częstości występowania nie tylko biegunki – ale również zakażeń dróg oddechowych. Autorzy badania zauważyli również, że kolonizacja przez *L. plantarum* 299v połowy dzieci w żłobku zmniejszyła ogólne rozprzestrzenianie się chorób zakaźnych.

8. Profilaktyka biegunki podróżnych

Szacuje się, że problem infekcji układu pokarmowego dotyczy nawet 55% osób podróżujących do państw o niższym standardzie sanitarno-higienicznym. Wśród krajów o dużym ryzyku zachorowania są te położone w Afryce, Azji Południowej, Ameryce Łacińskiej oraz na Bliskim Wschodzie. W ponad 80% przypadków przy-

Probiotyki w profilaktyce *C. difficile*

Wypowiedź prof. dr hab. n. med. Marcina Adamczaka z Katedry i Kliniki Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, dotycząca badań nad stosowaniem probiotyków w profilaktyce biegunki, wywoływanej przez *C. difficile*, u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi na Oddziale Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych SUM, w latach 2012-2016:

„Zanim wdrożyliśmy badanie związane z profilaktyką *Clostridioides difficile* na oddziale, na którym pracuję, mieliśmy około 20 przypadków zakażenia tą groźną bakterią, choć oddział nie zajmuje się leczeniem schorzeń przewodu pokarmowego. Gdy zaczęliśmy wszystkim pacjentom, którzy przyjmowali antybiotyki, podawać *L. plantarum* 299v, to liczba zakażonych *C. difficile* obniżyła się dziesięciokrotnie. Aby potwierdzić związek pomiędzy probiotykoterapią a obniżeniem ryzyka zakażenia *Clostridioides*, przestaliśmy profilaktycznie podawać naszym chorym *L. plantarum* 299v i sytuacja wróciła do stanu wyjściowego. (...)

Byli to ciężko chorzy ludzie w trakcie leczenia immunosupresyjnego, najczęściej po transplantacjach. Dlatego musieliśmy wybrać szczep, który będzie dla nich bezpieczny. Wcześniejsze badania potwierdzały, że *L. plantarum* 299v bardzo silnie przywiera do nabłonka jelitowego i nie przenika stamtąd do krwi. Nawet gdyby tak się stało, to akurat ta bakteria nie ma powinowactwa do śródbłonka wyściełającego naczynia krwionośne, który jest potencjalnym miejscem namnażania bakterii we krwi. Jest więc całkowicie bezpieczna. Dzięki temu można ją podawać każdemu pacjentowi, nawet bardzo osłabionemu chorobą czy choremu w śpiączce. Inne szczepy probiotyczne nie mają tak dobrego profilu bezpieczeństwa”.

Źródło: Katarzyna Koper, *Lactiplantibacillus plantarum* 299v – bezpieczny i skuteczny. Jeden z najlepiej przebadanych szczepów na świecie, 2024

czyną zakażenia są bakterie, najczęściej enterotoksyczny szczep *Escherichia coli* (ETEC), czasami również *Salmonella*, *Campylobacter* oraz *Shigella*.

Przed wyjazdem podróżny powinien rozważyć przyjmowanie probiotyku w celu prewencji przed patogenami. Obecnie nie ma określonych wytycznych co do stosowania probiotyków w tym zakresie (ze względu na ograniczoną liczbę badań), niemniej znając patomechanizm biegunki, możemy polecać w tym schorzeniu *L. plantarum* 299v. Bakterie chorobotwórcze doprowadzają m.in. do zaburzenia integralności bariery jelitowej (poprzez naruszenie złączy ścisłych), a szczep *L. plantarum* 299v nie tylko wzmacnia jelitową barierę śluzówkową, ale także – poprzez zwiększenie syntezy mucyny – ogranicza możliwość przylegania patogenów do nabłonka jelit.

Doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że *L. plantarum* 299v hamuje przyleganie enteropatogennych szczepów *E. coli* do nabłonka jelitowego i zapobiega uszkodzeniom bariery jelitowej wywołanym przez tę bakterię, co zapobiega translokacji bakterii do blaszki właściwej i innych tkanek.

W badaniu, które przeprowadzono w Tanzanii, szczep *L. plantarum* 299v wykorzystywano do produkcji fermentowanego napoju zbożowego o nazwie Togwa, który następnie podawano dzieciom poniżej 5 roku życia. Wystarczyło zaledwie 13 dni zażywania probiotyku, aby znacznie zmniejszył się odsetek dzieci, od których wyizolowano enteropatogeny kałowe, takie jak *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* oraz enteropatogenne i enterokrwotoczne szczepy *Escherichii coli*.

Warto dodać, że *L. plantarum* 299v był rekomendowany sportowcom, którzy uczestniczyli w 2016 r. w Letnich Igrzyskach Olimpijskich w Rio de Janeiro. Zalecano go m.in. z powodu ryzyka kolonizacji przewodu pokarmowego przez lekooporne bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae*, zanieczyszczenia wody bakteriami *Escherichia coli* oraz zmiany strefy czasowej, która mogła niekorzystnie wpłynąć na mikrobiotę jelitową uczestników zawodów.

Probiotyk warto przyjmować już na kilka/kilkanaście dni przed wyjazdem i kontynuować jego podawanie w trakcie pobytu.

9. Działanie przeciwwirusowe w infekcjach rotawirusowych

Szczep *L. plantarum* 299v wykazuje również aktywność przeciwwirusową. W badaniu Cantú-Bernal i wsp. podawanie probiotyku zmniejszyło **zakaźność rotawirusa** do poziomu 64%, a kiedy połączono probiotyk z algą *Chlorella sorokiniana*, zakaźność rotawirusa spadła do zaledwie 5%. To wskazuje, że warto zastosować *L. plantarum* 299v również przy leczeniu biegunek rotawirusowych. Wynika to nie tylko z korzystnego oddziaływania szczepu na barierę jelitową i produkcję ochronnego śluzu, ale i zdolności do syntezy bakteriocyn, zwanych plantarocynami, które mają aktywność przeciwwirusową.

10. Poprawa wchłaniania żelaza

Niedobór żelaza jest jednym z najczęściej występujących niedoborów na świecie. Grupami szczególnego ryzyka są: kobiety w wieku rozrodczym (jest to spowodowane stałą utratą krwi podczas miesiączek), małe dzieci, osoby starsze, wegetarianie i sportowcy. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wskazuje, że ok. 50% wszystkich przypadków niedokrwistości wynika z niedostatecznego dostarczania tego pierwiastka. Jedną z poważniejszych przyczyn tego stanu rzeczy jest problem wchłaniania żelaza z pożywienia. Formę hemową (pochodzenia zwierzęcego) przyswajamy na poziomie 10-20%, formę niehemową (roślinną) jedynie w 1-5%.

Badania pokazują, że u osób, które mają niedobory żelaza, w mikrobiocie brakuje bakterii z rodzaju *Lactobacillus*. Niemniej metaanaliza opublikowana w czasopiśmie „Nutrients” w 2019 r. wykazała, że nie wszystkie probiotyki z tego rodzaju wpływają na znaczącą poprawę wchłaniania żelaza. Jedynym szczepem, dla którego wykazano takie właściwości, był właśnie *L. plantarum* 299v.

W 2006 r. Bering i wsp. przedstawili badania, w których wzięły udział kobiety w wieku rozrodczym, z niskim poziomem żelaza, lecz nie z anemią. Probiotyk dodawany był wraz z żelazem do kleiku owsianego. Jako produkt zawierający kwas fitynowy, kleik dodatkowo utrudniał wchłanianie pierwiastka, gdyż fityniany two-

rzą z żelazem nierozpuszczalne i niewchłanialne kompleksy. Naukowcy porównali ze sobą cztery mieszanki: dwie z probiotykami – żywym i inaktywowanym przez pasteryzację, oraz dwie bez bakterii probiotycznych, ale z obniżonym pH oraz kwasami organicznymi (uważa się, że oba te czynniki zwiększają biodostępność żelaza). Okazało się, że w stosunku do kontrolnych kleików posiłek z aktywnym szczepem znacznie zwiększył przyswajanie żelaza. Efekt był więc definitywnie związany z obecnością żywych bakterii *L. plantarum* 299v, a nie z innymi czynnikami.

Kolejne dwa badania przeprowadził zespół dra Michaela Hoppe’a w 2015 r. i 2017 r. Najpierw pacjentkom podawano probiotyk w napoju owocowym wzbogaconym o żelazo, następnie w kapsułkach wraz z żelazem oraz dodatkowo kwasem askorbinowym i kwasem foliowym. Dla porównania pacjentki dostawały też produkty bez bakterii. Analizując wyniki, wykazano, że wchłanianie żelaza było najwyższe tam, gdzie znajdował się szczep *L. plantarum* 299v. Dodatkowo liofilizaty bakteryjne pomogły rozwiązać problem przechowywania i trwałości produktu. W przypadku napoju probiotyk może nie zachowywać odpowiedniej aktywności do czasu podania pacjentkom. Kapsułki z kolei charakteryzują się nawet 24-miesięcznym okresem przydatności do spożycia, a to zapewnia, że bakterie dotrą do jelit aktywne.

W badaniu Axling i wsp. oceniano efekty długoterminowego podawania *L. plantarum* 299v na poziom żelaza u młodych, uprawiających sport kobiet. Sportowki mają zwiększone ryzyko niedokrwistości z niedoboru żelaza nie tylko z powodu utraty krwi podczas miesiączek, ale także ze względu na takie czynniki, jak hemoliza wywołana uderzeniem stopą i zahamowanie wchłaniania żelaza w jelitach, spowodowane miejscowym stanem zapalnym, związanym z niedokrwieniem śluzówki jelit z powodu intensywnych treningów.

W tym badaniu zawodniczkom z niskimi zapasami żelaza (ferrytyna < 30 µg/L) podawano przez 12 tygodni albo jedną kapsułkę zawierającą 20 mg żelaza (w postaci fumaranu żelazawego) i *L. plantarum* 299v albo 20 mg samego żelaza (w grupie kontrolnej). W grupie kobiet otrzymujących *L. plantarum* 299v stężenie ferrytyny w osoczu wzrosło o 70% w porównaniu z 42-procentowym wzrostem zaobserwowanym w grupie kontrolnej. Efekty były widoczne już po czterech

tygodniach suplementacji. W kwestionariuszu oceniającym nastrój stwierdzono po 12 tygodniach stosowania *L. plantarum* 299v zwiększony wigor u uczestniczek w porównaniu z grupą kontrolną.

Co ważne, szczep *L. plantarum* 299v badano także w grupie kobiet w ciąży, u których profilaktyka anemii jest szczególnie istotna. W badaniu tym wykazano wysoki profil bezpieczeństwa jego stosowania. Ciężarne, które długoterminowo, poczynając od 10-12 tygodnia ciąży, stosowały probiotyk, miały mniejsze niż w grupie placebo straty ferrytyny, całkowitej zawartości żelaza w organizmie i hemoglobiny, które były spowodowane ciążą.

Przy okazji warto dodać, że suplementacja żelazem może działać niekorzystnie na mikrobiotę. Podawane doustnie żelazo powoduje rozrost liczby bakterii potencjalnie chorobotwórczych, np. gatunku *Escherichia coli*, co może wywoływać dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Stąd nie zaleca się takiej terapii np. osobom z chorobami zapalnymi jelit. Jest to spowodowane tym, że tylko niewielka część żelaza z niektórych suplementów bądź leków zostaje wchłonięta – zaledwie 2-5%. Pozostała ilość pozostaje w przewodzie pokarmowym, często stanowiąc czynnik stymulujący namnażanie się niepożądanych bakterii. Szczep *L. plantarum* 299v ma więc możliwość jednocześnie wspomóc wchłanianie żelaza z suplementu lub leku, jak i skorygować dysbiozę nim wywołaną.

11. Poprawa funkcji poznawczych u chorych przyjmujących leki przeciwdepresyjne

L. plantarum 299v jest szczepem probiotycznym, który wykazuje obiecujące właściwości wspierające zdrowie psychiczne, szczególnie w kontekście funkcji poznawczych i redukcji stresu. Probiotyk ten działa na kilka sposobów, które mogą tłumaczyć jego pozytywny wpływ na funkcje poznawcze, poprzez:

- modulację mikrobioty jelitowej;
- redukcję stanów zapalnych, które często związane są z zaburzeniami psychicznymi, w tym depresją;
- wpływ na oś mózgowo-jelitową;
- zwiększoną produkcję neurotrofin, takich jak BDNF (ang. brain-derived neurotrophic factor);

- obniżenie poziomu stresu – kortyzolu.

Szczep *L. plantarum* 299v był analizowany w dwóch badaniach klinicznych z obszaru zdrowia psychicznego. Badanie Rudzkiego i wsp. dotyczyło wpływu przyjmowania szczepu *L. plantarum* 299v na funkcje poznawcze i parametry biochemiczne u osób z depresją. *L. plantarum* 299v lub placebo były podawane 60 pacjentom przez osiem tygodni, przy czym wszyscy stosowali leki przeciwdepresyjne – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. selective serotonin reuptake inhibitor). Spożycie probiotyków znacząco poprawiło funkcje poznawcze uczestników badania w porównaniu z placebo.

Szczep *L. plantarum* 299v wykazał również pozytywny wpływ na redukcję poziomu stresu w badaniu Anderssona i wsp., obejmującym 41 uczniów przygotowujących się do sesji egzaminacyjnej. Podawanie probiotyku przez dwa tygodnie zmniejszyło stężenie kortyzolu w ślinie, co wskazuje na jego potencjalne właściwości adaptogenne w kontekście zdrowia psychicznego.

PSYCHOBIOITYK Z DWOMA SZCZEPAMI BAKTERII

Z tego rozdziału dowiesz się:

- Czym jest oś mózgowo-jelitowa?
- Jak działają psychobiotyki?
- Jak budować odporność na stres?
- Jakie są główne zalecenia do przyjmowania szczepów *L. helveticus* Rosell® – 52 oraz *B. longum* Rosell® – 175, znajdujących się w SANPROBI® Stress?

Lactobacillus helveticus Rosell® – 52 (wcześniej *Lactobacillus acidophilus* Rosell® – 52) oraz *Bifidobacterium longum* Rosell® – 175

Termin „psychobiotyki” wprowadzili w 2013 r. neurobiolog John F. Cryan oraz psychiatra i gastrolog Ted Dinan. Oznacza probiotyki, które oddziałując na oś mózgowo-jelitową, korzystnie wpływają na zdrowie psychiczne pacjentów. Szczepami bakteryjnymi, które ze względu na swoje właściwości zaliczają się do psychobiotyków, są *Lactobacillus helveticus* Rosell® – 52 oraz *Bifidobacterium longum* Rosell® – 175, które osiągają najlepsze efekty, działając wspólnie.

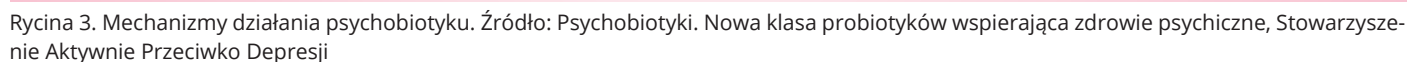
Oś mózgowo-jelitowa

Oś mózgowo-jelitowa (GBA, ang. gut-brain axis) to aktualnie jedna z najżywiej rozwijanych koncepcji, wyjaśniających powiązania pomiędzy układem pokarmowym a centralnym układem nerwowym (CUN) człowieka. Mikrobiota jelitowa odgrywa znaczącą rolę w tej dwukierunkowej komunikacji. Odbyna się ona za pośrednictwem nerwu błędnego oraz na drodze humoralnej – za pomocą hormonów, neuroprzekaźników, cytokin oraz metabolitów, w których produkcję zaangażowane są właśnie bakterie.

Duże znaczenie w przesyłaniu sygnałów z jelit do mózgu i odwrotnie (zaznaczmy, że bardziej „rozmowne” są jelita, bo to one wysyłają 90% informacji) odgrywa **bariera jelitowa**. Gdy jej struktura zostaje naruszona, dochodzi do przedostawania się antygenów do krwiobiegu. Na pojawienie się związków stanowiących potencjalnie zagrożenie dla organizmu układ immunologiczny reaguje, inicjując stan zapalny. Wydzielane w przebiegu zapalenia cytokiny i mediatory oddziałują na zakończenia nerwowe neuronów, wstępujących

do ośrodkowego układu nerwowego, zaburzając pracę mózgu. W odpowiedzi mózg uruchamia reakcję obronną, mobilizującą cały organizm. Jej posłannikiem jest hormon kortykotropowy (CRF), wydzielany przez podwzgórze i oddziałujący na znajdujące się w pobliżu obszary mózgu, wywołując uczucie lęku i modyfikując doznania trzewne, które mogą być odczuwane jako bólowe. CRF odpowiada również za uwalnianie kortyzolu i noradrenaliny. W jelitach następuje przyspieszenie perystaltyki, mogące prowadzić do biegunki.

Przyglądając się funkcjonowaniu osi mózgowo-jelitowej, należy wspomnieć o **tzw. błędnym kole naprzemiennego zapalenia i osłabienia bariery jelitowej**. Wydzielanie kortyzolu i noradrenaliny nie tylko stanowi konsekwencję stanu zapalnego, ale też go potęguje. Kortyzol intensyfikuje dysbiozę w jelitach i przyczynia się do niszczenia połączeń ścisłych pomiędzy komórkami nabłonka jelitowego. Noradrenalina może z kolei stymulować namnażanie się i lepsze przyleganie do nabłonka jelit patogennych bakterii. O ile reakcja na krótkotrwały bodziec stresowy nie stanowi dla nas większego zagrożenia, a wręcz czasami jest niezbędna, to stale utrzymujący się stres utrzymuje przewlekły stan zapalny, a ten predysponuje nas do zwiększonej zapadalności na wiele różnych chorób. Coraz częściej wskazuje się na podwyższony poziom cytokin prozapalnych w depresji, zaburzeniach lękowych czy chorobach neurodegeneracyjnych.



Mechanizmy działania

układzie nerwowym. Stymulacja przewodnictwa gaba-
ergicznego skutkuje działaniem uspokajającym i prze-
ciwlekowym.

Psychobiotyki są również w stanie modulować dostępność związków potrzebnych do wytwarzania neurotransmiterów. W przypadku niekorzystnych zmian w mikrobiocie, tryptofan – aminokwas niezbędny do powstawania serotoniny, jest metabolizowany w szlaku kynureninowym. Niektóre **psychobiotyki** są

w stanie zwiększyć dostępność tryptofanu do syntezy „hormonu szczęścia”.

Działanie psychobiotyków polega nie tylko na wytwarzaniu neuroprzekazników czy pośrednictwie w ich produkcji, ale także na **ochronie integralności bariery jelitowej** i zmniejszeniu syntezy cytokin prozapalnych. Szczepy *Lactobacillus helveticus* Rosell® – 52 oraz *Bifidobacterium longum* Rosell® – 175 przeszły badania *in vivo* i kliniczne, które potwierdzają cechy właściwe psychobiotykom. W 2016 r. **Departament ds. Produktów Leczniczych Pochodzenia Naturalnego i Dostępnych bez Recepty** (NNHPD, ang. Natural and Non-prescription Health Product Directorate) z Kanady wydał dla nich rekomendacje, według których pomagają one łagodzić ogólne objawy lęku oraz nieprzyjemne objawy ze strony przewodu pokarmowego spowodowane stresem, a także promują równowagę emocjonalną.

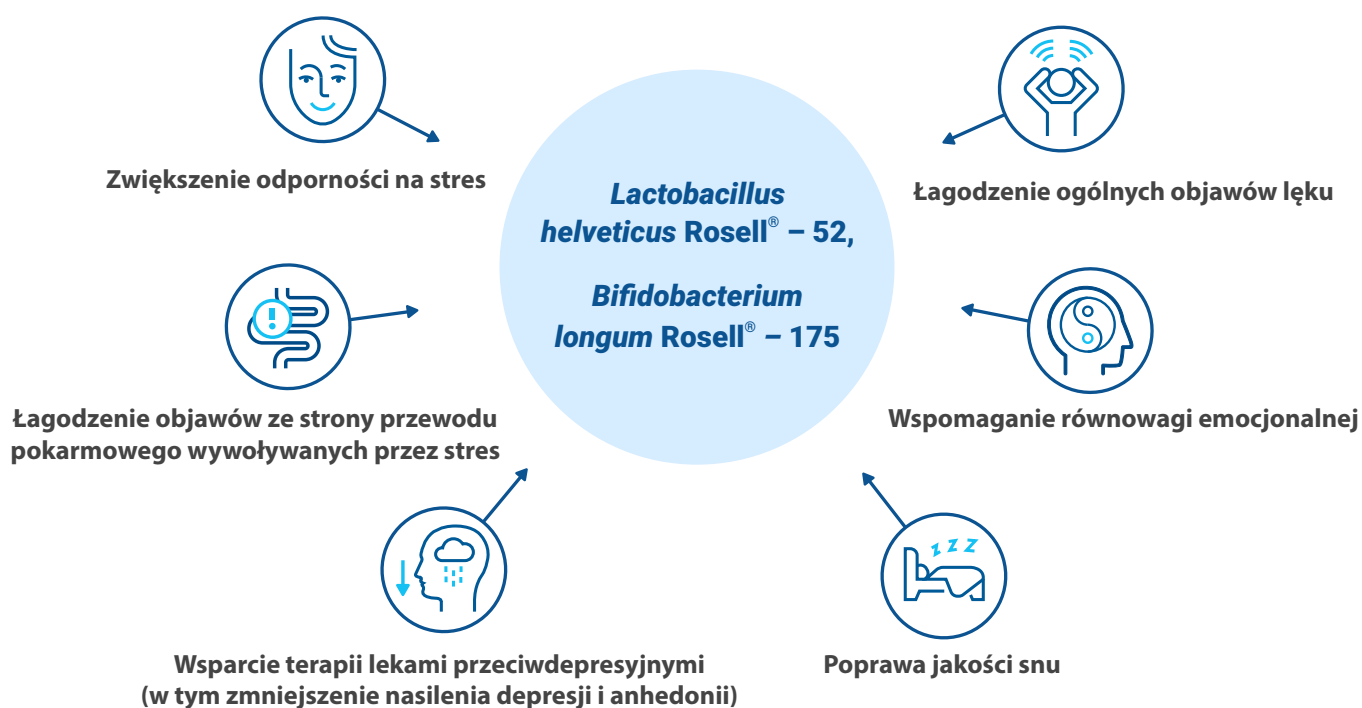
Stosowanie psychobiotyków może być wsparciem w terapii wielu problemów zdrowotnych, związanych ze zdrowiem psychicznym. Pozycja psychobiotyków znacząco ugruntowała się w medycynie w ostatnich latach, a przeprowadzone metaanalizy wskazują na zasadność ich stosowania zarówno w przypadku nasilonego stresu, jak i zaburzeń lękowo-depresyjnych.

Nowe kierunki badań dotyczą potencjalnego zastosowania psychobiotyków w terapii uzależnień, w tym alkoholizmu, zaburzeń ze spektrum autyzmu i ADHD. W dalszej części przyjrzymy się dokładniej niektórym badaniom i najważniejszym wytycznym.

Dla szczepów *Lactobacillus helveticus* Rosell® – 52 oraz *Bifidobacterium longum* Rosell® – 175 przeprowadzono wiele różnych badań, które wykazały jakie mechanizmy stoją za obserwowanymi efektami klinicznymi związanymi z suplementacją tych probiotyków. Szczepy te obniżają poziom kortyzolu, zwiększają syntezę serotoniny z tryptofanu, zwiększają produkcję GABA przez mikrobiotę, jednocześnie ograniczając wytwarzanie neurotoksycznego amoniaku. Korzystnie wpływają również na skład gatunkowy mikrobioty i poprawiają integralność bariery jelitowej, a co za tym idzie obniżają stan zapalny. Udowodniono również, że suplementacja obu szczepów zwiększa syntezę BDNF, a więc sprzyja neurogenezie.

Główne rekomendacje

1. Zwiększenie odporności na stres
2. Łagodzenie objawów ze strony przewodu pokarmowego wywołanych przez stres



MECHANIZMY:

- ✓ zmniejszenie poziomu kortyzolu
- ✓ obniżenie stanu zapalnego
- ✓ zwiększenie wytwarzania serotoniny z tryptofanu
- ✓ spadek syntezy amoniaku
- ✓ wzrost syntezy GABA

3. Wsparcie terapii lekami przeciwdepresyjnymi (w tym zmniejszenie nasilenia depresji i anhedonii)
4. Łagodzenie ogólnych objawów lęku
5. Poprawa jakości snu
6. Wspomaganie równowagi emocjonalnej

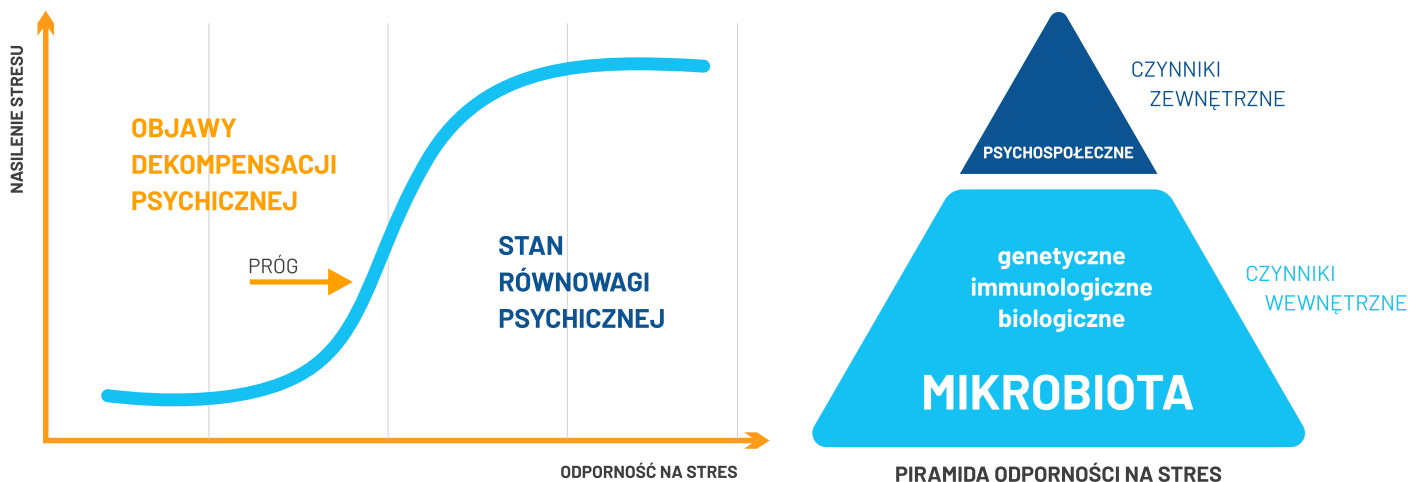
1. Zwiększenie odporności na stres

Stres jest dynamiczną relacją między jednostką a jej otoczeniem, ocenianą przez jednostkę jako wymagającą wysiłku adaptacyjnego lub przekraczającą jej zdolność do radzenia sobie z daną sytuacją. Rozpoznanie stresu jest subiektywne, oparte na indywidualnej ocenie, a nie na obiektywnej sytuacji.

W początkowej fazie stres może być motywujący, aktywując procesy psychologiczne do skutecznego rozwiązywania problemów. Jednak długotrwały lub intensywny stres osłabia te procesy, prowadząc do fazy destrukcyjnej, w której funkcje poznawcze i wykonawcze są znacznie upośledzone. Odczuwanie stresu i odporność na niego są subiektywne, choć reakcja fizjologiczna przebiega według określonych wzorców wyjaśnionych przez reakcje biochemiczne.

Niemal każde zdarzenie lub bodziec, w tym głód, pragnienie, brak snu lub wahania hormonalne, może powodować stres, wywołując reakcje wegetatywne i emocjonalne. Stresujący bodziec prowadzi do natychmiastowej reakcji wegetatywnej, uwalniając adrenalinę i noradrenalinę. Długotrwały stres aktywuje oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), powodując wydzielanie kortyzolu przez nadnercza. Hormon ten wpływa na metabolizm i funkcje odpornościowe, powodując fizyczne objawy, takie jak kołatanie serca, przyspieszony oddech i reakcje żołądkowo-jelitowe. Te ewolucyjne reakcje, niegdyś kluczowe dla przetrwania, nadal wpływają na organizm człowieka. Przewlekły stres wpływa na przewód pokarmowy, co jest widoczne w zaburzeniach, takich jak zespół jelita nadwrażliwego i dyspepsja czynnościowa, często związanych z zaburzeniami psychicznymi. Stres odgrywa również rolę w zaburzeniach psychicznych, co ilustruje model podatności na stres.

Model ten przedstawia teorię psychologiczną, zgodnie z którą istnieje związek między czynnikami wewnętrznymi i zewnętrznymi, czynnikami buforującymi oraz podatnością na stres, co zwiększa ryzyko różnych chorób, w tym chorób psychicznych.



Rycina 4. Model podatności na stres

Czynniki wewnętrzne obejmują cechy genetyczne, czynniki biologiczne i komórkowe oraz skład mikrobioty jelitowej. Czynniki buforujące to zewnętrzne czynniki psychospołeczne, takie jak stabilność finansowa, uregulowany styl życia, poczucie bezpieczeństwa czy wykształcenie. Czynniki te wspólnie określają, jakie nasilenie stresu dana osoba może znieść, zanim dojdzie do dekompensacji. Dekompensacja objawia się nietypowymi zachowaniami (np. krzykiem, płaczem, agresją), gdy dana osoba nie jest w stanie regulować swoich emocji. Jest to naturalny mechanizm obronny, ale może prowadzić do chorób psychicznych i fizycznych, szczególnie gdy trwa przez dłuższy czas. Standardowe terapie często pomijają wewnętrzne czynniki, kluczowe dla radzenia sobie ze stresem.

Jednym z ważniejszych czynników wewnętrznych jest mikrobiota jelitowa. Poprzez wpływ na integralność bariery jelitowej oraz produkcję neuroprzekazników, jest w stanie znacząco wpływać na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Większość osób myśli o stresie w kontekście zewnętrznych czynników, które go wywołują, a tymczasem źródło stresu, odbieranego przez mózg, może być wewnętrzne. Zaburzenia integralności bariery jelitowej i związana z nimi ekspozycja ośrodkowego układu nerwowego na prozapalny LPS i inne toksyny może stresować mózg „od wewnątrz”. Podwzgórze odbiera bowiem stan zapalny jako bodziec stresowy i w odpowiedzi wydziela kortykoliberynę (CRH), która aktywuje znajdujące się w pobliżu obszary mózgu, wywołując uczucie lęku oraz stymulując oś HPA, co skutkuje uwalnianiem kortyzolu. Warto podkreślić, że stale podniesiony poziom kortyzolu negatywnie wpływa na poziom neuroprzekazników kluczowych dla patogenezy depresji, powoduje zmiany w hipokampie i korze przedczołowej oraz ma udokumentowany związek z rozwojem zaburzeń lękowo-depresyjnych, zaburzeń pamięci i upośledzeniem funkcjonowania układu odpornościowego.

W badaniu przeprowadzonym przez zespół Mes-saoudiego zdrowym ochotnikom, ale pod wpływem stresu, podano szczepy *L. helveticus* Rosell® – 52 oraz *B. longum* Rosell® – 175. Po 30 dniach u osób otrzymujących probiotyk **zmniejszyły się: nasilenie odczuwanego stresu oraz jego somatyzacja**. Co wię-

cej, istotnie **obniżyło się stężenie kortyzolu** w moczu badanych osób.

Jeśli nasz mózg jest „zestresowany” przez czynniki wewnętrzne, do których należy mikrobiota, łatwiej jest o de-kompensację pod wpływem stresorów zewnętrznych. Korzystna modulacja mikrobioty pod wpływem specjalistycznych probiotyków (psychobiotyków) jest więc w stanie zwiększać odporność na stres i stanowi możliwą strategię profilaktyki zaburzeń psychicznych, których przebieg modulowany jest przez natężenie stresu.

2. Łagodzenie objawów ze strony przewodu pokarmowego wywołanych przez stres

Kiedy w maju 2016 r. opublikowano Kryteria Rzymskie IV, aktualizujące informacje na temat diagnostyki zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego, okazało się, że jedną z najważniejszych zmian było zaliczenie ich do zaburzeń osi mózgowo-jelitowej. W ten sposób ukonstytuowano wiedzę, która wcześniej wynikała z obserwacji gastroenterologów w trakcie ich praktyki lekarskiej. Pacjenci z dyspepsją czynnościową (FD) i zespołem jelita nadwrażliwego (IBS) często skarżyli się bowiem nie tylko na nadwrażliwość trzewną, ale również na obniżenie nastroju, lęk, ataki paniki czy depresję.

Według informacji z 2017 r. u ponad 30% chorych na IBS można było stwierdzić zaburzenia psychiczne. Z drugiej strony, również u pacjentów na oddziałach psychiatrii obserwuje się problemy żołądkowo-jelitowe. Zresztą, jak wynika z szacunków, niestrawność pojawia się u nich równie często jak u pacjentów leczonych z powodów gastrologicznych, a nudności czy uczucie pełnego żołądka nawet częściej. Już niewielki stres może wywołać ból brzucha i biegunkę.

W trakcie badań, przeprowadzonych w latach 2016-2017 przez zespół Stachowskiej na festiwalu Przystanek Woodstock w Kostrzynie nad Odrą, 19% ankietowanych wskazało na przewlekły stres jako jeden z głównych czynników odpowiedzialnych za dyskomfort związany z pracą jelit. Można to wytłumaczyć tym, że w stresie obserwujemy zwiększone napięcie układu współczulnego, odpowiedzialnego przede wszystkim za reakcje walki/ucieczki. Niestety odbija się to ne-

gatywnie na pracy układu pokarmowego. Spada pH w żołądku i dochodzi do zaburzeń wydzielania żółci i enzymów trzustkowych, w konsekwencji zaczynamy gorzej trawić. Sytuacji nie poprawia fakt, że wydzielany pod wpływem stresu kortyzol wpływa negatywnie na barierę jelitową, jednocześnie powodując niekorzystne zmiany taksonomiczne w mikrobiocie jelitowej.

Z tego względu podjęto próby oddziaływania na mikrobiotę w celu niwelowania niepożądanych skutków stresu. Zarówno w badaniach *in vivo*, jak i w klinicznych sprawdzano wpływ poszczególnych szczepów probiotycznych na związane z nim objawy. W 2008 r. Diop i wsp. udowodnili, że przyjmowanie *L. helveticus* Rosell® – 52 oraz *B. longum* Rosell® – 175 przyczynia się do zmniejszenia intensywności występowania bólu brzucha oraz nudności i wymiotów wywołanych przez stres. Po trzech tygodniach przyjmowania psychobiotyków w dawce 3×10^9 CFU badani zauważyli również zmniejszenie wytwarzania gazów i występowania wzdęć.

Te same szczepy były testowane na myszach w 2018 r. przez Ait-Belgnaoui i wsp. Psychobiotyki z dwoma szczepami bakterii znacznie **obniżyły nadwrażliwość trzewną wywołaną przez przewlekły stres**. Warto dodać, że wiązało się to również z obniżeniem poziomu kortykosteronu (zwierzęcego odpowiednika kortyzolu), noradrenaliny i adrenaliny.

3. Wsparcie terapii lekami przeciwdepresyjnymi (w tym zmniejszenie nasilenia depresji i anhedonii)

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) depresja stanowi problem epidemiologiczny – na całym świecie już ok. 350 mln ludzi boryka się z zaburzeniami nastroju. W Polsce na depresję cierpi ok. 1,5 mln osób. Depresja jest chorobą trudną w leczeniu, nie tylko ze względu na stan chorych, którzy często nie chcą poddawać się terapii, ale także na problemy związane z tolerancją leków przeciwdepresyjnych i ich niewystarczającą skutecznością. Rush i wsp. w 2006 r. wykazali, że nawet u 1/3 pacjentów z depresją konwencjonalne leczenie nie przynosi spodziewanych efektów.

Trudno znaleźć jedną przyczynę depresji. Na jej rozwój wpływają czynniki genetyczne, styl życia (ważny jest m.in. poziom stresu, dieta i mikrobiota) oraz czyn-

niki psychospołeczne (w tym zdarzenia losowe, jak śmierć bliskiej osoby, utrata pracy czy rozwód). Ryzyko depresji zwiększa się również w przypadku chorób przewlekłych: metabolicznych, autoimmunologicznych oraz kardiologicznych. **Depresję coraz częściej postrzega się jako uogólniony stan zapalny**, co – jak wiemy – ma również związek z dysbiozą i zaburzeniami integralności bariery jelitowej.

W tym kontekście warto zwrócić uwagę na badanie Arseneault-Bréard i wsp. z 2011 r., w którym u myszy przyjmujących psychobiotyki osiągnięto redukcję stężenia cytokin prozapalnych. Co więcej, u gryzoni zmniejszyła się intensywność zachowań depresyjnych, wywołanych zawałem mięśnia sercowego.

W 2018 r. przebadano działanie tych samych psychobiotyków u osób chorych na depresję. W doświadczeniu przeprowadzonym przez Wallace i wsp. podawano je grupie 10 pacjentów z łagodną bądź umiarkowaną depresją, którzy **nie byli leczeni antydepresantami** ani przed badaniem, ani w trakcie jego trwania. Już po 4 tygodniach suplementacji uzyskano redukcję liczby punktów w skalach oceniających:

- zły nastrój (MADRS – skala depresji Montgomery-Asberg, QUIDS-SR16 – szybki wykaz objawów depresyjnych),
- poziom lęku (GAD-7 – kwestionariusz lęku uogólnionego, STAI – Inwentarz Stanu i Cechy Lęku),
- natężenie stresu (PSQI – kwestionariusz jakości snu),
- anhedonię (SHAPS – Skala Odczuwania Przyjemności).

Efekty potwierdzono również po 8 tygodniach stosowania psychobiotyku.

Osoby chore, które przyjmowały antydepresanty włączono z kolei do badania Kazemi i wsp. z 2019 r. Szczepy psychobiotyczne *L. helveticus* Rosell® – 52 oraz *B. longum* Rosell® – 175 stanowiły tu terapię uzupełniającą leczenie psychiatryczne. Głównym kwestionariuszem wypełnianym przez pacjentów była Skala Depresji Becka. Psychobiotyki w porównaniu z placebo i prebiotykiem istotnie obniżyły liczbę punktów w kwestionariuszu, co potwierdziło zasadność stosowania tego typu suplementacji w terapii depresji.

Do oceny działania ww. szczepów zastosowano też pomiar stężenia tryptofanu, kynureniny oraz roz-

gałęzionych aminokwasów (BCAA, ang. branch amino acids) we krwi. Dlaczego postawiono dodatkowo przebadanie właśnie te parametry? Jak wcześniej wspomniano, w depresji zmienia się metabolizm tryptofanu. Zmniejsza się ilość syntezowanej serotoniny, a bardziej efektywny staje się tzw. szlak kynureninowy. Nie dość, że w ten sposób maleje produkcja „hormonu szczęścia”, to jeszcze dochodzi do powstania metabolitów o działaniu neurotoksycznym. Takim metabolitem

Psychobietyk może stymulować neurogenezę!

Neurogeneza jest procesem powstawania w mózgu nowych neuronów, m.in. w hipokampie. Uważa się, że neurony te odgrywają ważną rolę w procesach uczenia się i pamięci, modulują podatność na stres oraz zaburzenia depresyjne. Co istotne, wydaje się również, że powstające *de novo* neurony odgrywają istotną rolę w działaniu leków przeciwdepresyjnych.

W badaniu Jarosza i wsp. z 2023 r. wykazano, że szczepki bakteryjne *B. longum* Rosell® - 175 i *L. rhamnosus* JB-1 zwiększają ekspresję białek zaangażowanych w aktywację i dojrzewanie komórek nerwowych, a także mielinizację i regulację neurogenezy.

W badaniach Heidarzadeh-Rad i wsp., przeprowadzonych u pacjentów z depresją, sprawdzono, że szczepki *L. helveticus* Rosell® - 52 oraz *B. longum* Rosell® - 175:

- poprawiają integralność bariery jelitowej,
- zapobiegają zmniejszeniu neurogenezy w hipokampie i zmianom neuroplastyczności mózgu, wywołanym przez przewlekły stres,
- podnoszą stężenie BDNF, a wraz z jego wzrostem, zmniejsza się liczba punktów w Skali Depresji Becka.

niewątpliwie jest kwas kynureninowy, który w wysokich stężeniach blokuje receptory glutaminianergiczne, odpowiedzialne za funkcje poznawcze, m.in. pamięć i koncentrację.

Jakie uzyskano wyniki w badaniu zespołu Kazemi? Stosowanie probiotyków wiązało się z obniżeniem stężenia kynureniny do tryptofanu oraz wzrostem tryptofanu do izoleucyny. Świadczy to o **zwiększonej do-**

stępności tryptofanu, a także o tym, że aminokwas ten nie przekształca się w kynureninę.

W badaniu przeprowadzonym przez polskich badaczy, w którym uczestniczyło łącznie 116 pacjentów z depresją, Gawlik-Kotelnicka i wsp. obserwowali **poprawę wyników testów psychometrycznych** pod wpływem opisywanego powyżej połączenia szczepów probiotycznych podawanego jednocześnie z lekami przeciwdepresyjnymi.

Przedstawione wyniki badań potwierdzają skuteczność podawania szczepów psychobiotycznych *L. helveticus* Rosell® - 52 oraz *B. longum* Rosell® - 175 u osób z depresją, które równocześnie przyjmują leki przeciwdepresyjne.

4. Łagodzenie ogólnych objawów lęku

Jedno z pierwszych doświadczeń, które wykazało przeciwlękowe działanie psychobietyku przeprowadzono w 2011 r. W teście zakopywania obronnego, oceniającym poziom lęku u zwierząt, działanie anksjolityczne szczepów *L. helveticus* Rosell® - 52 oraz *B. longum* Rosell® - 175 było porównywalne do efektów stosowania klasycznego leku przeciwlękowego z grupy benzodiazepin - diazepam (np. Relanium). Rezultat był widoczny już po dwóch tygodniach stosowania psychobietyku u szczurów poddanych silnemu stresowi.

Badania przeprowadzone w 2023 r. przez De Oliveira i wsp. wskazały na to, jaki mechanizm potencjalnie kryje się za takimi efektami. Celem badania była ocena wpływu *L. helveticus* Rosell® - 52 oraz *B. longum* Rosell® - 175 na mikrobiotę jelitową osób dorosłych z łagodnymi zaburzeniami lękowymi. Do badania zostali włączeni dawcy mikrobioty - młodzi ludzie z łagodnym nasileniem lęku wg Skali Oceny Lęku Hamiltona oraz z łagodnymi zaparciami wg skal BSFS i CAS.

W badaniu użyto zwalidowanego modelu mikrobiomu SHIME (ang. Simulator of Human Intestinal Microbial Ecosystem). SHIME składa się z dynamicznego modelu ludzkiego przewodu pokarmowego, połączonego z odpowiednim oprogramowaniem, złożonego z pięciu połączonych reaktorów, które reprezentują poszczególne części przewodu pokarmowego. W poszczególnych reaktorach znajdują się sole trawienne

i enzymy charakterystyczne dla ludzkiego przewodu pokarmowego, które mają odpowiednią temperaturę, pH i objętość. Czas ekspozycji badanych prób w poszczególnych reaktorach naśladuje motorykę przewodu pokarmowego. W badaniu oznaczano stężenia amoniaku (NH₄⁺), krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFAs), kwasu γ -aminomasłowego (GABA), cytokin oraz badano skład mikrobioty.

Po 14 dniach ekspozycji mikrobioty osób z zaburzeniem lękowym na badane probiotyki nastąpił **ponadpięciokrotny wzrost produkcji GABA**, który jest – jak wspomniano wcześniej – dominującym neuroprzekaznikiem hamującym w układzie nerwowym, o działaniu przeciwlękowym. Doszło do wzrostu całkowitej ilości krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFAs) oraz nastąpił **spadek produkcji amoniaku**. Po 14 dniach produkcja amoniaku przez mikrobiotę spadła ponaddwukrotnie, co jest szczególnie ważne, ponieważ jego podniesiony poziom predysponuje do rozwoju dysfunkcji motorycznych i poznawczych. Wzrosła ilość przeciwzapalnej interleukiny 10 (IL-10), a spadła ilość prozapalnego czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa).

Wyniki tego badania wskazują na szeroki potencjał szczepów *L. helveticus* Rosell® – 52 oraz *B. longum* Rosell® – 175, szczególnie w kierunku wsparcia pacjentów z zaburzeniami lękowymi i poznawczymi oraz poddanych silnemu, przewlekłemu stresowi.

Dodajmy, że dwutygodniowa ekspozycja na probiotyki spowodowała:

- **zwiększenie liczebności *Lactobacillus* i *Olsenella*** – bakterii, których obecność wiąże się ze zmniejszeniem stanu zapalnego w jelitach;
- **zmniejszenie liczebności *Escherichia* i *Shigella*** – patogenów skorelowanych z występowaniem objawów lękowych oraz źródła antygenów prozapalnych, takich jak LPS i peptydoglikany;
- **zmniejszenie liczebności gromady *Actinobacteria***, która – jak wykazano we wcześniejszych badaniach – u pacjentów z zaburzeniami lękowymi dodatnio koreluje z występowaniem u nich objawów depresyjnych.

Z kolei w badaniu Wallace i wsp. potwierdzono **działanie przeciwlękowe psychobiotyku** z dwoma

szczepami bakterii u pacjentów cierpiących na depresję. To bardzo ważne wyniki, ponieważ szacuje się, że około 70% zaburzeń depresyjnych związanych jest jednocześnie z wyższym poziomem lęku.

5. Poprawa jakości snu

W 2009 r. w badaniu Yamamura i wsp. udowodniono, że *L. helveticus* Rosell® – 52 ma korzystny wpływ na sen u osób starszych. W badaniu wzięło udział 29 zdrowych osób w wieku 60-81 lat, którym podawano napój mleczny sfermentowany tym szczepem. Po przerwie, podczas której nie podawano uczestnikom żadnego napoju, podano do picia napój z placebo. Jakość snu mierzono za pomocą aktygrafii i kwestionariusza snu. Stwierdzono, że napój probiotyczny **znacznie poprawił jakość snu, a także liczbę godzin czuwania**, podczas gdy placebo nie wywierało takiego wpływu.

6. Wspomaganie równowagi emocjonalnej

W opisanych wcześniej badaniach Messaoudiego wykazano również korzystny wpływ szczepów psychobiotycznych *L. helveticus* Rosell® – 52 oraz *B. longum* Rosell® – 175 na nastrój i emocje zdrowych osób, doświadczających w sposób okazjonalny stresu. Poprawiły się ich wyniki w skalach HADS (szpitalnej skali lęku i depresji) i HSCL-90 (skali służącej do oceny objawów psychiatrycznych). **Osoby te wykazywały również niższy poziom poczucia winy i większe predyspozycje do rozwiązywania problemów** niż grupa kontrolna przyjmująca placebo. Korzystny wpływ psychobiotyków tłumaczono przywróceniem równowagi mikrobiocie jelitowej, zmniejszeniem stanu zapalnego i poprawą komunikacji w ośrodkowym układzie nerwowym.

Po upływie roku naukowcy jeszcze raz przebadali część osób biorących udział w eksperymencie. Wtórna analiza wykazała, że po probiotykoterapii doszło u nich do **zmniejszenia lęku oraz lepszego radzenia sobie w sytuacjach stresowych**. Zostało to potwierdzone w skalach HADS, HSCL-90 i PSS (skali odczuwania stresu). U części badanych zauważono też zmniejszenie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. W konkluzji uznano, że psychobiotyki z dwoma szczepami bakterii można stosować profilaktycznie, poprawiając jednocześnie funkcjonowanie jelit i psychiki.

PROBIOTYK WZMACNIAJĄCY BARIERĘ JELITOWĄ

Z tego rozdziału dowiesz się:

- Jakie są następstwa zaburzenia integralności bariery jelitowej?
- W jaki sposób probiotyki mogą poprawiać integralność bariery jelitowej?
- Jakie są główne zalecenia do przyjmowania szczepów *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Levilactobacillus brevis* W63, *Lacticaseibacillus casei* W56, *Ligilactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19, *Lactococcus lactis* W58, zawartych w SANPROBI® Barrier?

W skład probiotyku wzmacniającego barierę jelitową wchodzi 9 szczepów bakteryjnych, które w badaniach wykazały wysoką przeżywalność w przewodzie pokarmowym. Są to:

- *Bifidobacterium bifidum* W23,
- *Bifidobacterium lactis* W51,
- *Bifidobacterium lactis* W52,
- *Lactobacillus acidophilus* W37,
- *Levilactobacillus brevis* W63 (wcześniej *Lactobacillus brevis* W63),
- *Lacticaseibacillus casei* W56 (wcześniej *Lactobacillus casei* W56),
- *Ligilactobacillus salivarius* W24 (wcześniej *Lactobacillus salivarius* W24),
- *Lactococcus lactis* W19,
- *Lactococcus lactis* W58.

Powyższe szczepy dobrano pod kątem ich oddziaływania na **integralność bariery jelitowej**. Terminem tym określa się strukturę zbudowaną z kilku elementów: nabłonka jelitowego, ochronnej warstwy śluzu, a także ze znajdujących się pod nabłonkiem komórek układu krwionośnego, chłonnego, immunologicznego i nerwowego. Istotnym elementem bariery jelitowej są złącza ściste (ang. tight junction), dzięki którym komórki nabłonka ciasno do siebie przylegają. To one decydują o selektywności transportu substancji trafiających z przewodu pokarmowego do krwiobiegu i to dzięki nim większe antygeny oraz metabolity bakteryjne nie przekraczają bariery jelita. Dla zachowania prawidłowej funkcji bariery jelitowej szczególnie ważne są mikroorganizmy, bo to one decydują w znacznej mierze o stanie śluzu czy nabłonka. Bakterie jelitowe wpływają również na prawidłowe działanie tkanki limfatycznej układu pokarmowego, czyli GALT (ang. gut-associated lymphoid tissue).

Skuteczność uwarunkowana wysoką przeżywalnością

Wysoka przeżywalność szczepów probiotycznych zawartych w produkcie wzmacniającym barierę jelitową jest kluczowa dla ich efektywności w przewodzie pokarmowym. W testach *in vitro*, symulujących warunki przewodu pokarmowego, z zastosowaniem zmiennego pH oraz z dodatkiem enzymów trawiennych – najpierw pepsyny, a następnie żółci – wykazano, że liczba komórek bakterii probiotycznych obniżyła się o mniej niż jedną jednostkę logarytmiczną. Wyniki te świadczą o dobrej przeżywalności tych szczepów w warunkach przewodu pokarmowego, co jest istotne dla ich skuteczności.

Mechanizmy działania

Bakterie zawarte w probiotyku wzmacniającym barierę jelitową działają synergicznie, jednak poprzez różne mechanizmy:

- wyciszenie odpowiedzi immunologicznej, wywołanej przez mastocyty (komórki tuczne),
- zwiększone wydzielanie przeciwzapalnej interleukiny 10 (IL-10),
- zwiększone wytwarzanie SCFAs,
- zmniejszenie obciążenia lipopolisacharydem (LPS), który jest silnie prozapalną endotoksyną, znajdującą się na powierzchni bytujących w jelitach bakterii Gram-ujemnych i cyjanobakterii.

Ich właściwości prozdrowotne zostały przebadane w wielu badaniach klinicznych. Pozwoliło to na wskazanie korzyści związanych ze stosowaniem całej formuły.

Główne rekomendacje

1. Wzmacnianie bariery jelitowej i zapobieganie przedostawaniu się antygenów bakteryjnych oraz toksyn do organizmu
2. Ochrona jelit podczas stosowania leków
3. Poprawa tolerancji metforminy i niwelowanie objawów żołądkowo-jelitowych wywołanych przez przyjmowanie leku
4. Wsparcie w walce z nadwagą i otyłością
5. Poprawa profilu kardiometabolicznego
6. Obniżenie stężenia glukozy, insuliny oraz wartości wskaźnika insulinooporności HOMA-IR
7. Korzystny wpływ na równowagę emocjonalną (spadek poziomu agresji, ruminacji, zachowań impulsywnych i ryzykownych)
8. Poprawa funkcji poznawczych
9. Wspomagająco w migrenowych bólach głowy



MECHANIZMY:

- ✓ poprawa integralności bariery jelitowej
- ✓ hamowanie aktywacji mastocytów
- ✓ zmniejszenie obciążenia LPS
- ✓ zmniejszanie stanu zapalnego

1. Wzmacnianie bariery jelitowej i zapobieganie przedostawaniu się antygenów bakteryjnych oraz toksyn do organizmu

Bariera jelitowa traci swą integralność w stanach dysbiozy. Doprowadzają do niej m.in. błędy dietetyczne, zakażenia bakteryjne, wirusowe czy grzybicze, długotrwały stres, stosowanie leków, w tym antybiotyków, toksyny środowiskowe i endogenne oraz alkohol. W konsekwencji dochodzi do osłabienia syntezy białek wchodzących w skład złączy ścisłych – zonuliny i okcludyny, a także innych elementów połączeń międzykomórkowych. Sprawia to, że do krwiobiegu przedostają się szkodliwe substancje i patogeny. Konsekwencją tej sytuacji, określanej endotoksemią, jest **przewlekły, subkliniczny stan zapalny** w organizmie.

Uszkodzenie bariery jelitowej zauważa się w przypadku chorób pochodzenia jelitowego (zespół jelita nadwrażliwego, choroba Leśniowskiego-Crohna, celiakia, wrzodziejące zapalenie jelita grubego), a także pozajelitowego. W coraz większej liczbie publikacji donosi się o zaburzeniach związanych z mikrobiotą, np. w przypadku alergii, chorób sercowo-naczyniowych oraz chorób wątroby (w tym MAFLD, stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z zaburzeniami metabolicznymi). Badania potwierdzają, że bariera jelitowa u chorych jest znacznie bardziej dysfunkcyjna niż u osób zdrowych. Stan zapalny, będący konsekwencją zaburzenia integralności bariery jelitowej, przekłada się również na zmiany w obrębie tkanki tłuszczowej, rozwój insulinooporności, a także na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego. Poprawa funkcji bariery jelitowej może więc stanowić wsparcie dla terapii wielu różnych schorzeń, a także wpływać na samopoczucie psychiczne pacjentów i ich funkcje poznawcze.

Badania przeprowadzone w hodowli komórkowej (*in vitro*) wykazały wzmocnienie funkcji bariery jelitowej zarówno w trakcie narażenia na działanie czynnika bakteryjnego, jak i w stanach zapalnych.

Dziewięć szczepów probiotycznych, zaproponowanych w tym rozdziale, antagonizuje kluczowe patogeny, negatywnie wpływające na funkcje bariery jelitowej. Do tych bakterii chorobotwórczych należą m.in. *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas*, *Clostridioides*, *Staphylococcus* i *Klebsiella*.

2. Ochrona jelit podczas stosowania leków

Sporo osób nie zdaje sobie sprawy z działań niepożądanych, jakie niesie ze sobą długotrwałe zażywanie niektórych leków. O ile nikt nie ma wątpliwości co do konieczności ochrony jelit przy antybiotykoterapii, o tyle przyjmowanie ibuprofenu, ketoprofenu, naproksenu czy innych leków przeciwbólowych wielu pacjentom wydaje się bezpieczne. Tym bardziej że są to leki dostępne bez recepty. Tymczasem udowodniono, że długotrwałe przyjmowane **niesteroidowe leki przeciwzapalne** (NLPZ) uszkadzają przewód pokarmowy. To niekorzystne działanie dotyczy nie tylko żołądka, NLPZ mogą wywoływać również nadżerki oraz owrzodzenia w jelicie cienkim.

Jak opisano w pracy Wang i wsp., przewlekłe stosowanie NLPZ może zmieniać skład mikrobioty. Następuje wówczas wzrost ilości bakterii Gram-ujemnych i spadek ilości bakterii Gram-dodatnich. Jednocześnie NLPZ upośledzają funkcjonowanie bariery jelitowej, hamując enzym cyklooksygenazę i uszkadzając mitochondria. To sprawia, że bakterie Gram-ujemne, będące źródłem LPS, przemieszczają się do błony śluzowej, a wówczas LPS, łącząc się z receptorem TLR-4, indukują nadmierną produkcję tlenu azotu i cytokin prozapalnych.

Z tego względu, w przypadku stosowania leków z grupy NLPZ, korzystne będzie ograniczenie ekspozycji

cji bariery jelitowej na LPS. Trzy szczepy probiotyczne: *L. lactis* W19, *B. bifidum* W23 oraz *L. acidophilus* W37 produkują enzym – alkaliczną fosfatazę, która jest w stanie aktywnie rozkładać LPS.

Aby złagodzić działania niepożądane NLPZ, łączy się je z lekami hamującymi wytwarzanie kwasu solnego w żołądku. **Inhibitory pompy protonowej (IPP)** to często niezbędne leki, stosowane również w dyspepsji czynnościowej, wrzodach żołądka czy chorobie refluksowej przełyku (GERD). Trzeba mieć jednak na uwadze, że i one mogą działać niekorzystnie na mikrobiotę jelitową. Doprowadza do tego obniżenie poziomu kwasu solnego w żołądku. Kwas solny nie tylko pomaga trawić pokarm, ale jest też naturalnym regulatorem rozrostu bakterii, również potencjalnie chorobotwórczych. U osób przyjmujących przewlekłe IPP można zauważyć objawy podobne jak przy zespole jelita nadwrażliwego – ból brzucha, wzdęcia czy problemy z wypróżnianiem. Zwiększa się też ryzyko rozwoju SIBO oraz zakażeń przewodu pokarmowego, w tym infekcji *Clostridioides difficile*. Badania wykazały również, że już dwutygodniowe podawanie IPP niekorzystnie wpływa na funkcje bariery jelitowej.

Badanie autorstwa Horvath i wsp. rzuca światło na potencjalną skuteczność probiotyku w zapobieganiu zmianom w barierze jelitowej. Badacze sięgnęli po mieszanekę zawierającą aż 7 z 9 szczepów probiotycznych wymienionych na początku tego rozdziału. Co istotne, badacze zastosowali te szczepy w niższych dawkach niż te dostępne na rynku. Probiotyki podawano pacjentom, którzy przewlekłe (średnio przez 63 miesiące) stosowali IPP. Po 12 tygodniach suplementacji u 17% pacjentów udało się przywrócić prawidłowy poziom kalprotektyny (wskaźnika „szczelności” bariery jelitowej). Badacze podkreślili w dyskusji, że zastosowana dawka mogła być zbyt mała, a czas interwencji zbyt krótki, biorąc pod uwagę długi okres wcześniejszego stosowania IPP.

Na stan mikrobioty jelitowej wpływają także **doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza i kortykosteroidy** wykorzystywane w leczeniu chorób autoimmunologicznych. Ostatnie badania donoszą o negatywnych skutkach zażywania leków psychotropowych, w tym wielu **leków przeciwdepresyjnych**, dla bakterii komensalnych. Pacjenci niekiedy przerywają terapię, nie ze względu na brak poprawy,

ale właśnie na pojawiające się zaburzenia metaboliczne czy szybkie przybieranie na wadze. U podłoża zespołu metabolicznego leży uogólniony stan zapalny. Jest on wynikiem endotoksemii związanej z antygenami pochodzenia bakteryjnego. Aby zapobiec ich przedostawaniu się do krwi, wskazane jest wzmocnienie bariery jelitowej.

3. Poprawa tolerancji metforminy i niwelowanie objawów żołądkowo-jelitowych wywołanych przez przyjmowanie leku

Pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący metforminę, często skarżą się na dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Metformina jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy typu 2. Niestety około 2–13% pacjentów nie toleruje dobrze leku, zgłaszając przede wszystkim działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Objawy związane z nietolerancją metforminy są zależne od dawki i obejmują głównie biegunkę, ból brzucha, nudności i wzdęcia.

Badania z ostatnich lat wskazują na to, że niepożądane efekty stosowania metforminy mogą być związane ze zmianami w mikrobiocie jelitowej. W badaniu Nabrdalik i wsp. wykazano, że probiotyk wzmacniający barierę jelitową **zmniejsza częstość występowania działań niepożądanych** ze strony przewodu pokarmowego u pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących metforminę. Suplementacja probiotykami istotnie zredukowała częstość występowania, ilość i nasilenie nudności, częstość i nasilenie wzdęć oraz bólu brzucha, a także spowodowała znaczną poprawę tolerancji leku.

4. Wsparcie w walce z nadwagą i otyłością

Nieprawidłowa, bogata w tłuszcze i węglowodany, a uboga w błonnik, dieta jest nie tylko źródłem nadprogramowych kalorii. Taka dieta sprzyja rozszczelnieniu bariery jelitowej, co powoduje endotoksemię. Przedostawanie się antygenów i alergenów do organizmu sprawia, że wydzielane są cytokiny prozapalne, które wraz z krwią docierają do różnych narządów, w tym również do tkanki tłuszczowej. Tego typu stan zapalny, mimo że nie jest bardzo nasilony, to sprzyja gromadze-

niu się tkanki tłuszczowej i rozwojowi zespołu metabolicznego. Dodatkowo wykazano, że jedna z endotoksyn dostająca się do krwi (LPS) powoduje zmniejszenie ekspresji receptorów smaku słodkiego na języku, co może prowadzić do zwiększonego spożycia żywności z dużą zawartością cukru. Badania wykazały także, że wywołany przez podawanie LPS stan zapalny, nawet na poziomach subklinicznych, może sprzyjać podejmowaniu decyzji charakteryzujących się impulsywnością i niezdolnością do odraczania gratyfikacji, co może utrudniać realizację zasad zdrowego żywienia.

Probiotyk wzmacniający barierę jelitową może stanowić wsparcie dla osób z problemem nadwagi lub otyłości. W badaniu Szulińskiej i wsp. kobiety po menopauzie, które cierpiały na otyłość, po 3 miesiącach stosowania probiotyku miały mniejszy **obwód pasa oraz ilość tkanki tłuszczowej podskórnej**. W badaniu tym wykazano również znaczący spadek poziomu LPS.

5. Poprawa profilu kardiometabolicznego

Przeprowadzone badania rzuciły również światło na **wpływ wymienionych w tym rozdziale dziewięciu szczepów** na poprawę parametrów kardiometabolicznych.

Według statystyk otyłe pacjentki po menopauzie stanowią grupę szczególnie obciążoną ryzykiem chorób serca oraz naczyń krwionośnych. Ryzyko to wiąże się z obniżeniem stężenia estrogenów, które nie tylko odpowiadały wcześniej za regulację cyklu miesięczkowego, ale także rozszerzały i uelastyczniały naczynia krwionośne, trzymały w ryzach tzw. zły cholesterol (LDL) i – poprzez stymulację uwalniania tlenu azotu w ścianach naczyń krwionośnych – zapobiegały powstawaniu skrzepów.

Dlaczego naukowcy postanowili przebadać skuteczność probiotyków w odniesieniu do problemów związanych z ryzykiem sercowo-naczyniowym? Wzięli oni pod uwagę znaną sekwencję patofizjologiczną, łączącą jelita i śródbłonek naczyń. Sekwencja ta przypomina przewracające się klocki domino, przy czym pierwszym klockiem jest dysbioza. To ona przyczynia się do utraty integralności bariery jelitowej, torując tym samym drogę do krwioobiegu antygenom bakteryjnym i wywołując stan zapalny. To z kolei skutkuje uszkodzeniem

śródbłonna naczyń. Dysfunkcja śródbłonna prowadzi do kolejnej reakcji zapalnej, w wyniku której tworzy się blaszka miażdżycowa oraz następuje przebudowa ścian naczyń tętniczych. Przebudowa naczyń wiąże się zaś ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego i sztywnością tętnic. Podjęcie próby zahamowania tego procesu poprzez podawanie probiotyków wzmacniających barierę jelitową jest więc jak najbardziej zrozumiałe.

Czy probiotyki podawane kobietom po menopauzie mogą zapobiegać chorobom serca i przeciwdziałać miażdżycy? Takie wnioski wyciągnięto na podstawie badań przeprowadzonych **w 2018 r.** przez **Szulińską i wsp.** Dziewięć szczepów zawartych w SANPROBI® Barrier podawano 81 kobietom w wieku 45-70 lat, których dotyczył problem otyłości.

Naukowcy przedstawili wyniki dwóch badań przeprowadzonych na tej samej grupie kobiet. Jedno dotyczyło korzystnego **wpływu probiotyku wieloszczepowego na profil kardiometaboliczny i wzmocnienie integralności bariery jelitowej**. Drugie badanie przyniosło wiedzę na temat wpływu **probiotykoterapii na zmniejszenie sztywności tętnic i poprawę funkcji naczyń**.

Badania wykazały, że po 12-tygodniowej probiotykoterapii zmniejszyły się takie wskaźniki, jak:

- **wartość skurczowego ciśnienia tętniczego** oraz markery sztywności tętnic;
- **stężenie cytokin prozapalnych** – interleukiny 6 (IL-6) oraz czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α , ang. Tumor Necrosis Factor alfa);
- **stężenie markerów dysfunkcji śródbłonna** – czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, ang. vascular endothelial growth factor) oraz trombomoduliny.

W obu badaniach zmiany były zależne od dawki probiotyku: więcej korzyści zdrowotnych obserwowano w grupie przyjmującej większą dawkę (1×10^{10} CFU) w porównaniu z małą ($2,5 \times 10^9$ CFU). Co więcej, trzymiesięczne podawanie pacjentkom probiotyku spowodowało **spadek poziomu cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL** oraz zawartości kwasu moczowego w surowicy krwi. Cholesterol jest znanym czynnikiem rozwoju miażdżycy, a jego wysokie mia-

no sprzyja rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych, udaru i zawału serca.

Z kolei podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi sprzyja nie tylko występowaniu dny moczowej, ale jest czynnikiem ryzyka miażdżycy naczyń, chorób naczyniowych mózgu oraz schorzeń układu krążenia i nefropatii. Zmniejszenie zawartości tego związku w organizmie zapobiega występowaniu tych schorzeń.

Kolejnym parametrem kardiometabolicznym, którego spadek wykazano po podawaniu probiotyku, jest **poziom homocysteiny**. Homocysteina jest aminokwasem, którego zbyt wysokie stężenie we krwi sprzyja zmianom miażdżycowym. Do przemian, które są konieczne do obniżenia poziomu homocysteiny we krwi, niezbędne są witaminy B6, B12 i kwas foliowy. Znaczna część tych witamin produkowana jest przez mikrobiotę. W badaniu przeprowadzonym przez Majewską i wsp. 12-tygodniowe podawanie probiotyku zawierającego 9 szczepów bakterii znacząco **obniżyło poziom homocysteiny** u uczestników. Dodatkowo, miało to pozytywny wpływ na poziom cholesterolu i lipidów we krwi, zmniejszyło objawy stanu zapalnego oraz **zredukowało stres oksydacyjny** w organizmie. Autorzy publikacji postawili hipotezę, że obniżenie poziomu homocysteiny mogło wynikać ze zwiększonej produkcji witaminy B12, B6 i kwasu foliowego przez mikrobiotę pod wpływem zastosowanej probiotykoterapii.

Wszystkie te dowody prowadzą do wniosku, że probiotyk wspomagający barierę jelitową może skutecznie zapobiegać zaburzeniom metabolicznym oraz chorobom sercowo-naczyniowym. Ponadto, dobra tolerancja tego produktu sprawia, że jest to terapia bezpieczna.

6. Obniżenie stężenia glukozy, insuliny oraz wartości wskaźnika insulinooporności HOMA-IR

Ogólnoustrojowy stan zapalny, który jest konsekwencją dysbiozy, wywołuje z czasem utratę wrażliwości komórek na działanie insuliny, czyli insulinooporność. To wywołuje wzrost poziomu glukozy we krwi. W efekcie organizm wytwarza coraz więcej insuliny, a to napędza apetyt i powoduje tycie oraz wiele niebezpiecznych dla zdrowia powikłań. Krótko mówiąc,

otwiera drogę dla niekorzystnych zmian prowadzących do zespołu metabolicznego.

Badania Szulińskiej i wsp. wykazały, że probiotyk wspierający barierę jelitową wpływa również korzystnie na stężenie glukozy, insuliny oraz tzw. indeks insulinooporności (HOMA-IR). Mając to w pamięci, przyjmijmy się kolejnemu badaniu, przeprowadzonemu z udziałem pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2, a niewymagających leczenia farmakologicznego. Badanie przeprowadził Sabico i wsp. w 2017 r. Tak jak w badaniu Szulińskiej, również i tu jednym ze sprawdzanych parametrów był poziom lipopolisacharydu (LPS), gdyż może on odgrywać znaczącą rolę przy powstawaniu cukrzycy typu 2. Przyspiesza apoptozę komórek β trzustki i tym samym zapoczątkowuje insulinooporność i hiperglikemię.

Pacjentów zbadano przed suplementacją, a także po 3 i 6 miesiącach od jej wprowadzenia, a następnie porównano wyniki z grupą przyjmującą placebo. **Poziom LPS spadł po 6 miesiącach suplementacji aż o 70%.** Bardzo ważnym efektem było istotne statystycznie **obniżenie wartości wskaźnika insulinooporności HOMA-IR i to aż o 64%.** Odnotowano też **redukcję stężenia glukozy i insuliny na czczo** (o 38%).

Ważną zmianą, którą zaobserwowano po 12 tygodniach w grupie przyjmującej probiotyk, było **zmniejszenie stłuszczenia brzuszego** (wyrażanego za pomocą WHR, ang. waist-to-hip ratio, czyli stosunek obwodu pasa do obwodu bioder). Przypomnijmy, że brzuszna tkanka tłuszczowa ma większe przełożenie na insulinooporność niż tkanka tłuszczowa obwodowa.

7. Korzystny wpływ na równowagę emocjonalną (spadek poziomu agresji, rumiacji, zachowań impulsywnych i ryzykownych)

Zgodnie z hipotezą zapalną w psychiatrii, przewlekły stan zapalny umiarkowanego stopnia może aktywować rozwój zaburzeń psychicznych. W przebiegu depresji, podobnie jak w „leaky gut syndrome” (zespołe nieszczelnego jelita), obserwuje się zwiększone stężenie cytokin prozapalnych w organizmie.

W badaniu Steenbergen i wsp. wykazano wpływ 4-tygodniowego podawania probiotyków wzmacnia-

jących barierę jelitową na zmniejszenie nasilenia negatywnych emocji. Zastosowano skalę LEIDS (ang. The Leiden Index of Depression Sensitivity), która służy do oceny dysfunkcyjnych wzorców myślenia u osób podatnych na depresję, takich jak poczucie bez nadziei, agresja, potrzeba kontroli, ruminacje (obsesyjne myśli i rozpamiętywanie). W grupie probiotycznej stwierdzono znaczny **spadek dysfunkcyjnych wzorców myślenia** w skali LEIDS. Największy wpływ podawania probiotyku zaobserwowano w obszarze **zmniejszenia agresji i ruminacji**.

Z kolei opublikowane w 2022 r. badanie Dantas i wsp. wykazało, że 4-tygodniowe przyjmowanie tego samego probiotyku poprawiło reakcje emocjonalne pacjentów, związane z podejmowaniem decyzji – badane osoby zaczęły wykazywać **mniej zachowań ryzykownych**, a ich wybory były bardziej zorientowane na przyszłość.

Efekty te mogą wiązać się ze zmniejszaniem poziomu LPS w surowicy krwi i obniżeniem stanu zapalnego, który negatywnie wpływa na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego.

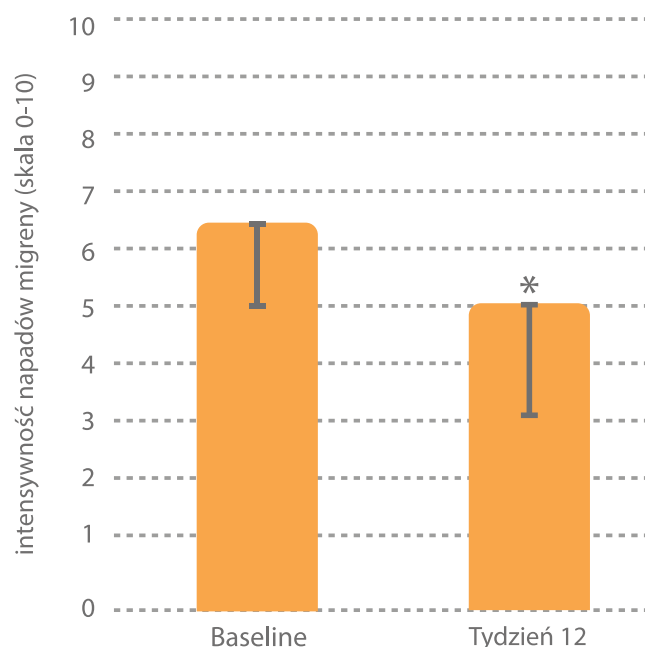
Probiotyk może chronić mikrobiotę przed szkodliwym działaniem spalin

Badania naukowe wskazują na to, że niekorzystny wpływ na mikrobiotę oraz barierę jelitową ma także wdychanie spalin. Zaobserwowano zarówno zmiany w składzie mikrobioty, jak i wzrost miana cytokin prozapalnych oraz obciążenia LPS. Zespół badawczy, kierowany przez prof. Amie Lund z University of North Texas, w dwóch badaniach wykazał, że podawanie 9 szczepów probiotycznych (znajdujących się w opisywanej w tym rozdziale formule wspierającej barierę jelitową) ograniczało niekorzystne zmiany w mikrobiocie jelit i płuc oraz obniżało poziom cytokin prozapalnych.

8. Poprawa funkcji poznawczych

Ponieważ badacze z zespołu Papalini wiedzieli, że ostry stres zwiększa przepuszczalność jelit dla LPS i negatywnie wpływa na wydajność pamięci, chcieli sprawdzić, czy podawanie probiotyku wzmacniającego barierę jelitową może zadziałać ochronnie.

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu wzięło udział 58 zdrowych osób, które zbadano przed podaniem probiotyku i po suplementacji. Badanie trwało 28 dni i w jego trakcie podawano 9 szczepów lub placebo. W badaniu zastosowano rezonans magnetyczny i szereg testów badających funkcje poznawcze. Suplementacja probiotykami pozytywnie wpłynęła na **wydajność pamięci roboczej w trudnych sytuacjach** (czyli wywołanych ostrym stresem), co wiązało się ze zmianami neuronalnymi w czołowych rejonach mózgu. Jak podsumowali badacze, „nasze wyniki wskazują na neurokognitywne działanie probiotyku, buforujące szkodliwy wpływ stresu na funkcje poznawcze”.



* Po 12 tygodniach podawania bakterii probiotycznych obserwowano znaczne zmniejszenie natężenia bólu głowy ($p < 0,5$).

Wykres 1. Wpływ podawania omawianych 9 szczepów probiotycznych na natężenie bólu głowy w przebiegu 3 miesięcy. Źródło: de Roos i wsp. 2015

9. Wspomagająco w migrenowych bólach głowy

Migrena to nawracające bóle głowy, tak intensywne, że pociągają często za sobą inne objawy: światłowstręt, nadwrażliwość na bodźce, nudności oraz wymioty. Dla pacjentów epizod migrenowy oznacza nierzadko wykluczenie z życia codziennego. Uznaje się, że jedną z przyczyn dolegliwości bólowych są zaburzenia funkcji bariery jelitowej, które prowadzą do niewydolnej komunikacji biochemicznej w obrębie bariery krew-mózg. De Roos i wsp. w 2015 r. opublikowali badanie, w którym wykazali, że **szczepki zawarte w SANPROBI® Barrier mogą ograniczyć liczbę i natężenie migrenowych bólów głowy**. Pacjenci z rozpoznaną migreną stosowali probiotyki przez 12 tygodni. Po tym czasie okazało się, że w trakcie napadów zmniejszyli dawkę i liczbę przyjmowanych leków przeciwbólowych aż o 30%. Ataki zdarzały się również rzadziej, co znacznie poprawiło jakość ich życia.

Jeszcze lepsze efekty uzyskali von Straube i wsp. w 2018 r. Przez półtora roku zaangażowali do badania 1020 pacjentów, u których zdiagnozowano migrenę. Każdy z nich przez 8 tygodni otrzymywał probiotyk wieloszczepowy w dawce 2×3 g ($7,5 \times 10^9$ CFU). Przed podaniem probiotyku i po skończonej suplementacji pacjenci wypełniali kwestionariusz, w którym w 6-stopniowej skali (gdzie 0 to brak objawów, a 6 to ich duża intensywność) określali częstość i intensywność bólu głowy oraz nasilenie innych objawów: nudności, wymiotów, niestrawności czy nadwrażliwości na bodźce zewnętrzne. Wyniki obserwacji były więcej niż optymistyczne. Przyjmowanie probiotyku zmniejszyło intensywność bólu głowy (w 6-stopniowej skali zmniejszenie liczby punktów z 5,1 do 2,1), średnia liczba dni migreny spadła o 33%, a wszystkie objawy związane z migreną zredukowały się aż o 70%. Gdy więc przed rozpoczęciem badania 89,7% chorych musiało regularnie przyjmować leki, to po probiotykoterapii przy lekach została jedynie połowa z nich. **Aż 80% badanych było zadowolonych z produktu**. Warto dodać, że w tym badaniu dawka probiotyku była niemal dwukrotnie wyższa niż u de Roosa, co prawdopodobnie przyczyniło się do poprawy efektów działania.

SYNBIOTYK O POTENCJALE METABOLICZNYM

Z tego rozdziału dowiesz się m.in.:

- Czym jest synbiotyki i na co zwrócić uwagę przy jego wyborze?
- W jaki sposób prebiotyki i probiotyki mogą wpływać na metabolizm?
- Jakie są główne zalecenia do przyjmowania szczepów *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Lactocaseibacillus paracasei* W20, *Lactiplantibacillus plantarum* W21, *Ligilactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 oraz fruktooligosacharydów (FOS) i inuliny, zawartych w SANPROBI® Super Formula?

Synbiotyki stanowią połączenie probiotyków z prebiotykami. Ze wszystkich synbiotyków na rynku warto wskazać na taki, którego działanie nastawione jest na poprawę parametrów metabolicznych i hormonalnych, poprawę perystaltyki oraz regenerację mikrobioty. Taka formuła ma 7 szczepów probiotycznych:

- *Bifidobacterium lactis* W51,
- *Bifidobacterium lactis* W52,
- *Lactobacillus acidophilus* W22,
- *Lactocaseibacillus paracasei* W20 (wcześniej *Lactobacillus paracasei* W20),
- *Lactiplantibacillus plantarum* W21 (wcześniej *Lactobacillus plantarum* W21),
- *Ligilactobacillus salivarius* W24 (wcześniej *Lactobacillus salivarius* W24),
- *Lactococcus lactis* W19,

i dwie substancje wspomagające ich rozwój:

- fruktooligosacharydy (FOS),
- inulinę.

Mechanizmy działania

Umieszczenie w jednym produkcie zarówno *Bifidobacterii*, jak i pałeczek kwasu mlekowego promuje bioróżnorodność mikrobiologiczną w jelitach. W badaniach wykazano korzystny wpływ na liczebność i różnorodność ochronnych bakterii jelitowych. Zrównoważona mikrobiota wspiera funkcjonowanie bariery jelitowej oraz stymuluje syntezę mucyny i tym samym zapewnia ochronę przed przedostawaniem się antygenów, takich jak LPS, i toksyn z przewodu pokarmowego do organizmu. Prebiotyki stanowią zaś m.in. źródło energii dla bakterii jelitowych i komórek nabłonka jelit.

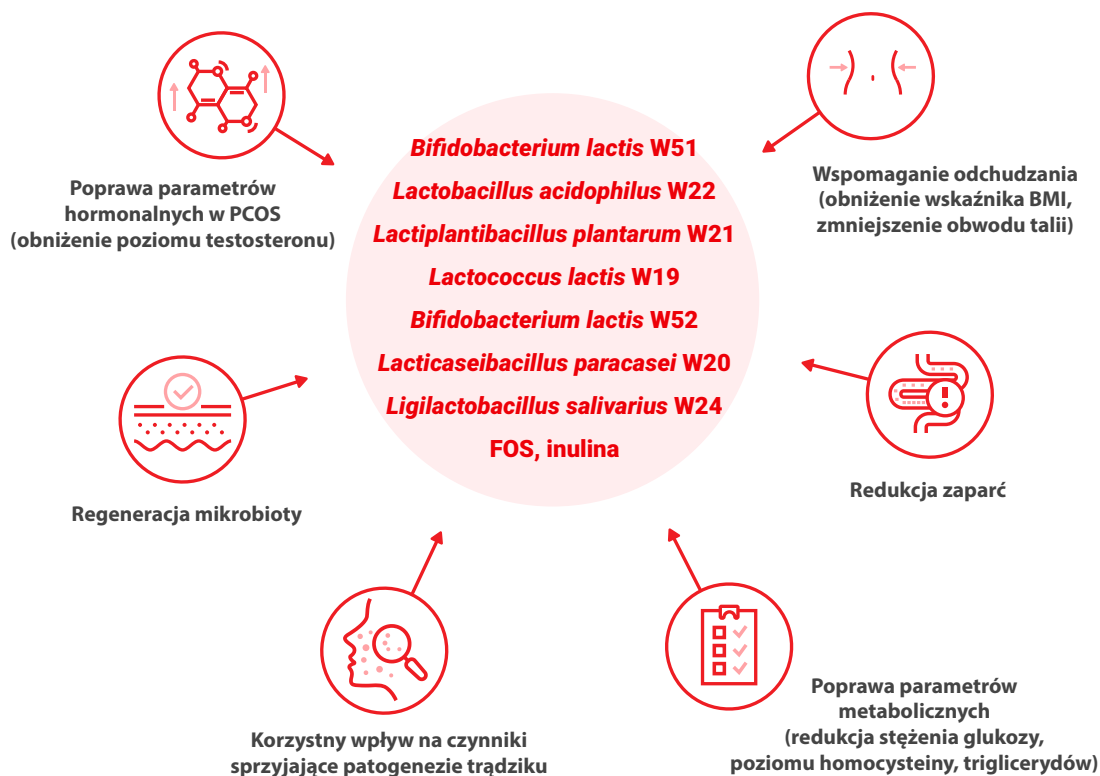
Taki skład sprzyja również zwiększonej produkcji SCFAs przez mikrobiotę, co poprawia perystaltykę przewodu pokarmowego.

Dodatkowo, dla badanego synbiotyku w testach *in vivo* wykazano silne hamowanie wzrostu *Candida albicans*. Część szczepów probiotycznych zawartych

w preparacie produkuje specyficzne bakteriocyny, ograniczające wzrost patogenów.

Główne rekomendacje

1. Wsparcie terapii zespołu policystycznych jajników (PCOS)
 - a) Wspomaganie odchudzania (obniżenie wskaźnika BMI, zmniejszenie obwodu talii)
 - b) Poprawa parametrów hormonalnych w PCOS (obniżenie poziomu testosteronu)
 - c) Poprawa parametrów metabolicznych (redukcja stężenia glukozy, poziomu homocysteiny, triglicerydów)
 - d) Korzystny wpływ na czynniki sprzyjające patogenezie trądziku
2. Redukcja zaparć
3. Regeneracja mikrobioty



MECHANIZMY:

- ✓ poprawa integralności bariery jelitowej
- ✓ obniżanie endotoksemii (LPS)
- ✓ stymulacja syntezy mucyny
- ✓ produkcja SCFA, poprawa perystaltyki
- ✓ korzystny wpływ na liczebność i różnorodność ochronnych bakterii jelitowych
- ✓ produkcja bakteriocyn, hamowanie wzrostu *Candida albicans*

1. Wsparcie terapii zespołu policystycznych jajników (PCOS)

PCOS jest najczęściej występującym zaburzeniem metabolicznym i endokrynologicznym wśród kobiet w wieku rozrodczym. Cierpi na nie co piąta kobieta. Dla tego schorzenia charakterystyczny jest hiperandrogenizm (podniesiony poziom testosteronu), któremu często towarzyszą zaburzenia morfologii i funkcji jajników oraz zaburzenia miesiączkowania. W związku z hiperandrogenizmem u wielu kobiet mających PCOS występuje hirsutyzm, dla którego charakterystyczne są m.in. nadmierne owłosienie i trądzik. Wiele pacjentek z PCOS ma problemy metaboliczne – nadwagę lub otyłość, podwyższony poziom cholesterolu i triglicerydów oraz insulinooporność.

Mikrobiota jelitowa kobiet z PCOS wykazuje podobieństwa do mikrobioty kobiet otyłych, które nie mają PCOS. To sugeruje, że skład mikrobioty może być wspólnym czynnikiem łączącym otyłość z PCOS. Mamy też do czynienia ze zmniejszeniem bioróżnorodności oraz liczebności rodzajów *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, a także wzrostem liczby bakterii sprzyjających stanom zapalnym, takich jak *Escherichia* i *Shigella*. Badania wykazały, że w mikrobiocie kobiet z PCOS więcej jest bakterii będących źródłem LPS i to niezależnie od tego, czy są szczupłe czy otyłe.

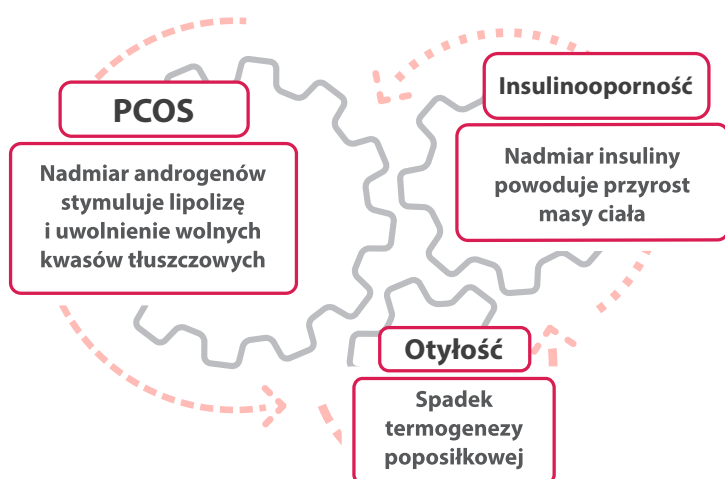
Badania Han i wsp. wskazują, że zaburzenia mikrobioty jelitowej są w stanie znacząco wpłynąć na funkcję jajników, a także zmiany hormonalne i metaboliczne związane z PCOS. Rozszczelnienie bariery jelitowej i wzrost stężenia LPS oraz stan zapalny z podniesionym mianem prozapalnych cytokin, takich jak TNF-alfa

i IL-6, promują insulinooporność, rozwój otyłości i nieprawidłowy rozwój pęcherzyków w jajnikach.

Z tego względu stosowanie probiotyków/synbiotyków może stanowić istotne wsparcie terapii PCOS. W 2022 r. Tabrizi i wsp. opublikowali metaanalizę, z której wynika, że probiotyki stosowane w PCOS korzystnie wpływają na redukcję wagi, BMI, obniżają insulinooporność, poziom cholesterolu i triglicerydów oraz stężenie testosteronu.

W badaniu przeprowadzonym przez Chudziłą-Strugałę i wsp. wykazano korzystne działanie synbiotyku zawierającego 7 szczepów probiotycznych i 2

Metaboliczny trójkąt bermudzki



Rycina 5. Trójkąt bermudzki: otyłość, insulinooporność i PCOS. Źródło: Probiotykoterapia w PCOS. Wywiad z dr n. med. Izabelą Chudziłą-Strugałą, Fundacja Insulinooporność

prebiotyki u otyłych pacjentek z PCOS. Synbiotyki zastosowano jako jedną z trzech zmian, oprócz modyfikacji dietetycznej i zwiększenia aktywności fizycznej. Pacjentkom z nadwagą i PCOS przez 12 tygodni podawano albo placebo, albo synbiotyki. Obie badane grupy dostały identyczne zalecenia dietetyczne i schemat ćwiczeń. Plan dietetyczny obejmował ograniczenie spożycia kalorii do 1400-1800 kcal dziennie i wykluczenie alkoholu. Schemat ćwiczeń obejmował codzienne spacerowanie, trwające od 30 do 40 minut.

Trzymiesięczne zmiany w stylu życia okazały się wystarczające, by w grupie placebo poprawić część parametrów metabolicznych, endokrynnych i endotoksycznych. Stwierdzono jednak, że wprowadzenie

suplementacji synbiotykiem spotęgowało ten efekt. Najważniejsze z punktu widzenia terapii PCOS było **znaczące zmniejszenie wykładników hiperandrogenizmu** pod wpływem stosowania synbiotyku. Dowody te sugerują, że suplementacja synbiotykiem o potencjale metabolicznym może być terapią wspomagającą leczenie PCOS, szczególnie u tych pacjentek, które mają nadwagę lub otyłość.

a) Wspomaganie odchudzania (obniżenie wskaźnika BMI, zmniejszenie obwodu talii)

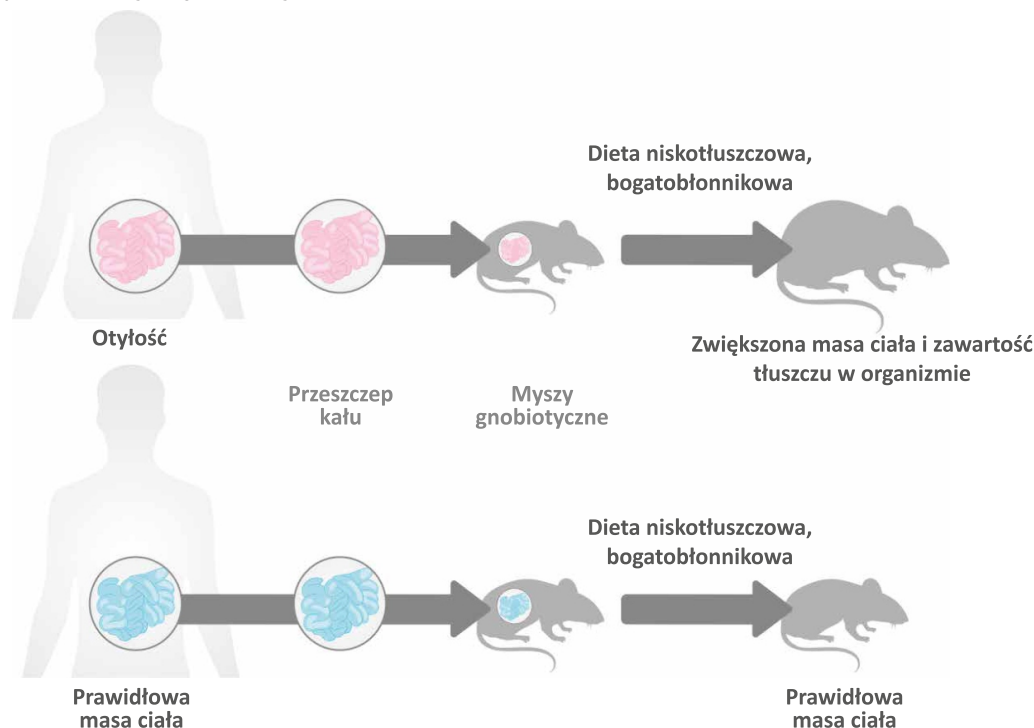
Do głównych przyczyn otyłości należy niewątpliwie nieodpowiednia dieta (nadmierna ilość jedzenia, wysokoprzetworzona żywność) i brak ruchu. Wśród czynników etiologicznych, o których należy wspomnieć, są także problemy endokrynologiczne, metaboliczne i psychologiczne (w tym depresja i zaburzenia łaknienia), oraz predyspozycje genetyczne. Coraz częściej zwraca się również uwagę na to, że dysbioza i zaburzona integralność bariery jelitowej mogą odgrywać w tym procesie ważną rolę.

Badania dowodzą, że mikrobiota jelitowa u osób otyłych znacząco różni się od tej u osób szczupłych. Obserwujemy w niej mniej bakterii z rodzajów *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* oraz gatunku *Akkermansia muciniphila*. Z kolei więcej jest bakterii typu *Firmicutes*, a szczególnie jednej z ich klas – *Mollicutes*. Są one znane z umiejętności skutecznego pozyskiwania energii z pożywienia, którą potem gromadzą w tkance tłuszczowej. Ich działanie może przyczynić się do zwiększenia dziennego bilansu kalorycznego gospodarza nawet o 200 kalorii. Czy zmiany w składzie mikrobioty są przyczyną czy skutkiem nadwagi? Czy otyłość sprzyja dysbiozie? Naukowcy, próbując odpowiedzieć na te pytania, wciąż dostarczają nowych danych.

Kiedy w 2006 r. Turnbaugh i wsp. przeszczepili szczupłym myszom germ-free (wolnym od mikroorganizmów i pasożytów) mikrobiotę od zwierząt otyłych, te pierwsze zaczęły odkładać znacznie więcej tkanki tłuszczowej. W 2013 r. Walker i wsp. wykazali, że nawet odpowiednia dieta nie jest w stanie zapobiec przytyciu, jeżeli środowisko jelit skolonizowane jest przez niekorzystne dla naszego metabolizmu bakterie. W tym doświadczeniu myszom przeszczepiono mikrobiotę jelitową od ludzi: otyłych i szczupłych. Transplantacja

od osób z nadwagą powodowała wzrost masy ciała u myszy, mimo że serwowano im dietę niskotłuszczową i bogatą w błonnik.

Konsekwencją braku równowagi mikrobiologicznej w jelicie jest osłabienie bariery jelitowej, przez którą toksyny i antygeny mogą przenikać w niedostatecznie kontrolowany sposób. Aktywują one system immuno-



Rycina 6. Zmiany masy ciała myszy gnotobiotycznych po transplantacji stolca od osób z różną masą ciała. Przewodnik po probiotykach SANPRO-BI. Suplement Okręgowej Izby Aptekarskiej w Warszawie, oprac. N. Staniak, 2018, s. 19

logiczny i doprowadzają do stanu zapalnego. Krótkotrwały stan zapalny jest pożądaną reakcją, mającą na celu przejęcie kontroli nad patogenami. Jednak naruszenie bariery jelitowej doprowadza do stale zwiększonej ekspozycji na immunogenne substancje, a więc do utrzymywania przewlekłego stanu zapalnego, a to z kolei niekorzystnie wpływa na rozwój i przebieg wielu chorób, z metabolicznymi włącznie. **Jedną z bardziej szkodliwych substancji jest lipopolisacharyd (LPS).** Zauważono, że im większe stężenie LPS we krwi, tym większa jest masa ciała i problemy z tolerancją glukozy. Istnieje więc dodatnia korelacja pomiędzy endotoksemią a insulinoopornością czy cukrzycą typu 2.

Dzięki probiotykom możemy poprawić funkcjonowanie bariery jelitowej i wskutek tego zniwelować toczący się w organizmie stan zapalny. W licznych badaniach wykazano, że szczepy probiotyczne wchodzące w skład synbiotyku **obniżają stan zapalny i poziom**

LPS oraz poprawiają integralność bariery jelitowej, w tym również u osób z nadwagą.

W badaniu wykonanym przez zespół Chudzikiej-Strugały **spadek BMI** pod wpływem przyjmowania synbiotyku o potencjale metabolicznym był o 60% większy niż w grupie placebo. Pacjentki, które stoso-

wały synbiotyki, **zmniejszyły obwód talii o 10%**, natomiast w grupie otrzymującej placebo redukcja wyniosła tylko 6%.

b) Poprawa parametrów hormonalnych w przebiegu PCOS

Porównanie wyników stosowania synbiotyku i placebo z badania Chudzikiej-Strugały i wsp. wskazuje jasno, że synbiotyki poprawia również parametry hormonalne. W grupie otrzymującej placebo stężenie testosteronu spadło zaledwie o 6%, gdy tymczasem, w grupie, która stosowała synbiotyki, **poziom testosteronu spadł aż o 32%.** Do spadku poziomu testosteronu doszło u około połowy kobiet z grupy placebo i aż u 90% kobiet z grupy przyjmującej synbiotyki. Ma to ogromne znaczenie, ponieważ podwyższony poziom testosteronu predysponuje do hirsutyzmu i jest uznawany za najważniejszy wykładnik PCOS.

Jak widać, zastosowanie synbiotyku o potencjale metabolicznym powoduje większy spadek poziomu testosteronu i do tego w liczniejszej grupie kobiet z PCOS. Dodatkowo **aż o 14% wzrósł poziom DHEA-S**, hormonu steroidowego, produkowanego głównie przez nadnercza, który jest prekursorem dla androgenów i estrogenów.

c) Poprawa parametrów metabolicznych

Jeden z „bohaterów” synbiotyku, *L. plantarum* W21, brał udział w badaniu dotyczącym pomenopauzalnego zespołu metabolicznego. W 2014 r. Barreto i wsp. dowiedli, że kobiety, które przez trzy miesiące przyjmowały ten właśnie szczep, miały **niższe stężenie glukozy i homocysteiny** we krwi. Z kolei *L. acidophilus* W22 bierze udział w regulacji gospodarki lipidowej, co wykazał zespół Moroti w 2012 r.

Badanie przeprowadzone przez Chudzicką-Strugałę i wsp. wykazało, że trzymiesięczne stosowanie synbiotyku, zawierającego 7 probiotyków i 2 prebiotyki, u kobiet otyłych z PCOS spowodowało **zmniejszenie stężenia triglicerydów aż o 23%** (w grupie stosującej placebo – 15%). Jako że spożywanie alkoholu jest jednym z ważniejszych czynników podwyższających stężenie triglicerydów, osobom, które chciałyby zastosować synbiotyki jako pomoc w ich redukcji, warto zarekomendować również abstynencję.

d) Korzystny wpływ na czynniki sprzyjające patogenezie trądziku

Zbyt wysoki poziom testosteronu, który towarzyszy PCOS, jest także jedną z przyczyn zmian trądzikowych. Testosteron stymuluje gruczoły łojowe do produkcji łoju, co przyczynia się do przetłuszczania skóry i sprzyja namnażaniu bakterii wywołujących trądzik.

Badania prowadzone w obszarze osi jelito-mikrobiota-skóra wskazują, że stan zapalny, wywołany zaburzeniem integralności bariery jelitowej, może niekorzystnie wpływać na skórę. Z tego względu stosowanie synbiotyku, poprawiającego syntezę złącz ścisłych i zwiększającego wytwarzanie mucyny, może przełożyć się na zmniejszenie nasilenia trądziku.

Rekomendacja probiotyku/synbiotyku będzie również wskazana w przypadku, gdy pacjent w ramach terapii przeciwtrądzikowej otrzymuje antybiotyki.

Najczęściej stosuje się klindamycynę, która – jak wykazali Jernberg i wsp. – zaburza skład mikrobioty jelitowej nawet na 2 lata.

2. Redukcja zaparć

Pacjentom z otyłością i zespołem metabolicznym zaleca się stosowanie bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*, które regulują perystaltykę jelit i tym samym wspierają prawidłowy rytm wypróżnień. Szczególnie cenna jest zdolność szczepów występujących w synbiotyku: *B. lactis* W51 i W52, do stymulacji mucyny. Mucyna to glikoproteina, czyli połączenie białka i cukrów, składnik wydzielin w jamie ustnej, żołądka i jelitach. Dzięki jej żelowej konsystencji, pokarm łatwiej przesuwa się przez przewód pokarmowy i szybciej jest wydalany. Dodatkowo, **obecność prebiotyków wspomaga perystaltykę jelit**.

Pacjentom z zaparciami należy przypomnieć o konieczności spożywania odpowiedniej ilości wody. Stymulacja produkcji mucyny może być nieskuteczna, jeśli organizm nie otrzyma wystarczającej ilości wody do jej wytworzenia.

3. Regeneracja mikrobioty

W badaniu Janczy i wsp. wykazano, że 12-tygodniowe podawanie synbiotyku osobom z nadmierną masą ciała znacząco zmieniło ich mikrobiotę. Stwierdzono wzrost liczby bakterii ochronnych z rodzaju *Lactobacillus*, zmniejszenie liczby bakterii proteolitycznych i wzrost ogólnej liczby bakterii, a także wskaźników bioróżnorodności mikrobioty jelitowej – Shannona-Wienera oraz Simpsona. Ma to szczególnie znaczenie dla osób, które przeszły terapię antybiotykami, ponieważ wykazano, że często powtarzana antybiotykoterapia, poprzez niekorzystny wpływ na bioróżnorodność mikrobioty, może predysponować do rozwoju otyłości.

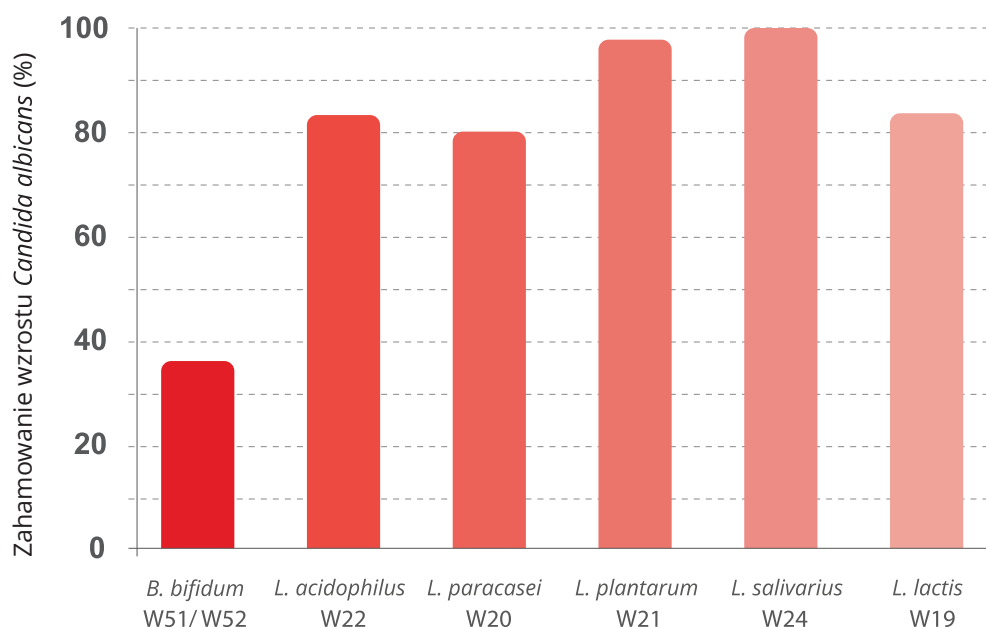
Co więcej, dzięki stymulacji mucyny, szczepy zawarte w synbiotyku hamują kolonizację jelit przez wiele bakterii patogennych, m.in. *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Pantoea agglomerans*, *Salmonella* spp. Dodatkowo szczep *L. casei* W20 wytwarza różne bakteriocyny hamujące wzrost bakterii chorobotwórczych, a ***L. lactis* W19 produkuje naturalny antybiotyk – nizinę**. Nizyna działa na bakterie Gram-ujemne, jest też skuteczna w przypadku bakterii opornych na niektóre

antybiotyki. Wszystkie szczepy zawarte w synbiotyku o potencjale metabolicznym charakteryzuje również zdolność ograniczania wzrostu drożdżaków z gatunku *Candida albicans*. Najsilniej wyraża się ona w przypadku szczepu *L. salivarius* W24, który **hamuje wzrost *Candidy* prawie w 100%**.

Prebiotyki

Wartościowym uzupełnieniem leczenia żywieniowego u osób z nadwagą czy otyłością mogą stać się prebiotyki, takie jak fruktooligosacharydy czy inulina. Po pierwsze: pomagają przywrócić równowagę mikrobiologiczną, „dokarmiając” korzystne dla nas bakterie. Po drugie: obniżają wydzielanie greliny, a więc **hamu-**

ją nadmierne łaknienie. Po trzecie: stabilizują gospodarkę cukrową i lipidową poprzez regulację wydzielania krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFAs) oraz peptydów glukanopodobnych GLP-1 i GLP-2.



Wykres 2. Zahamowanie wzrostu *Candida albicans* przez synbiotyki o potencjale metabolicznym. Źródło: Przewodnik po probiotykach SANPRO-BI. Suplement Okręgowej Izby Aptekarskiej w Warszawie, oprac. N. Staniak, 2018, s. 23

PROBIOTYK DLA OSÓB AKTYWNYCH I SPORTOWCÓW

Z tego rozdziału dowiesz się m.in.:

- Jak uprawianie sportu wpływa na mikrobiotę jelitową?
- Jakie korzyści przynosi sportowcom suplementacja odpowiednimi probiotykami?
- Jakie są główne zalecenia do przyjmowania szczepów *Lactococcus lactis* W58, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Bifidobacterium bifidum* W23, *Levilactobacillus brevis* W63, *Bifidobacterium lactis* W51, zawartych w SANPROBI® Active & Sport?

Szczepami polecanymi osobom aktywnym i sportowcom są:

- *Lactococcus lactis* W58,
- *Lactobacillus acidophilus* W22,
- *Bifidobacterium bifidum* W23,
- *Levilactobacillus brevis* W63 (wcześniej *Lactobacillus brevis* W63),
- *Bifidobacterium lactis* W51.

W 2019 r. Międzynarodowe Towarzystwo ds. Żywności w Sporcie opublikowało swoje stanowisko w sprawie stosowania probiotyków u sportowców. Podkreślono, że wybierając probiotyk dla sportowców, trzeba skupić się na tych szczepach bakteryjnych, które korzystnie wpływają na mikrobiotę jelitową właśnie tej grupy osób. Jak wiadomo, działanie probiotyków jest bowiem szczepozależne.

Z jakimi problemami stykają się sportowcy? Głównie z dolegliwościami wynikającymi z naruszenia bariery jelitowej. Są to przede wszystkim zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zakażenia górnych dróg oddechowych i stany zapalne wywołane stresem oksydacyjnym. W toku prowadzonych badań okazało się także, że zestaw powyższych szczepów jest w stanie korzystnie wpłynąć na motywację do ćwiczeń.

Temat zasadności stosowania probiotyków u sportowców był niejednokrotnie poruszany przez lekarzy medycyny sportowej. Zalecają je m.in. członkowie Centralnego Ośrodka Medycyny Sportowej i Polski Komitet Olimpijski. Warto zwrócić też uwagę na opracowany przez Australijski Instytut Sportu program suplementacji dla osób uprawiających sport wyczynowo. Powstał on na podstawie badań klinicznych dotyczących poszczególnych produktów. Probiotyki trafiły do kategorii A, czyli do grupy szczególnie polecanej sportowcom ze

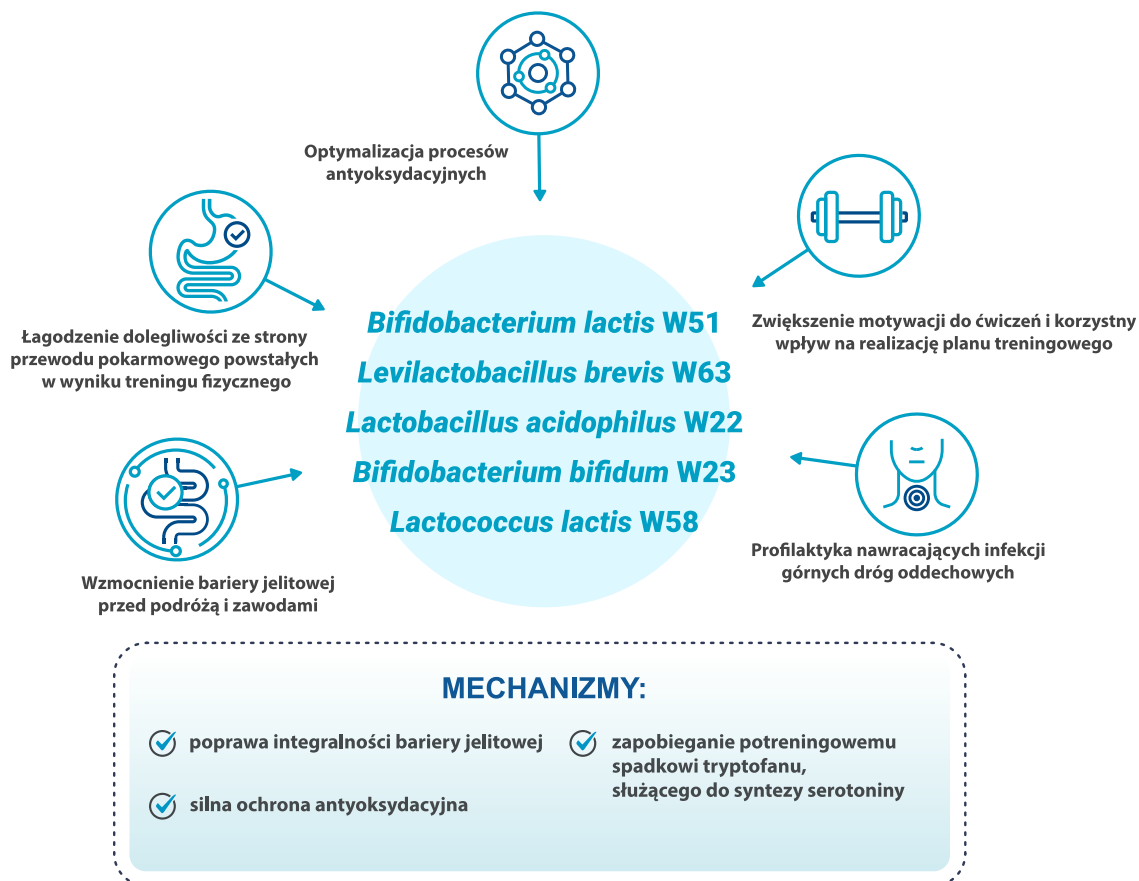
względem ich działania wspomagające. Wśród suplementów medycznych stanęły obok żelaza, wapnia, witaminy D i multiwitamin. Australijskie zalecenia przejęła polska Komisja do Zwalczania Dopingu w Sporcie.

Mechanizmy działania

Szczepy te poprawiają integralność bariery jelitowej, przeciwdziałają infekcjom poprzez utrudnianie kolonizacji nabłonka przez drobnoustroje chorobotwórcze i modulację układu odpornościowego, stanowią silną ochronę antyoksydacyjną, a także wpływają na metabolizm tryptofanu.

Główne rekomendacje

1. Łagodzenie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego powstałych w wyniku treningu fizycznego
2. Wzmocnienie bariery jelitowej przed podróżą i zawodami
3. Profilaktyka nawracających infekcji górnych dróg oddechowych
4. Zwiększenie motywacji do ćwiczeń i korzystny wpływ na realizację planu treningowego
5. Optymalizacja procesów antyoksydacyjnych



1. Łagodzenie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego powstałych w wyniku treningu fizycznego

Umiarkowany wysiłek fizyczny nie stanowi nadmiernego obciążenia dla układu pokarmowego człowieka, a wręcz poprawia jego funkcjonowanie. Z jednej strony, ruch ułatwia wchłanianie składników odżywczych z pożywienia i przyspiesza wydalanie zbędnych produktów przemiany materii. To dlatego Instytut Żywności i Żywienia umieścił kilka lat temu aktywność u podstaw Piramidy Żywieniowej.

Z drugiej strony, przy intensywnych treningach pojawiają się dolegliwości układu pokarmowego: ból brzucha, biegunki, nudności i wymioty. Najbardziej narażeni są: kolarze, kajakarze i wioślarze. Na ból i dyskomfort w jamie brzusznej najczęściej skarżają się jednak biegacze długodystansowi (maratońcy) i osoby uprawiające wiele dyscyplin sportowych (triathloniści). Według statystyk aż 40% zawodowych sportowców z dyscyplin wytrzymałościowych może cierpieć na dolegliwości wywołane uszkodzeniem bariery jelitowej.

Jak dochodzi do uszkodzenia bariery jelitowej? Jedną z przyczyn jest niedokrwienie jelit. W trakcie ćwiczeń krew za pośrednictwem układu sercowo-naczyniowego kierowana jest do mięśni, natomiast przewód pokarmowy w tym czasie nie ma odpowiedniego zaopatrzenia w tlen i składniki odżywcze. Z trudnością też pozbywa się szkodliwych metabolitów, które powstają w trakcie wysiłku. W efekcie dochodzi do obniżenia pH oraz rozwoju stresu oksydacyjnego. Przekłada się to na powstawanie wolnych rodników, które uszkadzają komórki jelita oraz połączenia między nimi, a także nasilają procesy zapalne. Kolejnym czynnikiem naruszającym strukturę bariery jelitowej jest odwodnienie, które pociąga za sobą wzrost osmolarności płynów ustrojowych oraz zaburzenia motoryki jelit. Uszkodzona bariera jelitowa to otwarta droga dla patogenów i toksyn, które w pierwszej kolejności wywołują objawy żołądkowo-jelitowe, a następnie trudne w leczeniu infekcje i reakcje alergiczne. Ze względu na stan zdrowia część sportowców rezygnuje z kariery.

Stosowanie wybranych probiotyków jest w stanie poprawiać integralność bariery jelitowej. W 2012 r. Lamprecht i wsp. przeprowadzili badanie, w którym wykazali, iż szczepy przeznaczone dla sportowców istotnie poprawiają u nich stan bariery jelitowej. Do badania włączono 24 wytrenowanych mężczyzn

(triathlonistów, biegaczy i kolarzy). Przez 14 tygodni część z nich przyjmowała probiotyk, część placebo. Wszyscy w tym czasie intensywnie ćwiczyli na cyklo-metrze. Okazało się, że suplementacja probiotykiem **istotnie zmniejszyła stężenie zonuliny** w kale, co wskazuje na poprawę szczelności bariery jelitowej. Co więcej, suplementacja probiotykami **zmniejszyła poziom TNF- α** (cytokiny prozapalnej) i **utlenianie białek indukowane wysiłkiem fizycznym**. Oznacza to obniżenie stanu zapalnego.

W 2007 r. Kekkonen i wsp. na przykładzie maratończyków dowiedli, że stosowanie odpowiedniego szczepu probiotycznego przekłada się na **zmniejszenie liczby dni** (średnio z 4,3 do 2,9 dnia), **w których występują dolegliwości przewodu pokarmowego**. Efekty były widoczne po 12-tygodniowej suplementacji. To pozwala rekomendować probiotyki sportowcom – zawodnikom oraz amatorom.

2. Wzmocnienie bariery jelitowej przed podróżą i zawodami

Start w zawodach wiąże się ze sporym stresem. Wydzielany wówczas kortyzol niekorzystnie wpływa na barierę jelitową. Dodatkowo udział w zawodach wiąże się często z koniecznością wyjazdów do różnych krajów, gdzie zwiększa się możliwość narażenia na patogeny. Szczególnie podróż do innej strefy klimatycznej lub państw o niższym standardzie higienicznym może spowodować zmiany w składzie i funkcji mikrobioty jelitowej.

Rozszczelnienie bariery jelitowej, poprzez obciążenie układu immunologicznego, może sprzyjać biegunkom, ale też innym infekcjom. Z tego względu sportowcom rekomenduje się stosowanie probiotyków, które będą wspierać integralność bariery. Szczep *L. lactis* W58, *L. acidophilus* W22, *B. bifidum* W23, *L. brevis* W63 i *B. lactis* W51 znalazły się m.in. w rekomendacjach gastroenterologów dla sportowców biorących udział w Igrzyskach Olimpijskich w Rio de Janeiro w 2016 r. Podawanie probiotyków miało na celu **zapobieganie zakażeniom w związku z intensywnym wysiłkiem i stresem**, ale także zadbanie o stan jelit w trakcie podróży. Jeden z rozdziałów w raporcie ekspertów został poświęcony uszkodzeniu bariery jelitowej ze względu na *jet lag*, czyli zespół nagłej zmiany strefy czasowej.

3. Profilaktyka nawracających infekcji górnych dróg oddechowych

Podobnie jak w przypadku układu pokarmowego, wysiłek fizyczny może wpływać na układ odpornościowy zarówno pozytywnie, jak i negatywnie. O ile umiarkowane ćwiczenia zmniejszają podatność na choroby, o tyle **po intensywnym treningu rośnie prawdopodobieństwo infekcji**. To wypadkowa zmniejszenia liczby leukocytów, nadmiaru wolnych rodników, wyższego stężenia cytokin prozapalnych oraz hormonów stresu (adrenaliny i kortyzolu). W rezultacie dochodzi do tymczasowej immunosupresji, czyli zahamowania reakcji immunologicznych. Jeśli dorzucimy do tego stres, nieodpowiednią dietę, brak snu lub słabą wrodzoną odporność zawodnika, to otwieramy wrota wirusom i bakteriom.

Czy przyjmowanie probiotyków może zmniejszyć częstotliwość lub złagodzić przebieg zakażeń górnych dróg oddechowych? Tak, gdyż szczep probiotyczny – szczególnie z rodzaju *Lactobacillus* – wykazują działanie immunomodulujące. Gleeson i wsp. w 2011 r. sprawdzili, że aż **o 36% zmniejszył się czas trwania infekcji u sportowców** przyjmujących probiotyk w stosunku do osób, które go nie zażywały.

W 2016 r. Strasser i wsp. dokładniej prześledzili ten proces. Do badań włączyli grupę szczególnego ryzyka: byli to wyczynowi sportowcy podczas serii treningów w okresie zimowym. Badanie było kontrolowane podawaniem placebo. Sportowcy stosujący probiotyk dla osób aktywnych mieli ponad dwa razy mniej infekcji w stosunku do grupy, która przyjmowała placebo.

Biorąc pod uwagę, że każda infekcja może przerwać plan treningowy, a nawet uniemożliwić start w zawodach, do których przygotowania trwały wiele miesięcy, jest to ogromna korzyść dla intensywnie trenujących sportowców.

4. Zwiększenie motywacji do ćwiczeń i korzystny wpływ na realizację planu treningowego

Wiedząc, że wyczerpujące ćwiczenia fizyczne wpływają na różne szlaki biochemiczne, naukowcy postanowili przyjrzeć się szczególnie jednemu z nich – szlakowi metabolicznemu tryptofan-kynurenina, który pozostaje w ścisłej relacji z mikrobiotą jelitową.

Tryptofan jest aminokwasem służącym do syntezy serotoniny. Mikrobiota znacząco wpływa na metabolizm tryptofanu w jelicie i na to, ile tego aminokwasu ostatecznie wchłonie się do krwi. Wyższe poziomy tryptofanu w surowicy zwiększają z kolei transport tryptofanu do mózgu i wspierają syntezę serotoniny, co może redukować zmęczenie i poprawiać nastrój, a tym samym potencjalnie wpływać na przestrzeganie planu treningowego. We wspomnianym wcześniej badaniu Strasser i wsp. po 12 tygodniach podawania sportowcom probiotyku lub placebo, sprawdzili u nich stężenie tryptofanu. O ile w grupie z placebo obniżyło się ono aż o 11% w stosunku do początkowej wartości, o tyle w grupie z probiotykiem pozostało niezmienione.

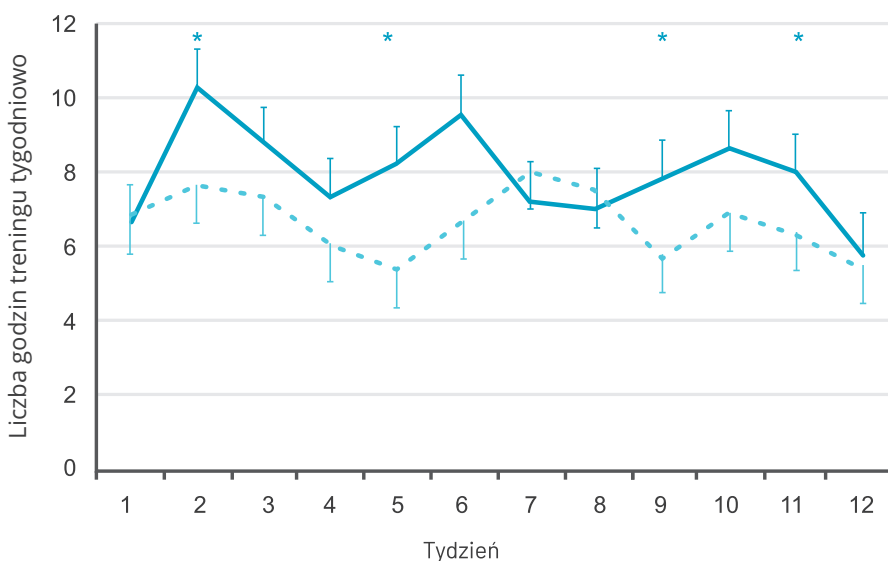
Grupa przyjmująca probiotyk dla osób aktywnych i sportowców **realizowała przy tym w większym**

stopniu plan treningowy niż grupa stosująca placebo. Badacze doszli do wniosku, że efekt ten wynika z zapobiegania spadkowi poziomu tryptofanu po treningu oraz zmniejszeniu liczby infekcji.

5. Optymalizacja procesów antyoksydacyjnych

Czynniki pro- i antyoksydacyjne występują naturalnie w ludzkim organizmie i są niezbędne dla jego prawidłowego funkcjonowania. Jednak jeśli dojdzie do zaburzenia równowagi między nimi (np. w wyniku intensywnego wysiłku fizycznego), prowadzi to do stresu oksydacyjnego. A jednym z jego efektów jest produkcja czynników prozapalnych.

W badaniach doświadczalnych wykazano, że szczepki *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Enterococcus faecium* W54, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Levilactobacillus brevis* W63 i *Lactococcus lactis* W58 wykazują silną aktywność antyoksydacyjną. Dzieje się tak, ponieważ mają one zdolność do **skutecznego stymulowania produkcji cytokin o działaniu przeciwzapalnym (m.in. IL-10) oraz hamowania produkcji cytokin prozapalnych (m.in. IL-6)**. Dzięki temu ograniczają procesy zapalne w organizmie, zapobiegając tym samym dolegliwościom ze strony przewodu pokarmowego oraz wielu innym schorzeniom.



Wykres 3. Wpływ suplementacji probiotykiem na realizację planu treningowego sportowców

Oś pionowa – liczba godzin treningu w tygodniu, **oś pozioma** – kolejne tygodnie treningu

Sportowcy przyjmujący probiotyk zawierający *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Enterococcus faecium* W54, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Levilactobacillus brevis* W63 i *Lactococcus lactis* W58 (linia ciągła) realizowali więcej godzin z planu treningowego niż sportowcy przyjmujący placebo (linia przerywana). Według autorów badania może to wynikać zarówno ze zmniejszenia liczby infekcji w grupie probiotycznej, jak i z poprawy dostępności tryptofanu dla syntezy serotoniny.

PROBIOTYK W KAPSUŁKACH DOJELITOWYCH DRcaps™

Z tego rozdziału dowiesz się m.in.:

- Co to jest oś jelitowo-wątrobową?
- Dlaczego warto stosować probiotyki w profilaktyce zakażeń okołoooperacyjnych, SIBO i schorzeniach wątroby?
- Jakie są główne zalecenia do przyjmowania szczepów *Lactococcus lactis* Rosell® – 1058, *Lactocaseibacillus casei* Rosell® – 215, *Lactobacillus helveticus* Rosell® – 52, *Bifidobacterium bifidum* Rosell® – 71, zawartych w SANPROBI® 4 Enteric?

Probiotyk w kapsułkach DRcaps™ zawiera cztery szczepy bakteryjne:

- *Lactococcus lactis* Rosell® – 1058,
- *Lactocaseibacillus casei* Rosell® – 215 (wcześniej *Lactobacillus casei* Rosell® – 215),
- *Lactobacillus helveticus* Rosell® – 52,
- *Bifidobacterium bifidum* Rosell® – 71.

Niektóre schorzenia wymagają ostrożnego podejścia do probiotykoterapii. Są nimi m.in. choroby wątroby, zespół rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim (SIBO), zgaga czynnościowa, refluks, wrzody żołądka i dwunastnicy czy inne dolegliwości, w których konwencjonalne probiotyki mogłyby nie przetrwać w zaburzonym środowisku żołądka i jelit lub nie działać efektywnie.

W takich przypadkach warto zwrócić uwagę na probiotyk, który wykorzystuje zaawansowaną technologię kapsułek DRcaps™, dla sprawnego dostarczenia kultur bakteryjnych do jelit. Kapsułki te, skonstruowane wyłącznie z materiałów roślinnych, zapewniają ochronę bakterii probiotycznych podczas przejścia przez kwaśne środowisko żołądka.

Kapsułki DRcaps™ mają zwiększoną odporność na wilgoć, co jest istotne dla zachowania stabilności i aktywności bakterii w trakcie przechowywania. Takie rozwiązanie technologiczne pozwala na osiągnięcie wyższej koncentracji żywych kultur bakteryjnych w jelitach, co przekłada się na skuteczność probiotyku.

Szczepy zamknięte w kapsułkach DRcaps™ działają wspomagająco w terapii SIBO i wspierają funkcjonowanie osi jelitowo-wątrobowej.

Oś jelitowo-wątrobową

Oś jelitowo-wątrobową to termin, który odnosi się do zależności, jakie łączą mikrobiotę jelitową, jelito i wątrobę. Narządy te pozostają ze sobą w ścisłej komunikacji. Wątroba pozostaje w łączności z jelitem za pośrednictwem dróg żółciowych, a jelito z wątrobą przez krążenie wrotne. To właśnie żyła wrotna pobiera substancje z układu pokarmowego, które – po przejściu kontroli w wątrobie – zostają albo przez nią zdezaktywowane, albo dostarczone właściwym „odbiorcom” poprzez krążenie ogólnoustrojowe. Istotną częścią osi jest bariera jelitowa, która stanowi pierwszą blokadę dla niestrawionych składników pokarmowych, wirusów, bakterii i antygenów. Gdy bariera jelitowa traci swoją integralność, pojawiają się one w krążeniu jelitowo-wątrobowym.

Aż 70% krwi z jelit trafia właśnie przez żyłę wrotną do wątroby, przez co de facto jest ona najbardziej narażonym narządem na kontakt z bakteriami, ich toksynami i metabolitami – zwłaszcza jeśli bariera jelitowa nie spełnia prawidłowo swojej funkcji. Do wątroby dostają się wówczas metabolity i wzorce molekularne związane z bakteriami.

Mechanizmy działania

Wśród korzyści, które przynoszą szczepy bakteryjne zawarte w kapsułce DRcaps™, są:

- **Ochrona bariery jelitowej**

B. bifidum Rosell® – 71 zwiększa ekspresję mucyn w enterocytach, a *L. helveticus* Rosell® – 52 stymuluje produkcję białek warstwy powierzchniowej. Wzmacnia to barierę jelitową i utrudnia kolonizację nabłonka przez bakterie chorobotwórcze.

- **Hamowanie rozwoju niekorzystnych bakterii jelitowych**

L. helveticus Rosell® – 52 ogranicza wzrost bakterii *Escherichia coli*, *Citrobacter rodentium*, *Campylobacter jejuni* oraz *Salmonella typhimurium*. *B. bifidum* Rosell® – 71 z kolei hamuje namnażanie się m.in. *Clostridioides difficile*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumoniae* czy *Salmonella typhimurium*. Zauważono, że zwiększona obecność niektórych gatunków bakterii w mikrobiocie jelitowej ma związek ze schorzeniami wątroby, np. *Klebsiella pneumoniae* jest nadreprezentowana przy zwłóknieniu i marskości, a *E. coli* przy NAFLD/MAFLD i NASH.

- **Hamowanie przylegania bakterii patogennych do nabłonka jelit**

Działanie to znacząco utrudnia translokację patogenów do blaszki właściwej jelita. Ciągły pasaż treści jelitowej sprzyja zaś eliminacji bakterii patogennych

ze światła przewodu pokarmowego. Szczepy, które skutecznie hamują przyleganie bakterii patogennych do nabłonka jelitowego to *L. helveticus* Rosell® – 52 oraz *B. bifidum* Rosell® – 71. W badaniach ograniczały adhezję do komórek nabłonka enterokrwotocznego szczepu *E. coli* O157:H7.

- **Modulacja soli kwasów żółciowych**

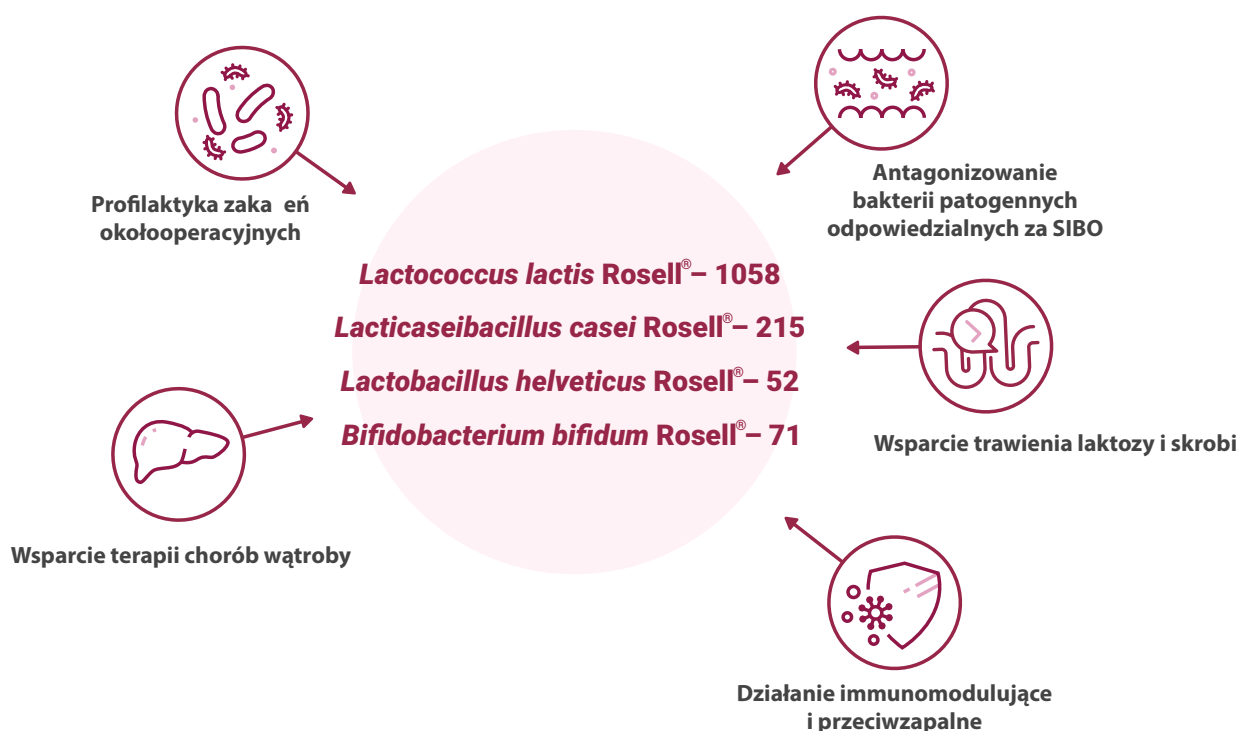
B. bifidum Rosell® – 71 przyczynia się do rozpadu soli żółci (wytwarza enzym hydrolazy). W ten sposób może obniżać stężenie cholesterolu LDL we krwi i zapobiegać powstawaniu kamieni żółciowych.

- **Produkcja krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFAs)**

L. lactis Rosell® – 1058 oraz *L. casei* Rosell® – 215 stymulują wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFAs), m.in. kwasu masłowego, który ma udokumentowane działanie przeciwołyściowe i poprawia integralność bariery jelitowej.

Główne rekomendacje

1. Antagonizowanie bakterii patogennych odpowiedzialnych za SIBO
2. Profilaktyka zakażeń okołoperacyjnych
3. Wsparcie terapii chorób wątroby
4. Działanie immunomodulujące i przeciwzapalne
5. Wsparcie trawienia laktozy i skrobi



MECHANIZMY:

- ✓ hamowanie wzrostu patogenów, w tym tych kluczowych dla SIBO
- ✓ działanie przeciwzapalne
- ✓ stymulacja produkcji kwasu masłowego
- ✓ ochrona bariery jelitowej
- ✓ działanie modulujące sole kwasów żółciowych
- ✓ produkcja enzymów – działanie hepatoprotekcyjne

1. Antagonizowanie bakterii patogennych odpowiedzialnych za SIBO

SIBO (ang. small intestinal bacterial overgrowth) jest jednostką chorobową, w której dochodzi do rozrostu populacji bakterii w jelicie cienkim lub pojawienia się w nim bakterii charakterystycznych dla jelita grubego. Są to najczęściej bakterie z gatunków: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus* spp. i *Clostridioides* spp. Co istotne, w SIBO zwiększa się przepuszczalność bariery jelitowej, co sprzyja translokacji bakterii, ich metabolitów i antygenów, w szczególności lipopolisacharydu (LPS), który indukuje stan zapalny. LPS pochodzący z *E. coli* zmniejsza zarówno częstotliwość, jak i siłę skurczów jelita cienkiego oraz hamuje wędrujący kompleks mioelektryczny (MMC), co może sprzyjać rozwojowi SIBO.

Zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej i związany z nią stan zapalny stanowią mechanizm sprzyjający biegunkom oraz dolegliwościom bólowym u pacjentów z SIBO. Stan zapalny błony śluzowej jelit wraz z nadprodukcją gazów, wywołaną przez przerost bakterii i archeonów, przyczyniają się do powstawania wzdęć, tak często zgłaszanych przez pacjentów.

Badania wskazują na to, że stosowanie probiotyków jest w stanie przynieść korzyści pacjentom ze zdiagnozowanym SIBO. Objawy obserwowane w SIBO są związane z dysbiozą, zaburzeniem integralności bariery jelitowej i stanem zapalnym, które mogą być modulowane przez podawanie odpowiednich szczepów probiotycznych.

Metaanaliza wykonana w 2018 r. przez Zhong i wsp. wykazała, że **probiotyki są skuteczne w zmniejszaniu przerostu bakteryjnego i łagodzeniu objawów SIBO**. Do metaanalizy włączono 18 badań klinicznych,

ocenianych przede wszystkim probiotyki z rodzaju *Lactobacillus* lub probiotyki wieloszczepowe (tylko jedno badanie dotyczyło probiotyku z rodzaju *Bifidobacterium*). Wskaźnik wyleczenia SIBO osiągnięty przy użyciu samych probiotyków wynosił 53,2%, co było porównywalne z wynikiem obserwowanym w innej metaanalizie, ale wykonanej dla antybiotyków (51,1%). Dodatkowo stwierdzono, że połączenie probiotyku z antybiotykiem jest skuteczniejsze niż stosowanie samego probiotyku (85,8% vs. 53,2%).

Obecnie jednym z najczęściej stosowanych antybiotyków w terapii SIBO jest rifaksymina. Skuteczność leczenia SIBO rifaksyminą zależy od dawki i czasu stosowania leku. Metaanalizy wskazują, że skuteczność rifaksyminy mieści się w przedziale od 49,5% do 64%. Niestety nawet u 44% pacjentów po zakończonym sukcesem leczeniu rifaksyminą, dochodzi do nawrotów w ciągu kilku miesięcy od zakończenia leczenia. Przyczyną tego zjawiska może być brak usunięcia czynników etiologicznych SIBO oraz niewystarczająca skuteczność rifaksyminy w eliminacji bakterii wywołujących przerost. Rifaksymina ma wysoką skuteczność przeciwdrobnoustrojową przeciwko rodzajom *Staphylococcus*, *Streptococcus* i *Enterococcus*, ale mniejszą przeciwko *Enterobacteriaceae*. Do rodzaju *Enterobacteriaceae* należą zaś kluczowe patogeny wywołujące SIBO, takie jak *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* czy *Klebsiella pneumoniae*. Z tego względu jednoczesne zastosowanie probiotyków, które antagonizują te gatunki, może poprawić skuteczność terapii.

W badaniach *in vitro* wykazano, że:

- *B. bifidum* Rosell® – 71 hamuje wzrost kluczowych dla SIBO patogenów, takich jak: *C. difficile*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* ERV i *Klebsiella pneumoniae*;

Tabela 1. Najważniejsze właściwości szczepów *L. lactis* Rosell® – 1058, *L. casei* Rosell® – 215, *L. helveticus* Rosell® – 52 oraz *B. bifidum* Rosell® – 71. Źródło: Marlicz W, Kamiński M. Monografia SANPROBI 4 Enteric. Współczesna dietetyka, 2018

Właściwości	<i>L. lactis</i> Rosell® - 1058	<i>L. casei</i> Rosell® - 215	<i>L. helveticus</i> Rosell® - 52	<i>B. bifidum</i> Rosell® - 71
Przywieranie do nabłonka jelitowego i konkurencja ze szczepami patogennymi	+	+	+	+
Hamowanie wzrostu patogennych bakterii jelitowych	+	+	+	+
Działanie poprawiające integralność bariery jelitowej			+	+
Działanie immunomodulujące	+	+	+	+
Wzrost produkcji SCFAs o działaniu przeciwotyłościowym i poprawiającym insulinowrażliwość	+	+		
Działanie hepatoprotekcyjne	+	+	+	+
Działanie redukujące objawy IBS			+	

- *L. lactis* Rosell® – 1058 hamuje wzrost *Streptococcus aureus*, *C. perfringens*, *Salmonella typhimurium*, *E. coli* i *C. difficile*;
- *L. helveticus* Rosell® – 52 ogranicza wzrost *E. coli*.

Kluczowe dla terapii SIBO są: zdolność probiotyków do ograniczania wzrostu patogenów, poprawa integralności bariery jelitowej oraz regulacja produkcji cytokin. Wszystkie te cechy wykazują szczepy probiotyczne znajdujące się w kapsułce DRcaps™.

Warto również wziąć pod uwagę, że SIBO często współwystępuje z innymi schorzeniami, szczególnie gastroenterologicznymi i metabolicznymi. Jednym z ważniejszych schorzeń w tym kontekście jest zespół jelita nadwrażliwego (IBS) – **nawet 60-80% pacjentów z IBS może również cierpieć na SIBO**. W jednym z badań, w którym przeanalizowano mikrobiotę jelitową osób z IBS i współistniejącym SIBO, stwierdzono przede wszystkim przerost *E. coli* oraz gatunków *Enterococcus* spp. i *Klebsiella pneumoniae* – są to więc kluczowe patogeny, które powinny antagonizować bakterie probiotyczne. Jak już wspomniano wcześniej, właśnie te gatunki są hamowane przez szczepy probiotyczne Rosell. Dodatkowo *L. helveticus* Rosell® – 52

ma potwierdzone w badaniach działanie łagodzące objawy IBS.

SIBO występuje często u pacjentów z cukrzycą typu 2, otyłością, zaburzeniami metabolizmu lipidów, upośledzoną tolerancją glukozy i przewlekłymi chorobami wątroby. W tym kontekście warto dodać, że szczepy wymienione w tym rozdziale produkują metabolity, które poprawiają insulinowrażliwość, działają przeciwotyłościowo, a także hepatoprotekcyjnie.

2. Profilaktyka zakażeń okołoperacyjnych

Zakażenia okołoperacyjne (SSI, ang. surgical site infections) to jeden z istotnych problemów, z którymi zmagają się medycyna. Dane dotyczące Polski nie napawają optymizmem. Według raportu Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC, ang. European Centre for Disease Prevention and Control) z 2016 r. wynika, że rocznie notuje się w naszym kraju około 500 tys. zakażeń. Nie są to jedynie zakażenia związane z miejscem operowanym (ZMO), ale również odległe od niego, a towarzyszące procedurze – po intubacji, mechanicznym czyszczeniu jelita, cewnikowaniu

pęcherza moczowego itd. Obserwuje się różnego typu infekcje, zapalenie płuc, dróg moczowych czy uchyłków okrężnicy, a także sepsę. Zakażenia stanowią nie tylko problem zdrowotny, ale i ekonomiczny.

Mówiąc o zakażeniach bakteryjnych, mamy na myśli zakażenia egzogenne i endogenne. Zakażenia egzogenne to takie, które pochodzą z zewnątrz: konkretnie ze środowiska szpitalnego. Zakażenia endogenne pochodzą od samego pacjenta i to one są główną przyczyną zakażeń okołoperacyjnych. Jak się okazuje, do rozwoju SSI przyczynia się brak równowagi w ekosystemie jelit.

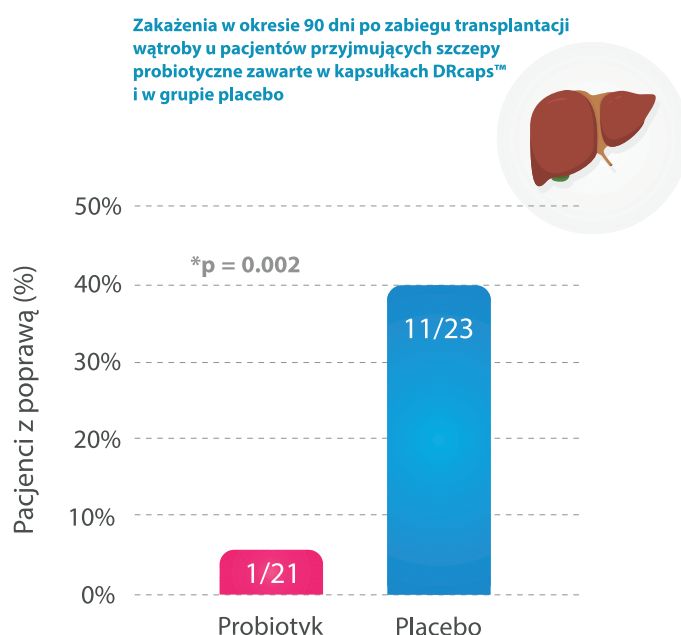
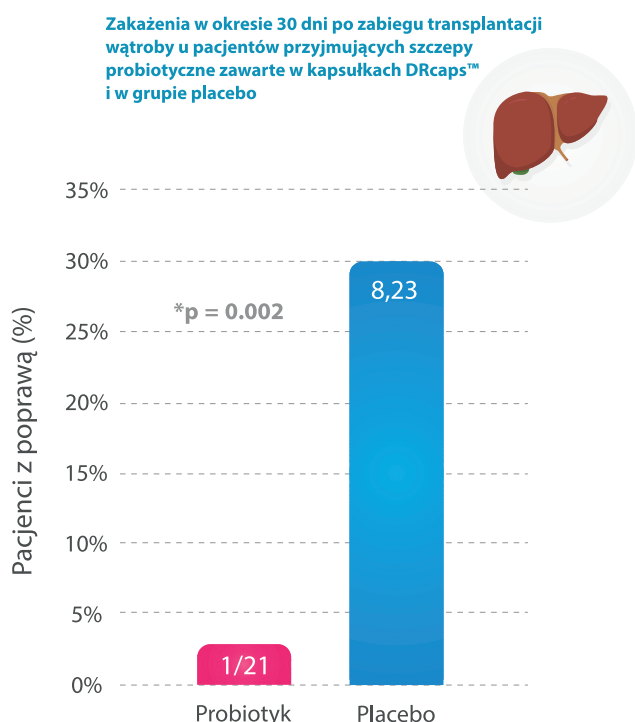
O dysbiozę podczas operacji wcale nie jest tak trudno. Standardem jest stosowanie antybiotykoterapii, a często i mechaniczne czyszczenie jelita u pacjenta. Nie tylko antybiotyki stanowią problem. Już sama operacja wytrąca mikrobiotę jelitową z równowagi. Do dysbiozy dochodzi już sześć godzin po zabiegu. Zmienia się stosunek bakterii Gram-ujemnych do Gram-dodatnich na korzyść tych pierwszych. W jelicie rosną w siłę populacje *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae* i *Bacteroidetes*, a maleje liczba bakterii z rodzaju *Lactobacillus*. Stan ten może się utrzymywać nawet do 3 miesięcy po operacji. Mikrobiocie jelitowej szkodzi również stres, który niewątpliwie towarzyszy pacjentowi przed zabiegiem. Dysbioza sprzyja zakażeniu za sprawą naru-

szonej bariery jelitowej. Jak wiemy, antygeny i toksyny bakteryjne, które przedostają się do krwiobiegu, powodują stan zapalny w organizmie.

Biorąc pod uwagę, że mikrobiota odgrywa istotną rolę w inicjowaniu procesu zapalnego, właściwe wydaje się **zastosowanie w profilaktyce zakażeń szpitalnych probiotyków**. Jakie są założenia tego typu interwencji? Probiotyki ograniczają możliwości namnażania się drobnoustrojów patogennych i sprzyjają tworzeniu się biofilmów bakterii, które z nimi konkurują. W efekcie mikrobiota pacjenta może zachować względną stabilność mikrobiologiczną w sytuacji, gdy dojdzie do ingerencji obciążonej ryzykiem zakażenia, takiej jak np. uszkodzenie ciała skalpelem podczas operacji.

Zalety probiotykoterapii zostały opisane w ponad 3000 artykułach. Podsumowaniem najważniejszych badań zajęli się Skonieczna-Żydecka i wsp. w pracy opublikowanej w 2018 r. Polscy naukowcy wzięli pod lupę 35 badań klinicznych, w których wzięło udział aż 3028 dorosłych pacjentów. Badani przechodzili różne zabiegi chirurgiczne, ale łączyło ich to, że stosowali probiotyki, prebiotyki albo synbiotyki. Przeprowadzona metaanaliza wyników wykazała, że u większości pacjentów otrzymujących probiotyki:

- **Odnotowano korzystne zmiany w ich mikrobiocie jelitowej.** Zwiększyła się liczebność bakterii rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. U pacjentów



Rycina 7. Wpływ szczepów probiotycznych zawartych w kapsułkach DRcaps™ na częstość występowania zakażeń po 30 i 90 dniach od transplantacji. Źródło: Grąt i wsp. 2017

przyjmujących placebo lub antybiotyki sytuacja była odwrotna: liczba sprzyjających zdrowiu bakterii malała, a proliferacji uległy populacje bakterii potencjalnie chorobotwórczych: *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* i *Candida*.

- **Doszło do redukcji stanu zapalnego.** Zmniejszyły się wartości stężeń markerów, takich jak białko C-reaktywne (CRP) i interleukina 6 (IL-6).
- **Znacząco wzrosło stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFAs)**, przy czym wraz z wydłużaniem czasu probiotykoterapii zmniejszało się stężenie kwasu propionowego. Jest to korzystna zmiana, ponieważ nadmiar tego metabolitu może m.in. powodować zmiany w obrębie centralnego układu nerwowego i zakłócać aktywność niektórych neurotransmiterów.
- **Odnotowano rzadsze występowanie powikłań pooperacyjnych**, takich jak biegunka, zapalenie płuc, zakażenie rany operacyjnej czy sepsa.
- **Istotnie skrócił się czas konieczności przyjmowania antybiotyków, gorączki pooperacyjnej i pobytu w szpitalu.** Szybciej też wprowadzono płyny i stałą dietę.

W medycynie opartej na faktach (EBM, ang. evidence-based medicine) metaanaliza pozwala wyciągać najpewniejsze wnioski ze zbioru badań. To właśnie na jej podstawie można tworzyć rekomendacje dla lekarzy i farmaceutów. I chociaż sprawdzenie poszczególnych zmiennych nie przyniosło konkretnych wytycznych co do dawki czy czasu trwania probiotykoterapii, to z pewnością potwierdziło, że taka interwencja ma sens.

Jedną z najbardziej skomplikowanych operacji jest przeszczep wątroby. To zabieg niezwykle trudny, z możliwością wielu komplikacji. W 2017 r. Grąt i wsp. ocenili działanie hepatoprotekcyjne szczepów zawartych w omawianym probiotyku w okresie okołopooperacyjnym. Dwudziestu jeden pacjentów z marskością wątroby, oczekujących na przeszczep narządu, przyjmowało probiotyk przez co najmniej dwa tygodnie przed planowanym zabiegiem w dawce 3×10^9 CFU dziennie. Badanie kontrolowane było 23-osobową grupą placebo. Analiza wskaźników pooperacyjnych wykazała, że w porównaniu z grupą placebo w grupie probiotycznej nastąpił **szybszy pooperacyjny spadek aminotransferaz ALT i AST oraz stężenia bilirubiny**.

Zespół doktora Grąta ocenił również częstość występowania zakażeń po transplantacji. Po 90 dniach tylko 1 na 21 osób przyjmujących probiotyki miała powikłania – dla porównania aż 11 z 23 osób z grupy placebo borykało się z zakażeniami.

3. Wsparcie terapii chorób wątroby

Epidemią XXI wieku jest niewątpliwie niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD). Aktualnie stosuje się również alternatywną nazwę, wskazującą na przyczynę schorzenia: MAFLD, czyli stłuszczeniową chorobę wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi. Nazwa MAFLD, poprzez usunięcie słowa związanego z alkoholem, nie powoduje też niepotrzebnie złych skojarzeń.

Już ponad miliard osób na całym świecie usłyszało diagnozę NAFLD/MAFLD. Stłuszczenie stanowi najczęstszą przyczynę przewlekłych chorób wątroby. U ok. 70% osób NAFLD/MAFLD przyjmuje postać łagodną (tzw. stłuszczenie proste, gdzie dochodzi tylko do odkładania się triglicerydów w hepatocytach), ale u 1/3 pacjentów mamy postać z tendencją do progresji, która przechodzi w NASH, czyli stłuszczeniowe zapalenie wątroby. To z kolei u ok. 1/4 osób doprowadzić może do marskości i w konsekwencji do raka.

W przypadku NAFLD/MAFLD mówi się o tzw. **teorii wielu trafień** (ang. multiple hits hypothesis), gdyż mechanizm powstawania choroby jest wielotorowy. Głównym czynnikiem rozwoju NAFLD/MAFLD jest nieprawidłowa (wysokotłuszczowa i wysokowęglowodanowa) dieta, prowadząca do otyłości. Pacjenci, którzy przechodzą na właściwą dietę oraz zaczynają dbać o aktywność fizyczną, są w stanie istotnie poprawić stan zdrowia swojej wątroby. Utrata 5% wyjściowej wagi ciała pozwala osiągnąć nawet 75% remisji w przypadku NAFLD/MAFLD.

Jak to się dzieje, że nieprawidłowa dieta przekłada się na proces stłuszczenia wątroby? Badania z ostatnich lat wyraźnie mówią, że ważnym mediatorem tych zmian jest mikrobiota jelitowa, a dysbiozę powinno się posadzić na ławie oskarżonych wespół z innymi czynnikami powodującymi NAFLD/MAFLD – środowiskowymi, genetycznymi, epigenetycznymi czy metabolicznymi.

W 2017 r. Ma i wsp. opublikowali pracę przeglądową, która ukazuje, jak na poziomie mechanizmów molekularnych wygląda związek między dysbiozą a rozwojem stłuszczenia wątroby. Przedstawili oni cztery mechanizmy, w których pośredniczy mikrobiota jelitowa, sprzyjające rozwojowi NAFLD/MAFLD:

- **Procesy zapalne.** Są one wywołane przede wszystkim przedostawaniem się do krążenia lipopolisacharydu (LPS). Badacze podkreślili związek pomiędzy zwiększonym poziomem LPS a chorobami metabolicznymi.
- **Insulinooporność.** Obniżona wrażliwość komórek na insulinę bezpośrednio przyczynia się do rozwoju NAFLD/MAFLD, gdyż przyspiesza gromadzenie się tłuszczu i zapalenie w hepatocytach (komórkach wątrobowych). Wiadomo, że stan zapalny intensyfikuje insulinooporność, a ta z kolei pogłębia stan zapalny, co stanowi błędne koło, prowadzące w efekcie do pogorszenia się stanu wątroby.
- **Metabolizm choliny.** Cholina jest kluczowym czynnikiem dla metabolizmu lipidów w wątrobie. Po wchłonięciu z jelit jest ona przetwarzana przez gospodarza do fosfatydylocholiny, która pomaga w wydalaniu cząstek VLDL z wątroby. Jej niedobór w diecie sprawia, że triglicerydy zaczynają gromadzić się w hepatocytach. Z tego powodu niektóre suplementy diety, mające za zadanie wspieranie pracy wątroby, zawierają właśnie cholinę.

Jaki związek z metabolizmem choliny ma mikrobiota? W przypadku dysbiozy enzymy wytwarzane przez niektóre gatunki bakterii jelitowych przekształcają cholinę w trimetyloaminę (TMA) lub dimetyloaminę (DMA). Tym samym spada dostępność choliny w wątrobie. To jednak nie wszystko. Jeśli do wątroby zamiast choliny trafia TMA, to dalej jest ona przekształcana przez oksydazę flawinową do tlenu trimetyloaminy (TMAO), który jest toksyczny i wywołuje stan zapalny. W badaniach wykazano, że dorośli z NAFLD/MAFLD mają zwiększone stężenia TMAO w surowicy. Z kolei wyższy poziom TMAO we krwi wiąże się z większym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych.

- **Metabolizm kwasów żółciowych.** Nieprawidłowa, dysbiotyczna mikrobiota jelitowa jest w stanie modulować metabolizm kwasów żółciowych poprzez

zaburzenie stosunku I-rzędowych do II-rzędowych kwasów żółciowych. Z powodu różnic w pokrewieństwie tych dwóch klas kwasów żółciowych do receptora FXR następują zmiany w syntezie i metabolizmie kwasów żółciowych, które wpływają na obrót triglicerydami w wątrobie i przyczyniają się pośrednio do ich odkładania w hepatocytach.

Zważywszy na skomplikowane powiązania pomiędzy mikrobiotą jelitową a rozwojem NAFLD/MAFLD, wskazuje się na możliwość skutecznej i bezpiecznej terapii stłuszczenia wątroby poprzez przywrócenie homeostazy jelitowej pacjentom za pomocą probiotyków, prebiotyków, synbiotyków i antybiotyków. Warto zwrócić uwagę, że z analizy dotychczasowych badań wynika, że skuteczniejsze są probiotyki wieloszczepowe niż te z pojedynczym rodzajem bakterii. Szczepy zawarte w tym rozdziale mogą stanowić wsparcie dla funkcjonowania wątroby, poprzez poprawę integralności bariery jelitowej, działanie przeciwzapalne i modulujące produkcję kwasów żółciowych. Badanie Gręta i wsp. potwierdza ich właściwości hepatoprotekcyjne.

4. Działanie immunomodulujące i przeciwzapalne

Immunomodulacja polega na regulacji lub modyfikacji funkcji układu odpornościowego. Może to obejmować zarówno stymulację, jak i supresję odpowiedzi immunologicznej, w zależności od potrzeb organizmu. Celem immunomodulacji może być m.in. wzmocnienie układu odpornościowego do walki z infekcjami. Stan zapalny natomiast jest naturalną odpowiedzią układu odpornościowego na infekcje lub uszkodzenia tkanki. Jednak przewlekły stan zapalny może prowadzić do szeregu poważnych problemów zdrowotnych.

Szczepy probiotyczne zawarte w kapsułkach DRcaps™ wykazują działanie przeciwzapalne poprzez zmniejszenie ekspresji szlaków zapalnych w enterocytach, obniżenie stężenia cytokin prozapalnych oraz stymulację syntezy cytokin przeciwzapalnych.

W badaniu Cazzoli i wsp. szczepy *L. helveticus* Rosell® – 52 oraz *B. bifidum* Rosell® – 71 zostały przebadane pod kątem oddziaływania probiotyku na częstość występowania infekcji pokarmowych oraz górnych

dróg oddechowych u dzieci w wieku 3–7 lat. Stwierdzono, że w okresie 3 miesięcy dzieci przyjmujące probiotyki **rzadziej doświadczają infekcji** w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Stosowanie probiotyków wiązało się z 25-procentowym obniżeniem ryzyka względnego wystąpienia infekcji w trakcie okresu suplementacji (95% CI 0,6–44,3%; $p = 0,045$).

W badaniu Boge'a i wsp. seniorzy (> 70 r.ż.) stosujący bakterie *L. casei* wytwarzali po szczepieniu **większą ilość przeciwciał przeciw wirusowi grypy**. Wskazuje to na zdolność szczepów zawartych w kapsułkach DRcaps™ do wspierania działania układu odpornościowego.

5. Wsparcie trawienia laktozy i skrobi

Trawienie laktozy wymaga obecności β -galaktozydazy. Jest to enzym, który u pacjentów z nietolerancją laktozy charakteryzuje się zbyt niską aktywnością. *L. lactis* Rosell® – 1058 i *L. casei* Rosell® – 215 posiadają aktywność enzymatyczną β -galaktozydazy, przez co mogą wspomóc trawienie laktozy. Ponadto oba szczepy posiadają zdolność produkcji α -glukozydazy – enzymu trawiącego skrobię. Niestrawiona skrobia może być przyczyną wzdęć. Szczep *L. casei* Rosell® – 215 jest zdolny do trawienia fruktooligosacharydów, które – niestrawione – zwalniają pasaż jelitowy.

Wykazano również, że zastosowanie szczepów probiotycznych *L. helveticus* Rosell® – 52 i *L. rhamnosus* Rosell® – 11, poprawiało jakość życia pacjentów z nietolerancją laktozy, zmniejszając częstość defekacji oraz ból brzucha.

PROBIOTYK WSPIERAJĄCY PROCESY IMMUNOLOGICZNE I PRZEBUDOWĘ KOŚCI

Z tego rozdziału dowiesz się:

- Jak probiotyki wpływają na procesy przebudowy kości?
- Jak probiotyki mogą wpływać na układ immunologiczny?
- Jakie są główne zalecenia do przyjmowania szczepów *L. paracasei* 8700:2, *L. plantarum* HEAL 9 oraz *L. plantarum* HEAL 19, zawartych w SANPROBI® Osteo?

Aby wspierać prawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego, potrzebne są odpowiednie składniki, w tym witamina D i szczepy probiotyczne. W szczególności:

- *Lactocaseibacillus paracasei* 8700:2 (wcześniej *Lactobacillus paracasei* 8700:2),
- *Lactiplantibacillus plantarum* HEAL 9 (wcześniej *Lactobacillus plantarum* HEAL 9),
- *Lactiplantibacillus plantarum* HEAL 19 (wcześniej *Lactobacillus plantarum* HEAL 19).

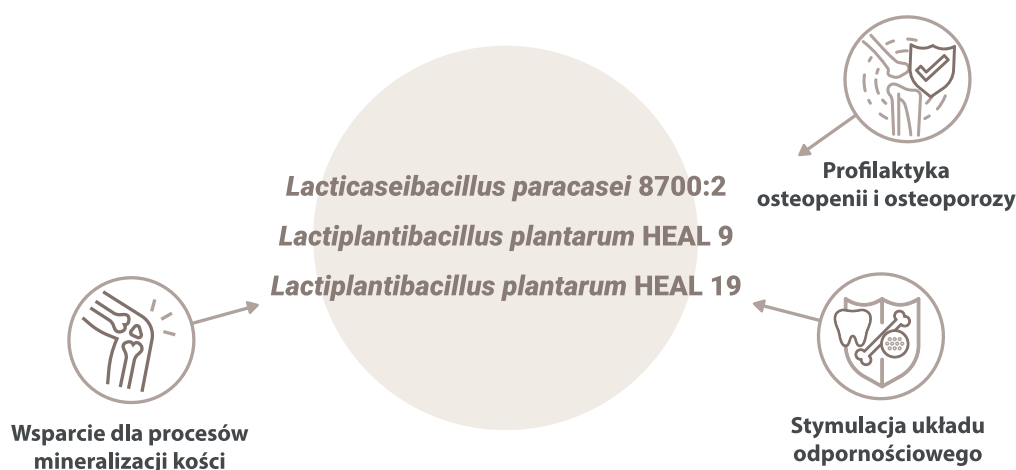
Mechanizmy działania

Zarówno powyższe szczepy, jak i witamina D są znane z korzystnego wpływu na procesy immunologiczne, w tym na przebudowę kości. Zastosowane w preparacie szczepy probiotyczne wspomagają wchłanianie wapnia. Zestaw probiotyczny ma również działanie poprawiające integralność bariery jelitowej oraz immunomodulujące. Obniża miano cytokin prozapalnych

w kościach. Dzięki stosowaniu produktu zawierającego szczepy probiotyczne i witaminę D możemy skutecznie wspomagać nasze mechanizmy obronne.

Główne rekomendacje

1. Profilaktyka osteopenii i osteoporozy
2. Wsparcie dla procesów mineralizacji kości
3. Stymulacja układu odpornościowego



MECHANIZMY:

- ✓ zwiększanie wchłaniania wapnia
- ✓ obniżenie poziomu cytokin prozapalnych w kościach
- ✓ wzmacnianie bariery jelitowej

1. Profilaktyka osteopenii i osteoporozy

Przebudowa kości to stały proces przebiegający w naszym organizmie. W szkielecie dorosłego człowieka co roku wymienia się 5-10% istniejących kości. Jest to proces trwający wiele miesięcy. W pierwszym jego etapie dochodzi do degradacji istniejącej już tkanki kostnej. Za ten etap odpowiadają **osteoklasty** (czyli komórki kościogubne). Potem następuje powolna, trwająca nawet 6 miesięcy, odbudowa kości przy udziale **osteoblastów** (komórek kościotwórczych). Prawidłowa przebudowa zapewnia wytrzymałość mechaniczną kości i tym samym chroni przed zwiększonym ryzykiem złamań. Utratę gęstości kości nazywamy **osteopenią**. Jeśli jest ona nadmierna, dochodzi do **osteoporozy**.

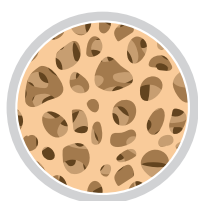
U osób chorujących na osteoporozę utrata masy kostnej przewyższa jej odbudowę. Proces ten jest modulowany przez układ immunologiczny. Produkowane przez limfocyty cytokiny mogą zarówno nasilać utratę kości, jak i promować tworzenie kości. I tu swoje „trzy grosze” wtrąca mikrobiota jelitowa, która wpływając

na integralność bariery jelitowej, jest w stanie zmieniać produkcję cytokin przez limfocyty. Zależności między mikrobiotą a przebudową kości określa się mianem **osi mikrobiota-jelito-kość**, a naukę zajmującą się relacją między układem immunologicznym a metabolizmem kości nazywamy **osteimmunologią**.

Do osteoporozy dochodzi szczególnie często u kobiet w okresie pomenopauzalnym, kiedy wygasa funkcja jajników i znacząco spada poziom produkowanych estrogenów. Spadek poziomu estrogenów indukuje z kolei zmiany w mikrobiocie – wzrost liczby patogenów. Profesor Roberto Pacifici z Uniwersytetu Emory, będący liderem w dziedzinie osteoimmunologii, wykazał, że niedobór estrogenów i związana z nim dysbioza powodują, że bariera jelitowa staje się bardziej przepuszczalna dla bakterii jelitowych i ich metabolitów. Aktywuje to limfocyty Th17, które wędrują do szpiku kostnego i produkują cytokiny, takie jak TNF- α , RANKL, IL-17. To właśnie one ostatecznie promują utratę gęstości kości. Podawanie odpowiednich probiotyków jest w stanie ograniczać takie zmiany.

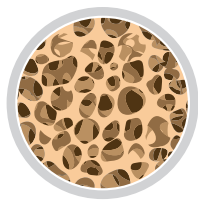
Badania przeprowadzane z udziałem zwierząt, którym usunięto jajniki, pokazały, że spadek poziomu estrogenów wywołuje zmiany w mikrobiocie. Następuje wzrost liczby patogenów i rozszczelnienie bariery jelitowej. Po pewnym czasie u zwierząt obserwuje się utratę masy kostnej. Ohlsson i wsp. wykazali, że podawanie szczepów probiotycznych *L. paracasei* 8700:2, *L. plantarum* HEAL 9 oraz *L. plantarum* HEAL 19 zapobiega takiemu scenariuszowi.

W badaniu Jansson i wsp. te same szczepy podawano przez 12 miesięcy 249 kobietom po menopauzie. Do badania zakwalifikowano wyłącznie kobiety, które nie przyjmowały hormonalnej terapii zastępczej, aby wykluczyć działanie estrogenów. Badanie było kontrolowane podawaniem placebo. Okazało się, że pacjentki, które przyjmowały probiotyk przez rok, **miały większą gęstość mineralną kośćca odcinka lędźwiowego kręgosłupa** niż kobiety, które dostawały pla-



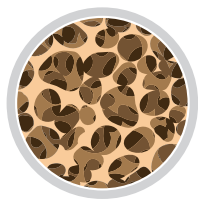
Zdrowa kość

Standardowa gęstość kości



Osteopenia

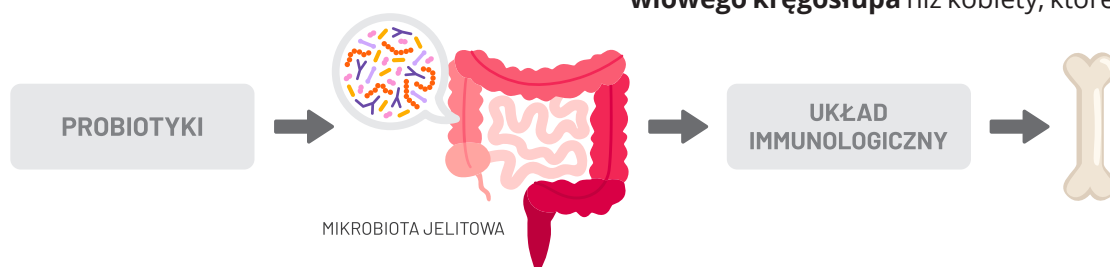
Obniżona gęstość kości



Osteoporoza

Bardzo niska gęstość kości

Rycina 8. Przekroje kości: zdrowa kość, kość z osteopenią, kość z osteoporozą

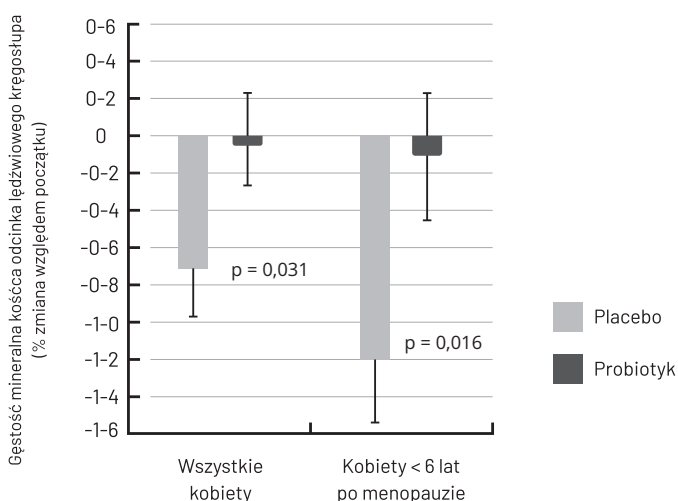


Rycina 9. Schemat zależności między mikrobiotą jelitową a kościotworzeniem

cebo. Oznacza to, że stosowanie probiotyku zatrzymało utratę masy kostnej w grupie kobiet przyjmujących probiotyk, co może stanowić strategię w profilaktyce osteoporozy.

Ważne jest to, że wpływ ochronny probiotyków na gęstość kości był większy u kobiet, które przeszły menopauzę w ciągu ostatnich 6 lat, co wskazuje, że im wcześniej będziemy podawać probiotyki, tym lepszych wyników możemy się spodziewać.

Witamina D, która stanowi uzupełnienie formuły, niezbędna jest do prawidłowego wchłaniania się wapnia.

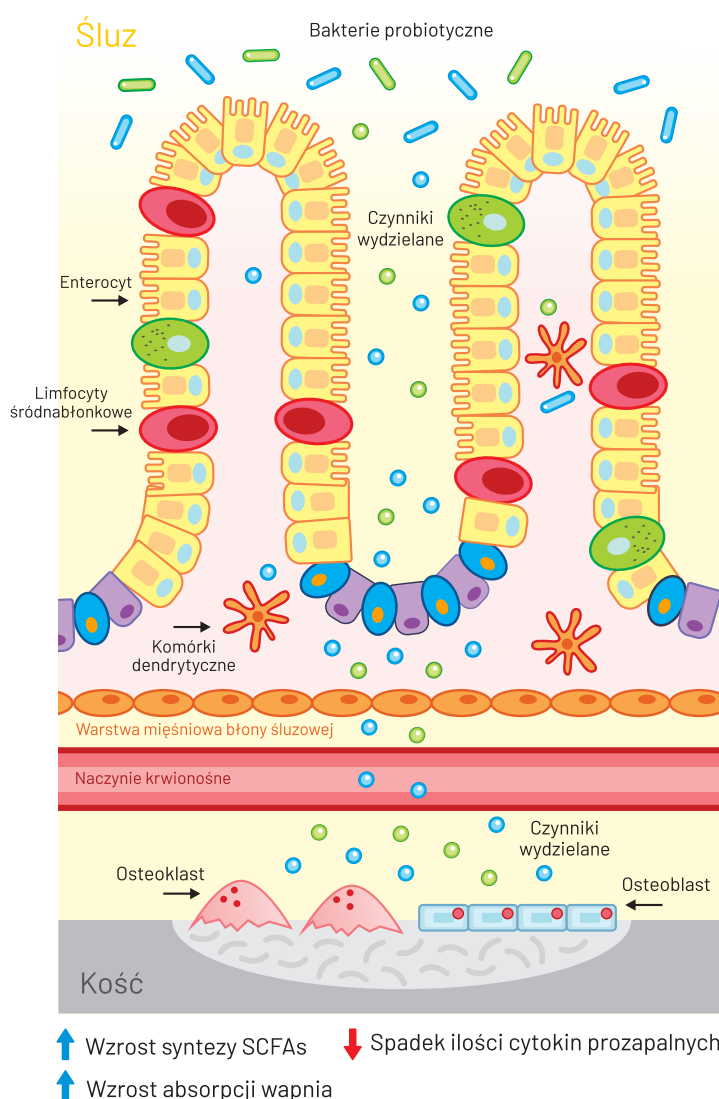


Rycina 10. Zmiana gęstości mineralnej kości u kobiet po 12 miesiącach trwania badania. Źródło: Jansson i wsp. 2019

Jak długo powinno stosować się probiotyk, aby uzyskać korzystne efekty dla zdrowia kości? Wiele wskazuje na to, że czas ten powinien być stosunkowo długi, ponieważ proces przebudowy kości trwa u ludzi kilka miesięcy. **Probiotyk najlepiej przyjmować ok. 12 miesięcy**, ale oczywiście można przyjmować go również dłużej. Czas działa tu zdecydowanie na naszą korzyść.

2. Wsparcie dla procesów mineralizacji kości

Wybrane szczepy probiotyczne, takie jak *L. paracasei* 8700:2, *L. plantarum* HEAL 9 i *L. plantarum* HEAL 19, poprawiają integralność bariery jelitowej. Dodatkowo probiotyki są w stanie pobudzać wchłanianie wapnia i stoi za tym kilka mechanizmów. Pierwszym z nich jest stymulacja syntezy białek odpowiedzialnych za wchłanianie wapnia w nabłonku jelit. Drugim – produkcja fitaz, które rozkładają fityny znajdujące się w produktach wysokobłonnikowych. Fityny to



Rycina 11. Korzystny wpływ bakterii probiotycznych na kości. Potencjalny mechanizm. Źródło: Collins i wsp. 2017

Dlaczego probiotyki działają?

Sprawiają, że wapń lepiej wchłania się w jelitach.

Wzmacniają barierę jelitową, przez co zmniejszają ilość cytokin prozapalnych w kościach.

Oddziałując na śluzówkę jelit, aktywują układ odpornościowy i hormonalny, co stymuluje procesy odbudowy tkanki kostnej.

Rycina 12. Mechanizm działania probiotyków na procesy kościotwórcze. Źródło: Stachowska E. Jak zadbać o zdrowe kości

związki, które tworzą kompleksy ograniczające wchłanianie pierwiastków, takich jak wapń.

Szczepki w probiotyku wspierającym procesy immunologiczne zwiększają również produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFAs). Związki te zakwaszają środowisko jelit, a tym samym zmniejszają wytrącanie się wapnia w postaci fosforanów eliminowanych wraz z kałem. Efektem jest zwiększone wchłanianie wapnia – podstawowego minerału odpowiadającego za prawidłowe właściwości mechaniczne kości. Odpowiednie wchłanianie wapnia z jelit jest kluczowe dla procesów mineralizacji zarówno zębów, jak i kości. To niezwykle ważne w prewencji osteoporozy, a także w trakcie zrastania się kości po złamaniach. Złamanie kości, hospitalizacja oraz chirurgiczne leczenie złamań wymagają często podawania antybiotyków i wiążą się ze sporym stresem. Są to istotne czynniki, które wywołują dysbiozę. Badania przeprowadzone z udziałem zwierząt pokazują, że suplementacja probiotykami **poprawia procesy kościotworzenia po operacji**, co wskazuje na to, że probiotykoterapia może być istotnym czynnikiem w procesie gojenia kości u ludzi po chirurgicznym leczeniu złamań.

3. Stymulacja układu odpornościowego

Układ immunologiczny ma na celu ochronę organizmu przed infekcjami i chorobami poprzez identyfikację i likwidowanie patogenów oraz komórek nowotworowych. Nasz układ odpornościowy rozsiany jest po całym ciele. Jego komórki są bardzo mobilne. Limfocyt T, który dziś jest w jelitach i podlega interakcji z mikrobiotą jelitową, jutro może pojawić się w płucach. Z tego względu to, co się dzieje w jelitach, przekłada się na funkcjonowanie górnych dróg oddechowych i ich podatność na infekcje.

Aż 75% komórek układu immunologicznego znajduje się w jelitach, a dokładnie mówiąc w GALT (czyli gut-associated lymphoid tissue). Jest to bowiem największa powierzchnia kontaktu naszego organizmu ze światem zewnętrznym i bytującymi w nim mikroorganizmami. Tu produkowane jest aż 90% wszystkich przeciwciał.

Bardzo ważną strukturą GALT, w której zachodzi komunikacja między mikrobiotą a układem odpornościowym, są kępki Peyera. Są to skupiska

grudek limfatycznych, w których zgromadzona jest ogromna ilość limfocytów B i T oraz komórek dendrytycznych. Kępki Peyera pobierają różne antygeny ze światła jelita i przekazują je leżącym głębiej makrofagom i komórkom dendrytycznym, które prezentują antygeny limfocytom T. Takie „wyszkolone” i rozpoznające określone antygeny limfocyty T krążą później po całym ciele i jeśli tylko spotkają patogeny, intensywnie się dzielą i inicjują reakcję obronną, która skutecznie pozwala opanować infekcję.

Probiotyki, wchodząc w interakcję z kępkami Peyera, modulują odpowiedź immunologiczną – wpływają na produkcję cytokin przez makrofagi i wpływają na powstawanie limfocytów T regulatorowych, co korzystnie wpływa na homeostazę immunologiczną w błonie śluzowej jelit.

Probiotyki pełnią w GALT bardzo ważną funkcję. Stymulują one dojrzewanie limfocytów B, które następnie przekształcają się w plazmocyty i produkują IgA. IgA to rodzaj przeciwciał, który chroni śluzówkę jelit poprzez wiązanie i neutralizację obcych antygenów i toksyn. Immunoglobuliny A hamują zatem przyleganie bakterii i wirusów do komórek nabłonka jelitowego i ich późniejszą penetrację do wnętrza organizmu.

Bakterie probiotyczne stoją również „na straży błony śluzowej”, ponieważ ograniczają dostęp bakterii patogennych do śluzówki jelit. Dodatkowo antagonizują patogeny, produkując bakteriocyny i konkurując z nimi o składniki pokarmowe.

Probiotyki wytwarzają również SCFAs (krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe), takie jak maślan, octan i propionian. SCFAs obniżają pH i przez to sprawiają, że środowisko jelit staje się nieprzyjazne dla wzrostu patogenów. SCFAs, a szczególnie maślan, stymulują syntezę złącz ścisłych bariery jelitowej oraz mają działanie odżywcze i regenerujące dla enterocytów budujących barierę jelitową.

Probiotyki poprawiają również integralność bariery jelitowej poprzez stymulację produkcji mucyny, poprawiającej właściwości barierowe śluzu.

Dlaczego integralność bariery jelitowej jest tak ważna w kontekście odporności? Wiele patogenów wykorzystuje jelita jako furtkę, przez którą mogą dostać się do układu krwionośnego, a z niego do innych organów znajdujących się w naszym organizmie.

Istotna jest także nadmierna penetracja przez barierę jelitową fragmentów bakterii, takich jak LPS, które wywołują stan zapalny. To z kolei obciąża układ immunologiczny, który zamiast np. bronić płuc, „gasi pożar” w jelitach.

Najlepsze „boostery” odporności to - według najnowszych badań naukowych - odpowiednia ilość snu, wysokobłonnikowa dieta roślinna, umiarkowane ćwiczenia, odpowiednie nawodnienie i redukcja stresu. Odporność poprawiają też zdrowe tłuszcze - przede wszystkim kwasy omega-3. W odniesieniu do suplementacji - rekomendowane są przede wszystkim witamina D i probiotyki.

Metaanaliza opublikowana w Cochrane, na podstawie 23 badań, w których wzięło udział prawie 7000 dzieci od 1 miesiąca do 11 roku życia, wskazuje na to, że stosowanie probiotyków zmniejsza liczbę zachorowań, skraca czas ich trwania i ogranicza konieczność stosowania antybiotyków.

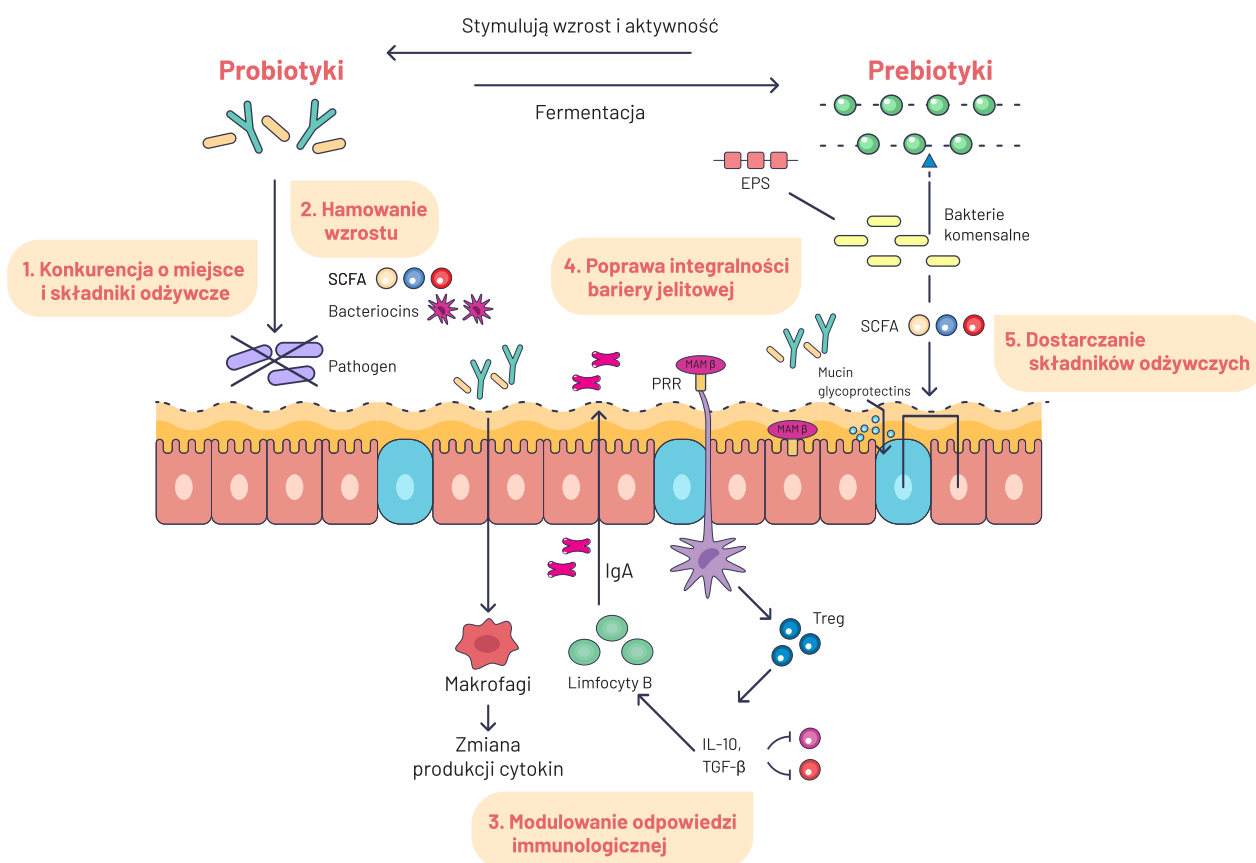
Warto podkreślić, że probiotyki, w przeciwieństwie do antybiotyków, są również pomocne w infekcjach wirusowych. Wynika to z ich zdolności do poprawy integralności bariery jelitowej, stymulacji limfocytów

T i NK pożerających komórki zarażone wirusem oraz wzrostu produkcji IgA, która neutralizuje wirusy.

W badaniach z udziałem zwierząt wykazano, że mimo iż probiotyki podawano doustnie, to oddziaływały one na poprawę odpowiedzi immunologicznej płuc, dzięki czemu zmniejszało się miano wirusa i rosła przeżywalność zainfekowanych zwierząt.

Badania kliniczne, które wykonano dla *L. paracasei* 8700:2 i *L. plantarum* HEAL9, również wskazują na ich potencjał we wzmacnianiu odporności. W potrójnie zaślepionym badaniu Berggren i wsp. wzięły udział 272 osoby. Badanie trwało 12 tygodni. Okazało się, że przyjmowanie kombinacji tych dwóch szczepów probiotycznych **zmniejszyło ryzyko wystąpienia przeziębienia z 67% do 55%**, a w przypadku wystąpienia infekcji skróciło czas jej trwania o ponad 2 dni, w stosunku do placebo. Zmniejszyła się też liczba odczuwanych objawów przeziębienia, w szczególności bólu gardła.

Z kolei w badaniu Ahrén i wsp. wykazano, że stosowanie połączenia *L. paracasei* 8700:2 i *L. plantarum* HEAL 9 **zmniejszyło ryzyko nawracających infekcji aż o 30%** i **zmniejszyło spożycie środków przeciwbólowych w trakcie przeziębienia o 18%**.



Rycina 13. Wspomaganie homeostazy mikrobioty jelitowej, utrzymanie integralności bariery jelitowej oraz modulowanie odpowiedzi immunologicznej za pomocą prebiotyków, probiotyków i postbiotyków. Źródło: Liu i wsp. 2022

PASTERYZOWANA AKKERMANSIA MUCINIPHILA MUC^T

Z tego rozdziału dowiesz się m.in.:

- Co to są postbiotyki?
- Dlaczego *Akkermansia muciniphila* jest wyjątkową bakterią komensalną, sprzyjającą zdrowiu metabolicznemu i długowieczności?
- Jakie są główne zalecenia do przyjmowania pasteryzowanej bakterii *Akkermansia muciniphila*, zawartej w SANPROBI® Premium – The Akkermansia Company™?

Nową erę probiotykoterapii otwiera pasteryzowana *Akkermansia muciniphila* Muc^T. *Akkermansia muciniphila* nie jest żywym probiotykiem, lecz bakterią pasteryzowaną, a więc celowo i w sposób kontrolowany „uśmierconą”. Tego typu produkt nazywamy postbiotykiem.

Postbiotyki *Akkermansia muciniphila*

Obecnie pasteryzowana *Akkermansia muciniphila* Muc^T jest jedynym postbiotykiem dostępnym na polskim rynku.

Akkermansia muciniphila Muc^T jest Gram-ujemną, ściśle beztlenową bakterią komensalną. Stanowi od 0,5 do 5% (średnio ok. 3%) mikroorganizmów jelitowych występujących w jelicie człowieka, niemniej kolonizuje ona najważniejsze miejsce kontaktu mikrobioty jelitowej z naszym organizmem – śluzówkę jelita. *Akkermansia* żywi się mucyną, znajdującą się w śluzie pokrywającym barierę jelitową. Mucyna jest ważnym składnikiem śluzu i decyduje o jego właściwościach barierowych, więc jej ubytek mógłby być niekorzystny. Jak jednak wykazano, produkcja śluzu i mucyny, w obecności *Akkermansii* rośnie. Najprawdopodobniej odpowiada za to białko AMUC_1100, znajdujące się na powierzchni bakterii, które pobudza wytwarzające śluz komórki kubkowe do pracy.

Korzystny wpływ metaboliczny *Akkermansii* sprawił, że stworzenie postaci farmaceutycznej bakterii stało się dla naukowców ważnym celem. Nie było to jednak tak proste, jak w przypadku większości probiotyków. Komplikacją było opracowanie specyficznych pożywek, potrzebnych do namnażania bakterii na skalę przemysłową. Dodatkowo, w środowisku tlenowym

Co to jest postbiotyki?

W 2021 r. Stowarzyszenie ISAPP (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotic) na nowo zdefiniowało pojęcie „postbiotyku”. Definicja ta stanowiła konsensus grupy ekspertów z różnych dziedzin nauki, w tym przedstawicieli nauk podstawowych oraz klinicznych. O ile probiotykiem nazywamy żywe drobnoustroje korzystnie wpływające na zdrowie gospodarza, to postbiotykiem jest preparat zabitych, inaktywowanych drobnoustrojów – również wywierający działanie prozdrowotne.

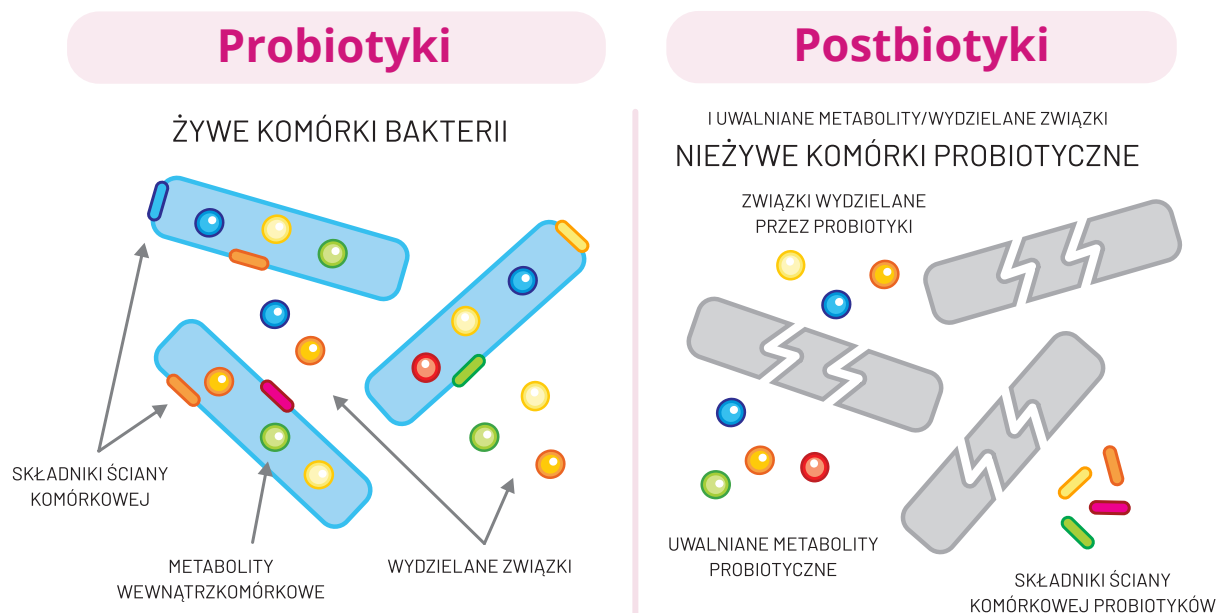
Wcześniej postbiotykami nazywano często produkty przemiany materii bakterii, czyli ich metabolity, takie jak np. kwas masłowy. Wg nowej terminologii, metabolity bakterii, są po prostu oczyszczonymi supernatantami. Zgodnie z nową definicją ISAPP postbiotykiem musi zawierać inaktywowane komórki drobnoustrojów lub ich składowe, z metabolitami lub bez nich, a także korzystnie wpływać na zdrowie gospodarza. (Szajewska, 2023)

Akkermansia nie jest w stanie przeżyć nawet 24 godzin. W toku prowadzonych badań okazało się jednak, że bakteria jest również aktywna metabolicznie po pasteryzacji, a więc jako postbiotyki.

Za prozdrowotne właściwości bakterii *Akkermansia muciniphila* Muc^T odpowiada przede wszystkim białko AMUC_1100. Jest to białko, które znajduje się na po-

Tabela 2. Definicje ISAPP dotyczące produktów zawierających mikroorganizmy korzystne dla zdrowia człowieka. Źródło: Szajewska, 2023

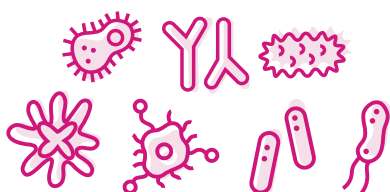
TERMIN	DEFINICJA
Probiotyki	Żywe drobnoustroje, które podane w odpowiedniej ilości wywierają korzystne działanie na organizm gospodarza.
Prebiotyki	Substraty, które są wybiórczo wykorzystywane przez drobnoustroje gospodarza i w ten sposób korzystnie wpływają na jego zdrowie.
Synbiotyki	Mieszanina składająca się z żywych drobnoustrojów i substratu/substratów wybiórczo wykorzystywanych przez drobnoustroje gospodarza i korzystnie oddziałujących na jego organizm; działanie to może być komplementarne lub synergistyczne.
Postbiotyki	Preparat nieożywionych drobnoustrojów i/lub ich składników, korzystnie wpływający na zdrowie docelowego gospodarza.



Rycina 14. Różnice pomiędzy probiotykami a postbiotykami. Źródło: Rochetti, 2021

Składowe postbiotyku

Postbiotyki mogą zawierać nienaruszone nieożywione komórki drobnoustrojów



i/lub fragmenty struktury komórek drobnoustrojów



ściany komórkowe, błony, egzopolisacharydy, białka zakotwiczone w ścianie komórkowej, pila itp.

z metabolitami/końcowymi produktami (lub bez nich)



kwasy organiczne, peptydy, wydzielane białka, enzymy, bakteriocyny itp.

Rycina 15. Składowe postbiotyku. Na podstawie infografiki ISAPP (za zgodą autora)

wierzchni błony komórkowej bakterii. **AMUC_1100 nie ulega denaturacji w temperaturze pasteryzacji.** Inaczej mówiąc, pasteryzacja inaktywuje *Akkermansię*, ale nie jej kluczowe białko.

Mechanizmy działania

W licznych badaniach doświadczalnych wykazano korzystne działanie metaboliczne bakterii *Akkermansia muciniphila*, poprzez m.in.:

- poprawę funkcji bariery jelitowej,
- zmniejszenie endotoksemii metabolicznej,
- zwiększenie insulino-wrażliwości,
- zmniejszenie wątrobowego wytwarzania glukozy,
- zmniejszenie stłuszczenia wątroby,
- zwiększenie oksydacji lipidów,
- redukcję zapalenia w tkance tłuszczowej,
- zmniejszenie masy tłuszczowej,
- zmniejszenie stężenia cholesterolu w surowicy.

Akkermansia – żywa czy pasteryzowana?

Białko AMUC_1100, odpowiadające za kluczowe właściwości bakterii, nie podlega denaturacji w trakcie pasteryzacji i po jej zakończeniu pozostaje biologicznie czynne. Co więcej, przypuszcza się, że pasteryzacja bakterii zwiększa biodostępność AMUC_1100 poprzez wpływ na bakteryjne ładunki powierzchniowe lub strukturę błony. Dodatkowo w trakcie procesu pasteryzacji powstają pęcherzyki zewnątrzkomórkowe, które mogą ułatwiać przenikanie białka AMUC_1100 przez barierę jelitową i jego penetrację do tkanki tłuszczowej.

Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że pasteryzacja nawet wzmocniła działanie *A. muciniphila* Muc^T, ograniczające rozwój masy tłuszczowej, insulinooporności i dyslipidemii. Z kolei badanie Depommier i wsp. wykazało, że bakteria pasteryzowana (korzystniej niż żywa) działa na parametry metaboliczne i utratę wagi u osób z otyłością.

Wydaje się również, że pasteryzowana bakteria jest bezpieczniejsza od żywej, ponieważ jedynie stymuluje syntezę śluzu i mucyny, a jej nie degradowuje.

Główne rekomendacje

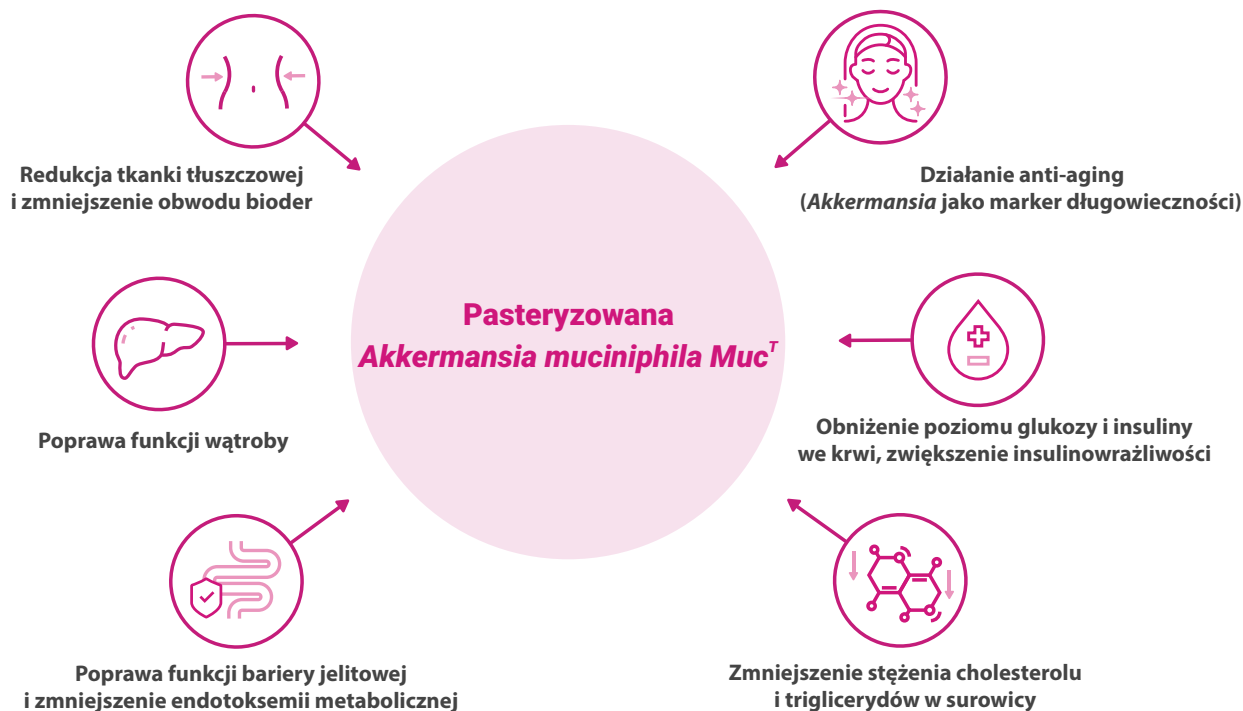
1. Poprawa parametrów metabolicznych: redukcja tkanki tłuszczowej i zmniejszenie obwodu bioder, obniżenie poziomu glukozy i insuliny we krwi, zwiększenie insulino-wrażliwości, zmniejszenie stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy, poprawa funkcji wątroby
2. Poprawa funkcji bariery jelitowej i zmniejszenie endotoksemii metabolicznej
3. Działanie anti-aging (*Akkermansia* jako marker długowieczności)

1. Poprawa parametrów metabolicznych

Akkermansia muciniphila to **mikroorganizm, który obficie występuje u ludzi szczupłych i zdrowych metabolicznie.** Co równie interesujące, u ludzi cierpiących na choroby metaboliczne – otyłość, nadciśnienie, cukrzycę, stłuszczenie wątroby (NAFLD/MAFLD) – liczba bakterii *A. muciniphila* w mikrobiocie jelitowej jest mniejsza niż u osób zdrowych. Zmniejszoną liczbę bakterii *A. muciniphila* mają osoby w stanie przedcukrzycowym, a u pacjentów z cukrzycą typu 2 spadek liczby *Akkermansii* jest skorelowany z wyższym stężeniem glukozy w moczu i podwyższoną glikemią na czczo. Jest to wyraźnym sygnałem, że działanie bakterii nie ogranicza się do samych jelit. I rzeczywiście – badania wskazują na to, że *Akkermansia* jest znaczącym graczem w metabolizmie człowieka.

W 2019 r., w prestiżowym czasopiśmie „Nature Medicine”, Depommier i wsp. opublikowali przełomową pracę. W tym badaniu po raz pierwszy wykazano, że **podawanie pasteryzowanej bakterii *A. muciniphila* może spowodować spadek masy ciała**, nawet wówczas gdy suplementacji nie towarzyszą zmiany w diecie i/lub zwiększenie aktywności fizycznej.

Badanie przeprowadzono z udziałem ochotników z otyłością i insulinoopornością. Do badania zostało włączonych 40 uczestników, z czego 32 je ukończyło. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były bezpieczeństwo, tolerancja i ocena parametrów metabolicznych (tj. insulinooporności, lipidogramu, trzewnej tkanki tłuszczowej i masy ciała). Drugorzędownymi punktami końcowymi były: funkcja bariery jelitowej (tj. stężenie LPS w osoczu) oraz skład mikrobioty jelitowej.



MECHANIZMY:

- ✓ Stymulacja syntezy złącz ścisłych w barierze jelitowej
- ✓ Zwiększenie liczby komórek kubkowych produkujących śluz w jelitach
- ✓ Obniżenie poziomu lipopolisacharydów (LPS) we krwi
- ✓ Redukcja zapalenia w tkance tłuszczowej
- ✓ Nasilenie lipolizy (rozkładu tłuszczu)
- ✓ Regulacja ekspresji genów zaangażowanych w gromadzenie lipidów
- ✓ Wpływ na brunatnienie tkanki tłuszczowej oraz termogenezę
- ✓ Produkcja krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFAs), spermidyny i 2-hidroksymaślanu o działaniu anti-aging

Badanie trwało trzy miesiące. Pacjentom podawano żywe lub pasteryzowane bakterie *A. muciniphila* Muc^T w dawce dobowej 1×10^{10} CFU (jednostek tworzących kolonię), co odpowiada 3×10^{10} AFU (całkowitych jednostek fluorescencji). Badane produkty podawano na czczo, a posiłek mógł być zjedzony najwcześniej 15 minut po przyjęciu żywej lub pasteryzowanej *Akkermansii*. To przełożyło się na późniejsze zalecenia, by właśnie w ten sposób przyjmować preparat. **Przyjmowanie na czczo sprzyja kontaktowi *Akkermansii* z barierą jelitową.** Badanie było kontrolowane podawaniem placebo.

Po 3 miesiącach okazało się, że pasteryzowana *A. muciniphila* Muc^T spowodowała znacznie większą **utrata masy ciała, masy tłuszczowej i obwodu bioder** w porównaniu z grupą placebo, a także z żywą bakterią. Pacjenci, którzy przyjmowali pasteryzowaną *Akkermansię*, w porównaniu z placebo **schudli średnio 2,27 kg, tracąc z obwodu bioder 2,63 cm.** W przypadku żywej bakterii utrata nadmiarowych kilogramów

i centymetrów wynosiła zaledwie 0,7 kg i 1,71 cm. Spadek poziomu LPS stwierdzono jedynie w grupie, która przyjmowała pasteryzowaną bakterię, i był on o ponad 117% większy niż w grupie placebo.

Everard i wsp. jako pierwsi wykazali, że codzienne podawanie bakterii *A. muciniphila* Muc^T odwróciło zaburzenia metaboliczne, wywołane dietą wysokotłuszczową u myszy, w tym endotoksemię metaboliczną, zapalenie tkanki tłuszczowej i insulinooporność.

W kolejnych badaniach wykazano, że *A. muciniphila* Muc^T wpływa korzystnie na metabolizm lipidów w wątrobie i zapobiega NAFLD/MAFLD u myszy poprzez regulację ekspresji genów zaangażowanych w syntezę lipidów oraz odpowiedź zapalną. W badaniach z udziałem zwierząt udowodniono również, że podawanie bakterii *A. muciniphila* Muc^T może spowalniać rozwój i przebieg miażdżycy oraz cukrzycy typu 1.

Badanie Depommier i wsp., przeprowadzone z udziałem osób chorujących na otyłość, wykazało, że suplementacja pasteryzowanej *A. muciniphila* Muc^T korzystnie

Czy pasteryzowana *Akkermansia* wchodzi w interakcje z lekami i suplementami?

W 2021 r. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA), na podstawie wszystkich przeprowadzonych badań, wydał opinię zaświadczącą, że pasteryzowana bakteria *Akkermansia muciniphila* jest całkowicie bezpieczna i może być stosowana w suplementach żywnościowych i w żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, przeznaczonej dla osób dorosłych. W opinii tej brak jest informacji o jakichkolwiek interakcjach z lekami (w tym z antybiotykami) i suplementami (w tym z probiotykami).

Czasami zachodzi konieczność spożywania leków bądź suplementów diety na czczo. Pacjenci mają wówczas wątpliwości, czy mogą jednocześnie zażyć lek i postbiotyk. Należy podkreślić, że nie ma przeciwwskazań, aby to zrobić.

W odniesieniu do leków stosowanych na niedoczynność tarczycy, takich jak lewotyroksyna, często podkreśla się konieczność zachowania odstępu czasowego między niektórymi suplementami (witaminą C, żelazem, chromem, wapniem) a lewotyroksyną, ponieważ wpływają one na wchłanianie leku m.in. poprzez zmianę pH soku żołądkowego i tworzenie nierozpuszczalnych kompleksów.

Akkermansia nie wywiera takiego działania i nie wpływa na wchłanianie leków, więc można ją podawać razem z wszystkimi lekami.

wpływa na kluczowe parametry metaboliczne. Istotnie **obniżyły się stężenia markerów zaburzeń funkcji wątroby i stanu zapalnego**. W porównaniu z placebo, przyjmowanie pasteryzowanej *A. muciniphila* Muc^T **poprawiło wrażliwość na insulinę, zmniejszyło insulinemię** i stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu.

Warto wspomnieć, że ważnym czynnikiem korzystnie działającym na metabolizm człowieka jest białko AMUC_1100 dostępne w bakterii *Akkermansia mucini-*

phila. W 2023 r. Zheng i wsp. wykazali, że AMUC_1100 moduluje ekspresję genów zaangażowanych w gromadzenie lipidów i w ten sposób hamuje lipogenezę w tkance tłuszczowej. W badaniu tym okazało się również, że AMUC_1100 zmniejsza liczbę oraz wielkość adipocytów oraz wykazuje zdolność do hamowania adipogenezy i akumulacji lipidów w preadipocytach w sposób zależny od dawki.

To jednak nie wszystko. AMUC_1100 nasila także lipolizę oraz brunatnienie tkanki tłuszczowej i termogenezę. Choroba otyłościowa charakteryzuje się nieprawidłową akumulacją białych adipocytów i względną redukcją brunatnych adipocytów w organizmie. Przekształcanie białych adipocytów w brunatne stwarza możliwość wytwarzania energii z jednoczesną utylizacją lipidów w procesie termogenezy. AMUC_1100 nie tylko reguluje geny preadipocytów związane z „brunatnieniem”, ale i promuje samą termogenezę przez aktywację termogeniny – białka związanego z utlenianiem lipidów.

Podsumowując, pasteryzowana ***A. muciniphila* Muc^T wpływa korzystnie zarówno na parametry metaboliczne, jak i masę ciała**. Ma również potencjał promujący zdrowe starzenie się. Można ją bezpiecznie stosować u osób powyżej 18 roku życia, z wyłączeniem kobiet w ciąży oraz karmiących piersią. Należy jednak pamiętać, że stanowi interwencję wspierającą zdrowy tryb życia (dietę i aktywność fizyczną), a nie go zastępującą.

2. Poprawa funkcji bariery jelitowej i zmniejszenie endotoksemii metabolicznej

Endotoksemia metaboliczna to stan, w którym lipopolisacharydy (LPS), składniki ścian komórkowych bakterii Gram-ujemnych, przenikają z przewodu pokarmowego do krwiobiegu. Powoduje to przewlekły stan zapalny, który negatywnie wpływa na metabolizm. Skutki tego procesu obejmują rozwój insulinooporności, otyłości, stłuszczenia wątroby oraz innych chorób metabolicznych. Endotoksemia zaburza także zużycie energii w organizmie, stymuluje odkładanie tkanki tłuszczowej i może prowadzić do uszkodzeń tkanek, w tym kolagenu, co negatywnie wpływa na wygląd skóry.

Przewlekły stan zapalny, będący wynikiem endotoksemii, jest czynnikiem patogenetycznym wielu cho-

rób. Obecnie prowadzone są badania kliniczne nad zastosowaniem pasteryzowanej bakterii *Akkermansia muciniphila* Muc^T u pacjentów z cukrzycą typu 2, otyłością, stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, zespołem jelita nadwrażliwego oraz nowotworami. Badane jest również psychobiotyczne działanie tej bakterii, co może przynieść nowe możliwości terapeutyczne w leczeniu zaburzeń psychicznych.

Pasteryzowana *Akkermansia muciniphila* jest jedną z najbardziej skutecznych bakterii zmniejszających endotoksemię metaboliczną. W jaki sposób tak skutecznie hamuje stan zapalny? Działa intensywnie przez białko AMUC_1100 w nim zawarte.

Białko AMUC_1100 stymuluje syntezę związków w barierze jelitowej, co znacząco poprawia jej integralność i obniża endotoksemię wywołaną przez lipopolisacharydy (LPS). LPS to antygen odpowiedzialny za przewlekłe uogólnione zapalenie, które niekorzystnie wpływa na metabolizm, promując rozwój takich schorzeń, jak otyłość, stłuszczenie wątroby oraz insulinooporność. Endotoksemia wywołana przez LPS istotnie zaburza metabolizm, upośledzając zużycie energii w organizmie i stymulując rozwój tkanki tłuszczowej.

Co więcej, białko AMUC_1100 zwiększa liczbę komórek kubkowych produkujących śluz w jelitach. Wzrost wytwarzania śluzu jest procesem wymagającym dużych nakładów energetycznych, co może sprzyjać utracie nadprogramowych kilogramów. Śluz poprawia także perystaltykę jelit, co może tłumaczyć obserwowaną u pacjentów redukcję zaparć. Dodatkowo, śluz wzmacnia właściwości barierowe śluzówki jelitowej, chroniąc organizm przed patogenami i endotoksemią metaboliczną.

Pasteryzowana *Akkermansia muciniphila*, dzięki swojemu unikalnemu białku AMUC_1100, efektywnie zmniejsza endotoksemię. Białko to trafia bezpośrednio do receptorów odpowiedzialnych za hamowanie endotoksenu, co czyni tę bakterię unikalnym i obiecującym narzędziem terapeutycznym w dolegliwościach związanych z dysfunkcją bariery jelitowej i przewlekłym stanem zapalnym.

3. Działanie anti-aging (*Akkermansia* jako marker długowieczności)

Intensywnie bada się również związek *Akkermansii* z długowiecznością i prewencją rozwoju chorób związanych z wiekiem. *Akkermansię* nazywa się markerem długowieczności. U osób długowiecznych, szczególnie w wieku od 105 do 109 lat, liczebność bakterii *A. muciniphila* w jelicie jest szczególnie wysoka w porównaniu z innymi grupami wiekowymi.

Badania pokazują, że zaburzenie integralności bariery jelitowej i związany z tym subkliniczny stan zapalny sprzyjają procesom związanym ze starzeniem się i rozwojem chorób metabolicznych. Osoby, które chorują na cukrzycę, miażdżycę i nadwagę, żyją krócej. Stan zapalny i towarzyszący mu wzrost krążących cytokin prozapalnych mają negatywny wpływ na metabolizm, gęstość kości, siłę, tolerancję wysiłku, układ naczyniowy, funkcje poznawcze i nastrój. *Akkermansia*, jak pamiętamy, korzystnie wpływa na funkcje bariery jelitowej.

Pierwsze wyniki pokazujące, że podawanie *Akkermansii* zwierzętom laboratoryjnym przedłuża ich życie, są zachęcające. Z kolei w badaniu van der Lugt wykazano, że suplementacja bakterią *A. muciniphila* zapobiega związanemu z wiekiem spadkowi grubości warstwy śluzowej okrężnicy oraz łagodzi stany zapalne i korzystnie wpływa na procesy immunologiczne w starszym wieku. Badanie to wskazuje na to, że suplementacja *A. muciniphila* może przyczynić się do promowania zdrowego starzenia się.

W badaniu Grajeda-Iglesias i wsp. pasteryzowana *Akkermansia*, silniej niż żywa bakteria, wpływa na wytwarzanie w jelitach związków, które mają udokumentowany związek z hamowaniem starzenia się organizmu: **SCFAs, spermidyny i 2-hydroksymaślanu**. Spermidyna i 2-hydroksymaślan mają również działanie przeciwnowotworowe. Spermidyna poprawia funkcję bariery jelitowej i ma działanie antyoksydacyjne, przeciwołyściowe, przeciwcukrzycowe oraz odpowiada za procesy autofagii, czyli usuwania zmutowanych komórek.

Bezpieczeństwo stosowania pasteryzowanej bakterii

Badanie Depommier i wsp. pokazało, że interwencja była bezpieczna i dobrze tolerowana. W celu dalszej oceny profilu bezpieczeństwa pasteryzowanej bakterii *A. muciniphila* Muc^T przeprowadzono rzetelną, długoterminową ocenę toksykologiczną na szczurach. Wyniki pokazały, że 90-dniowa doustna suplementacja, nawet przy najwyższej badanej dawce ($9,6 \times 10^{10}$ *A. muciniphila* Muc^T na kilogram masy ciała), nie powodowała działań niepożądanych, nie przekładała się na toksyczność przewlekłą i nie wykazała genotoksyczności *in vitro*.

7 lipca 2021 r. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (ang. European Food Safety Authority, EFSA) wydał opinię naukową dotyczącą bezpieczeństwa pasteryzowanej bakterii *A. muciniphila* jako Nowej żywności, zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2015/2283. W swojej opinii naukowej, przygotowanej na podstawie szczegółowej dokumentacji doświadczalnej, toksykologicznej i klinicznej, EFSA stwierdził, że pasteryzowana *A. muciniphila* jest bezpieczna w proponowanych warunkach stosowania, dla wskazanych populacji docelowych i w dawkach nieprzekraczających $3,4 \times 10^{10}$ komórek na dzień. 8 lutego 2022 r. ukazało się Rozporządzenie Wykonawcze Komisji (UE) 2022/168, zezwalające na wprowadzenie na rynek postbiotyku z bakterią *Akkermansia muciniphila* jako Nowej Żywności, zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2015/2283, zmieniającym rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2017/2470.

LITERATURA

Mikrobiota a zdrowie człowieka

12. Bäckhed F et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*, 2015, vol. 17, nr 5, s. 690-703.
13. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*, 2016, vol. 535, nr 7610, s. 85-93, doi: 10.1038/nature18849.
14. Bravo JA et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, vol. 108, nr 38, s. 16050-16055, doi: 10.1073/pnas.1102999108.
15. De Palma G et al. Histamine production by the gut microbiota induces visceral hyperalgesia through histamine 4 receptor signaling in mice. *Sci Transl Med*, 2022, vol. 14, nr 655, doi: 10.1126/scitranslmed.abj1895.
16. FAO/WHO. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, 2001.
17. Gilbert JA et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*, 2018, vol. 24, nr 4, s. 392-400.
18. Hill C 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, vol. 11, nr 8, s. 506-514.
19. Jarosz M (red.) Normy żywienia dla populacji Polski. Instytut Żywności i Żywienia, 2017, s. 115-125.
20. Kaczmarczyk M et al. Treatment With Multi-Species Probiotics Changes the Functions, Not the Composition of Gut Microbiota in Postmenopausal Women With Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, vol. 12, doi: 10.3389/fcimb.2022.815798.
21. Kennedy K et al. Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies. *Nature*, 2023, vol. 613, nr 7945, s. 639-649.
22. Maier L et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*, 2018, vol. 555, nr 7698, s. 623-628.
23. Marinova VY et al. Microbiological quality of probiotic dietary supplements. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2019, vol. 33, nr 1, s. 834-841.
24. Matsuzaki et al. Intestinal microflora: probiotics and autoimmunity. *The Journal of Nutrition*, 2007, vol. 137, nr 3 Suppl 2, s. 798S-802S, doi: 10.1093/jn/137.3.798S.
25. Milani C et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2017, vol. 81, nr 4, doi: 10.1128/MMBR.00036-17.
26. Skonieczna-Żydecka K et al. Microbiome-The Missing Link in the Gut-Brain Axis: Focus on Its Role in Gastrointestinal and Mental Health. *J Clin Med*, 2018, vol. 7, nr 12, art. E521, doi: 10.3390/jcm7120521.
27. Adrych K. Zespół jelita drażliwego w świetle najnowszych wytycznych. *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2018, vol. 12, nr 6.
28. Andersson H et al. Oral Administration of *Lactobacillus plantarum* 299v Reduces Cortisol Levels in Human Saliva during Examination Induced Stress: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *Int J Microbiol*, 2016, vol. 2016, doi: 10.1155/2016/8469018.
29. Arellano K et al. Safety Evaluation and Whole-Genome Annotation of *Lactobacillus plantarum* Strains from Different Sources with Special Focus on Isolates from Green Tea. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2020, vol. 12, nr 3, s. 1057-1070.
30. Axling U et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on Iron Status and Physical Performance in Female Iron-Deficient Athletes: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 2020, vol. 12, nr 5, doi: 10.3390/nu12051279.
31. Axling U et al. The effect of *Lactiplantibacillus plantarum* 299v together with a low dose of iron on iron status in healthy pregnant women: A randomized clinical trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2021, vol. 100, nr 9, s. 1602-1610.
32. Bering S et al. A lactic acid-fermented oat gruel increases non-haem iron absorption from a phytate-rich meal in healthy women of childbearing age. *British Journal of Nutrition*, 2006, vol. 96, nr 1, s. 80-85.
33. Cantú-Bernal S et al. Enhanced Viability and Anti-rotavirus Effect of *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus plantarum* in Combination With *Chlorella sorokiniana* in a Dairy Product. *Front Microbiol*, 2020, vol. 11, doi: 10.3389/fmicb.2020.00875.
34. Cox LM, Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, vol. 11, nr 3, s. 182-190.
35. Ducrotté P et al. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 2012, vol. 18, nr 30, s. 4012-4018.
36. Dudzicz S et al. *Lactobacillus plantarum* 299v Reduces the Incidence of *Clostridium difficile* Infection in Nephrology and Transplantation Ward-Results of One Year Extended Study. *Nutrients*, 2018, vol. 10, nr 11, doi: 10.3390/nu10111574.
37. Goldenberg JZ et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, Issue 12, doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.
38. Gross G et al. Biodiversity of mannose-specific adhesin in *Lactobacillus plantarum* revisited: strain-specific domain composition of the mannose adhesin. *Beneficial Microbes*, 2010, vol. 1, nr 1, s. 61-66.
39. de Gunzburg J et al. Protection of the Human Gut Microbiome From Antibiotics. *J Infect Dis*, 2018, vol. 217, nr 4, s. 628-636.
40. Hempel S et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012, vol. 307, nr 18, s. 1959-1969.
41. Hofeld BC et al. *Lactobacillus plantarum* 299v probiotic supplementation in men with stable coronary artery

- disease suppresses systemic inflammation, *Sci Rep*, 2021, vol. 11, nr 1, doi: 10.1038/s41598-021-83252-7.
42. Hoppe M et al. Probiotic strain *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption from an iron-supplemented fruit drink: a double-isotope cross-over single-blind study in women of reproductive age. *British Journal of Nutrition*, 2015, vol. 114, nr 8, s. 1195-1202, doi: 10.1017/S000711451500241X.
43. Hoppe M et al. Freeze-dried *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption in young females-Double isotope sequential single-blind studies in menstruating women. *PLoS One*, 2017, vol. 12, nr 12, doi: 10.1371/journal.pone.0189141.
44. Jernberg C et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology (Reading)*, 2010, vol. 156, Pt 11, s. 3216-3223.
45. Klarin B et al. Susceptibility to antibiotics in isolates of *Lactobacillus plantarum* RAPD-type Lp299v, harvested from antibiotic treated, critically ill patients after administration of probiotics. *Microbiology Open*, 2019, vol. 8, doi: 10.1002/mbo3.642
46. Kujawa-Szewieczek A et al. The Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on the Incidence of *Clostridium difficile* Infection in High Risk Patients Treated with Antibiotics. *Nutrients*, 2015, vol. 7, nr 12, s. 10179-10188
47. Lönnermark E et al. Intake of *Lactobacillus plantarum* reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2010, vol. 44, s. 106-112.
48. Marlicz W et al. Probiotics in irritable bowel syndrome - is the quest for the right strain over? Rapid review of existing guidelines and recommendations. *Prz Gastroenterol*, 2021, vol. 16, nr 4, s. 369-382.
49. Malik M et al. *Lactobacillus plantarum* 299v Supplementation Improves Vascular Endothelial Function and Reduces Inflammatory Biomarkers in Men With Stable Coronary Artery Disease, *Circ Res*, 2018, vol. 123, nr 9, s. 1091-1102, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313565.
50. Mayer E.A. The Role of Gut-Brain Interactions in Influencing Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology & Hepatology*, 2018, vol. 14, nr 1, s. 44-46.
51. McFarland LV et al. Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 2021, vol. 41, doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101154
52. McIntosh K et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut*, 2017, vol. 66, nr 7, s. 1241-1251.
53. Niedzielin K et al. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, vol. 13, nr 10, s. 1143-1147.
54. Nobaek S et al. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2000, vol. 95, nr 5, s. 1231-1238.
55. Nordström EA et al. *Lactiplantibacillus plantarum* 299v (LP299V®): three decades of research. *Benef Microbes*, 2021, vol. 12, nr 5, s. 441-465, doi: 10.3920/BM2020.0191.
56. Oracz G. Ból brzucha u dzieci – podstawowe zasady diagnostyki i leczenia przydatne pediatrom. *Standardy Medyczne/Pediatrica*, 2022, T. 19, s. 731-737.
57. de Palma G et al. Histamine production by the gut microbiota induces visceral hyperalgesia through histamine 4 receptor signaling in mice. *Sci Transl Med*, 2022, vol. 14, nr 655, doi: 10.1126/scitranslmed.abj1895.
58. Ribeiro H et al. Reduction of diarrheal illness following administration of *Lactobacillus plantarum* 299v in a daycare facility. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1998, vol. 26, s. 561.
59. Rocchetti MT et al. Bioprospecting Antimicrobials from *Lactiplantibacillus plantarum*: Key Factors Underlying Its Probiotic Action. *Int J Mol Sci*, 2021, vol. 22, nr 21, doi: 10.3390/ijms222112076.
60. Rudzki L et al. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study, *Psychoneuroendocrinology*, 2019, vol. 100, s. 213-222, doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.010.
61. Sawant PD et al. Evaluation of *Lactobacillus plantarum* 299v Efficacy in IBS: Results of a Randomized Placebo-Controlled Trial in 200 Patients. *Gastroenterology*, 2010, no. 138, Suppl 1.
62. Sen S et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on Colonic Fermentation and Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, 2004, vol. 47, nr 11, s. 2615-2620.
- Vonderheid SC et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Probiotic Species on Iron Absorption and Iron Status. *Nutrients*, 2019, vol. 11, nr 12, doi: 10.3390/nu11122938.
63. WGO Global Guideline. Probiotics and Prebiotics, 2017. Dostęp: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>
64. Wullt M et al. *Lactobacillus plantarum* 299v enhances the concentrations of fecal short-chain fatty acids in patients with recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Digestive Diseases and Sciences*, 2007, vol. 52, s. 2082-2086.
65. Zhong H et al. Impact of probiotics supplement on the gut microbiota in neonates with antibiotic exposure: an open-label single-center randomized parallel controlled study. *World J Pediatr*, 2021, vol. 17, nr 4, s. 385-393.

Psychobiotyk z dwoma szczepami bakterii

66. Ait-Belgnaoui A et al. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, vol. 26, nr 4, s. 510-520.
67. Ait-Belgnaoui A et al. *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus helveticus* Synergistically Suppress Stress-related Visceral Hypersensitivity Through Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation. *Journal of Gastroenterology and Motility*, 2018, vol. 24, nr 1, s. 138-146, doi: 10.5056/jnm16167.
68. Arseneault-Bréard J et al. Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. *Br J Nutr*, 2012, vol. 107, nr 12, s. 1793-1799.

69. Batmaz S et al. Gastrointestinal symptoms in psychiatry: comparison of direct applications and referrals. *The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 2016, nr 29, doi: 10.5350/DAJPN2016290301.
70. Davidson J. Nature's Bounty: The Psychobiotic Revolution. *Psychologia dzisiaj*, dostęp 2.02.2018, <https://www.psychologytoday.com/articles/201403/nature-bounty-the-psychobiotic-revolution>.
71. Dinan TG et al. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry*, 2013, vol. 74, nr 10, s. 720-726, doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001.
72. Diop L et al. Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutr Res*, 2008, vol. 28, nr 1, s. 1-5.
73. El Dib R et al. Probiotics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*, 2021, vol. 45, s. 75-90.
74. Five Probiotic Formulations from Lallemand Granted Health Claims by Health Canada, dostęp 8.08.2018, <https://www.prnewswire.com/news-releases/five-probiotic-formulations-from-lallemand-granted-health-claims-by-health-canada-191808791.html>. Gawlik-Kotelnicka O et al. Metabolic Status Influences Probiotic Efficacy for Depression-PRO-DEMET Randomized Clinical Trial Results. *Nutrients*, 2024, vol. 16, nr 9, doi: 10.3390/nu16091389.
75. Gershon MD. The Second Brain: The Scientific Basis of Gut Instinct and a Groundbreaking New Understanding of Nervous Disorders of the Stomach and Intestines, 1998, Harper.
76. Heidarzadeh-Rad N et al. Effects of a Psychobiotic Supplement on Serum Brain-derived Neurotrophic Factor Levels in Depressive Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *J Neurogastroenterol Motil*, 2020, vol. 26, nr 4, s. 486-495.
77. Jarosz ŁS et al. The effect of psychoactive bacteria, *Bifidobacterium longum* Rosell®-175 and *Lactobacillus rhamnosus* JB-1, on brain proteome profiles in mice. *Psychopharmacology*, 2023, doi: 10.1007/s00213-023-06219-7.
78. Kazemi A et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*, 2019, vol. 38, nr 2, s. 522-528.
79. Kwak MJ et al. Psychobiotics and fecal microbial transplantation for autism and attention-deficit/hyperactivity disorder: microbiome modulation and therapeutic mechanisms. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, vol. 13, doi: 10.3389/fcimb.2023.1238005.
80. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1998, nr 840, s. 33-44.
81. Messaoudi M et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*, 2011, vol. 105, nr 5, s. 755-764.
82. Messaoudi M et al. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*, 2011, vol. 2, nr 4, s. 256-261.
83. de Oliveira FL et al. Exploring the Potential of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 as Promising Psychobiotics Using SHIME. *Nutrients*, 2023, vol. 15, nr 6, doi: 10.3390/nu15061521.
84. Qin C et al. Narrative review on potential role of gut microbiota in certain substance addiction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, vol. 106, doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110093.
85. Piwoński J et al. Ocena częstości występowania niskiego poziomu wsparcia społecznego oraz objawów depresji w populacji polskiej, Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 2005, nr 63(IV), s. 410-416.
86. Rush AJ et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American Journal of Psychiatry*, 2006, vol. 163, nr 11, s. 1905-1917.
87. Shah E et al. Psychological disorders in gastrointestinal disease: epiphenomenon, cause or consequence? *Annals of Gastroenterology*, 2014, vol. 27, nr 3, s. 224-230.
88. Skonieczna-Żydecka K et al. Microbiome-The Missing Link in the Gut-Brain Axis: Focus on Its Role in Gastrointestinal and Mental Health. *Journal of Clinical Medicine*, 2018, vol. 7, nr 12, doi: 10.3390/jcm7120521.
89. Stachowska E et al. Abdominal Pain and Disturbed Bowel Movements are Frequent among Young People. A Population Based Study in Young Participants of the Woodstock Rock Festival in Poland. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 2018, vol. 27, nr 4, s. 379-383, doi: 10.15403/jgld.2014.1121.274.pol.
90. Stasi C et al. Subthreshold Psychiatric Psychopathology in Functional Gastrointestinal Disorders: Can It Be the Bridge between Gastroenterology and Psychiatry? *Gastroenterology Research and Practice*, 2017, art. 5127940, doi: 10.1155/2017/5127940.
91. Yamamura S et al. The effect of *Lactobacillus helveticus* fermented milk on sleep and health perception in elderly subjects. *Eur J Clin Nutr*, 2009, vol. 63, nr 1, s. 100-105.
92. Wallace CJK et al. The Efficacy, Safety, and Tolerability of Probiotics on Depression: Clinical Results From an Open-Label Pilot Study. *Front Psychiatry*, 2021, vol. 12, doi: 10.3389/fpsy.2021.618279.
93. Wallace CJK et al. The Effects of Probiotics on Symptoms of Depression: Protocol for a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Neuropsychobiology*, 2019, vol. 77, nr 3, s. 175-183, doi: 10.1159/000496406.
94. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates, 2017. Dostęp: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>.
95. Zhu H et al. A psychobiotic approach to the treatment of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Funct Foods*, 2022, vol. 91, doi: 10.1016/j.jff.2022.104999.



Probiotyk wzmacniający barierę jelitową

96. Daniel S et al. Exposure to diesel exhaust particles results in altered lung microbial profiles, associated with increased reactive oxygen species/reactive nitrogen species and inflammation, in C57Bl/6 wildtype mice on a high-fat diet. *Part Fibre Toxicol*, 2021, vol. 18, nr 1, doi: 10.1186/s12989-020-00393-9.

97. Dantas A et al. The effects of probiotics on risk and time preferences. *Sci Rep*, 2022, vol. 12, nr 1, doi: 10.1038/s41598-022-16251-x.
 98. Gassen J et al. Inflammation Predicts Decision-Making Characterized by Impulsivity, Present Focus, and an Inability to Delay Gratification. *Sci Rep*, 2019, vol. 9, nr 1, doi: 10.1038/s41598-019-41437-1.
 99. Hartstra AV et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2015, vol. 38, nr 1, s. 159-165
 100. Hemert S et al. Influence of the Multispecies Probiotic Ecologic® BARRIER on Parameters of Intestinal Barrier Function. *Food and Nutrition Sciences*, 2014, vol. 5, s. 1739-1745
 101. Horvath A et al. The effects of a multispecies synbiotic on microbiome-related side effects of long-term proton pump inhibitor use: A pilot study. *Sci Rep*, 2020, vol. 10, doi: 10.1007/s00394-019-02135-w.
 102. Majewska K et al. The Multispecies Probiotic Effectively Reduces Homocysteine Concentration in Obese Women: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *J Clin Med*, 2020, vol. 9, nr 4, doi: 10.3390/jcm9040998.
 103. Marchiando AM et al. Epithelial barriers in homeostasis and disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2010, nr 5, s. 118-144
 104. Marlicz W et al. Mikrobiota jelitowa układu pokarmowego w stanie eubiozy i dysbiozy. *Bariera jelitowa*. W: Stachowska E (red.), *Żywnienie w zaburzeniach mikrobioty jelitowej*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa, 2021, s. 19-22.
 105. Mennigen R et al. Effect of probiotics on intestinal barrier function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009, nr 1165, s. 183-189
 106. Nabrdalik K et al. Clinical Trial: Probiotics in Metformin Intolerant Patients with Type 2 Diabetes (ProGasMet). *Biomed Pharmacother*, 2023, vol. 168, doi: 10.1016/j.biopha.2023.115650.
 107. Papalini S et al. Stress matters: Randomized controlled trial on the effect of probiotics on neurocognition. *Neurobiol Stress*, 2018, vol. 10, doi: 10.1016/j.ynstr.2018.100141.
 108. Phillippi DT et al. Inhaled diesel exhaust particles result in microbiome-related systemic inflammation and altered cardiovascular disease biomarkers in C57Bl/6 male mice. *Part Fibre Toxicol*, 2022, vol. 19, nr 1, doi: 10.1186/s12989-022-00452-3.
 109. Sabico S et al. Effects of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication naïve T2DM patients: a randomized clinical trial. *J Transl Med*, 2017, vol. 15, nr 1, doi: 10.1186/s12967-017-1354-x.
 110. Skonieczna-Żydecka K et al. Second-generation antipsychotics and metabolism alterations: a systematic review of the role of the gut microbiome. *Psychopharmacology (Berlin)*, 2019, vol. 236, nr 5, s. 1491-1512
 111. Steenbergen L et al. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun*, 2015, vol. 48, s. 258-264
 112. Szcześniak A. Modyfikacje mikrobioty jelitowej sposobem na otyłość? *Food Forum*, 2022, vol. 47, nr 1, s. 16-20.
 113. Szulińska M et al. Multispecies Probiotic Supplementation Favorably Affects Vascular Function and Reduces Arterial Stiffness in Obese Postmenopausal Women-A 12-Week Placebo-Controlled and Randomized Clinical Study. *Nutrients*, 2018, vol. 10, nr 11, doi: 10.3390/nu10111672.
 114. Wang X et al. Gut Microbiota in NSAID Enteropathy: New Insights From Inside. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, vol. 11, doi: 10.3389/fcimb.2021.679396.
 115. van de Wouw M et al. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. *J Nutr*, 2017, vol. 147, nr 5, s. 727-745.
-  **Synbiotyki o potencjale metabolicznym**
116. Barreto FM et al. Beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* on glycemia and homocysteine levels in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Nutrition*, 2014, vol. 30, nr 7-8, s. 939-942, doi: 10.1016/j.nut.2013.12.004.
 117. Caesar R et al. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *Journal of Internal Medicine*, 2010, vol. 268, nr 4, s. 320-328, doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02270.x.
 118. Calcaterra V et al. Probiotics and Polycystic Ovary Syndrome: A Perspective for Management in Adolescents with Obesity. *Nutrients*, 2023, vol. 15, nr 14, doi: 10.3390/nu15143144.
 119. Cani PD et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes*, 2012, vol. 3, nr 4, s. 279-288.
 120. Cani PD et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*, 2007, vol. 50, nr 11, s. 2374-2383.
 121. Chudzicka-Strugała I et al. Effects of Synbiotic Supplementation and Lifestyle Modifications on Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, vol. 106, nr 9, s. 2566-2573.
 122. Festi D et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, vol. 20, nr 43, s. 16079-16094.
 123. Gu Y et al. Gut and Vaginal Microbiomes in PCOS: Implications for Women's Health. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, vol. 13, doi: 10.3389/fendo.2022.808508.
 124. Han Q et al. Androgen-induced gut dysbiosis disrupts glucolipid metabolism and endocrinal functions in polycystic ovary syndrome. *Microbiome*, 2021, vol. 9, nr 1, art. 101.
 125. Janczy A et al. Impact of diet and synbiotics on selected gut bacteria and intestinal permeability in individuals with excess body weight - A Prospective, Randomized Study. *Acta Biochim Pol*, 2020, vol. 67, nr 4, s. 571-578.
 126. Jernberg C et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*, 2007, vol. 1, nr 1, s. 56-66.
 127. Moroti C et al. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids in Health and Disease*, 2012, vol. 11, doi: 10.1186/1476-511X-11-29.
 128. Ostrowska L. Wpływ mikrobioty jelitowej na zaburzenia metaboliczne i otyłość – punkt

- widzenia internisty i dietetyka. *Gastroenterologia Kliniczna*, 2016, t. 8, nr 2, s. 62-73.
129. Schéle E et al. The gut microbiota reduces leptin sensitivity and the expression of the obesity-suppressing neuropeptides proglucagon (GCG) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the central nervous system. *Endocrinology*, 2013, vol. 154, nr 10, s. 3643-3651, doi: 10.1210/en.2012-2151.
 130. Sivasankari R, Usha B. Reshaping the Gut Microbiota Through Lifestyle Interventions in Women with PCOS: A Review. *Indian J Microbiol*, 2022, vol. 62, nr 3, s. 351-363.
 131. Stephens RW et al. Gut Microbiota: From Microorganisms to Metabolic Organ Influencing Obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 2018, vol. 26, nr 5, s. 801-809, doi: 10.1002/oby.22179.
 132. Tabrizi R et al. The Effects of Probiotic Supplementation on Clinical Symptom, Weight Loss, Glycemic Control, Lipid and Hormonal Profiles, Biomarkers of Inflammation, and Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2022, vol. 14, nr 1, s. 1-14.
 133. Turnbaugh PJ et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006, vol. 444, nr 7122, s. 1027-1031.
 134. Walker AW, Parkhill J. Microbiology. Fighting obesity with bacteria. *Science*, 2013, vol. 341, nr 6150, s. 1069-1070, doi: 10.1126/science.1243787.
 135. von de Wouw M et al. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. *The Journal of Nutrition*, 2017, vol. 147, nr 5, s. 727-745, doi: 10.3945/jn.116.240481.
-  **Probiotyk dla osób aktywnych i sportowców**
136. Gleeson M et al. Daily probiotic's (Lactobacillus casei Shirota) reduction of infection incidence in athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 2011, vol. 21, nr 1, s. 55-64.
 137. Jäger R et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: Probiotics. *J Int Soc Sports Nutr*, 2019, vol. 16, nr 1, art. 62, doi: 10.1186/s12970-019-0329-0.
 138. Kekkonen RA et al. The effect of probiotics on respiratory infections and gastrointestinal symptoms during training in marathon runners. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 2007, vol. 17, nr 4, s. 352-363.
 139. Lamprecht M et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 2012, vol. 9, doi: 10.1186/1550-2783-9-45.
 140. Marlicz W. Wysiłek fizyczny a mikroflora przewodu pokarmowego – znaczenie probiotyków w diecie sportowców. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*, 2014, vol. 5, s. 129-140.
 141. Raport ekspertów. Ryzyko zdrowotne związane z podróżą i pobytem polskiej reprezentacji olimpijskiej w Rio de Janeiro w 2016 roku. Dostęp: <https://docplayer.pl/13496374-Raport-ekspertow-ryzyko-zdrowotne-zwiazane-z-podroza-i-pobytem-polskiej-reprezentacji-olimpijskiej-w-rio-de-janeiro-w-2016-roku.html>
 142. Sprenger H et al. Enhanced release of cytokines, interleukin-2 receptors, and neopterin after long-distance running. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 1992, vol. 63, nr 2, s. 188-195.
 143. Strasser B et al. Probiotic Supplements Beneficially Affect Tryptophan-Kynurenine Metabolism and Reduce the Incidence of Upper Respiratory Tract Infections in Trained Athletes: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 2016, vol. 8, nr 11, doi: 10.3390/nu8110752.
 144. Strasser B et al. Effects of Exhaustive Aerobic Exercise on Tryptophan-Kynurenine Metabolism in Trained Athletes. *PLoS One*, 2016, vol. 11, nr 4, doi: 10.1371/journal.pone.0153617.
 145. Tilz GP et al. Increased immune activation during and after physical exercise. *Immunobiology*, 1993, vol. 188, nr 1-2, s. 194-202.
 146. Walsh NP et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exercise Immunology Review*, 2011, nr 17, s. 6-63.
 147. West N et al. Probiotics, immunity and exercise: a review. *Exercise Immunology Review*, 2009, nr 15, s. 107-126.
-  **Probiotyk w kapsułkach DRcaps™**
148. Achufusi TGO et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Comprehensive Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods. *Cureus*, 2020, vol. 12, nr 6, doi: 10.7759/cureus.8860.
 149. Boge T et al., A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials, *Vaccine* 27(41), 2009, s. 5677-5684.
 150. Bushyhead D, Quigley EM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Gastroenterol Clin North Am*, 2021, vol. 50, nr 2, s. 463-474.
 151. Cazzola M et al. Efficacy of a synbiotic supplementation in the prevention of common winter diseases in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ther Adv Respir Dis*, 2010, vol. 4, nr 5, s. 271-278.
 152. Donowitz JR, Petri WA Jr. Pediatric small intestine bacterial overgrowth in low-income countries. *Trends Mol Med*, 2015, vol. 21, nr 1, s. 6-15.
 153. Dykstra NS et al. Pulse probiotic administration induces repeated small intestinal Muc3 expression in rats. *Pediatr Res*, 2011, vol. 69, nr 3, s. 206-211.
 154. Grąt M et al. Effects of continuous use of probiotics before liver transplantation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*, 2017, vol. 36, nr 6, s. 1530-1539.
 155. Ghoshal UC et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver*, 2017, vol. 11, nr 2, s. 196-208.
 156. Guyton K, Alverdy JC. The gut microbiota and gastrointestinal surgery. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2017, vol. 14, nr 1, s. 43-54, doi: 10.1038/nrgastro.2016.139.
 157. Johnson-Henry KC et al. Surface-layer protein extracts from *Lactobacillus helveticus* inhibit enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157 adhesion to epithelial cells. *Cell Microbiol*, 2007, vol. 9, nr 2, s. 356-367.
 158. Kocian J. Further possibilities in the treatment of lactose intolerance-lactobacilli. *Praktyk Lekar.*, 1994, vol. 74, s. 212-214.

159. Kostrzyńska M et al. The effect of probiotic organisms on the adhesion of *Escherichia coli* O157 to intestinal epithelial cells. Presented at the 4th Food Network meeting, Lacombe, Alberta, Canada, 2002.
 160. Langkamp-Henken B et al. *Bifidobacterium bifidum* R0071 results in a greater proportion of healthy days and a lower percentage of academically stressed students reporting a day of cold/flu: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr*, 2015, vol. 113, nr 3, s. 426-434.
 161. Losurdo G et al. The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. *Int J Mol Sci*, 2020, vol. 21, nr 10, doi: 10.3390/ijms21103531.
 162. Ma J. Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanisms and Therapy. *Nutrients*, 2017, vol. 9, nr 10, doi: 10.3390/nu9101124.
 163. MacPherson CW et al. Genome-Wide Immune Modulation of TLR3-Mediated Inflammation in Intestinal Epithelial Cells Differs between Single and Multi-Strain Probiotic Combination. *PLoS One*, 2017, vol. 12, nr 1, doi: 10.1371/journal.pone.0169847.
 164. Marlicz W, Kamiński M. Monografia Sanprobi 4 Enteric. *Współczesna dietetyka*, 2018, nr 18, s. 17-23.
 165. Martin-Gallausiaux C et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc*, 2021, vol. 80, nr 1, s. 37-49.
 166. Poeta M et al. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel)*, 2017, vol. 4, nr 8, doi: 10.3390/children4080066.
 167. Shah ED et al. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*, 2010, vol. 55, nr 9, s. 2441-2449.
 168. Shah SC et al. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, vol. 38, nr 8, s. 925-934.
 169. Skonieczna-Żydecka K et al. A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Evaluating the Efficacy and Mechanisms of Action of Probiotics and Synbiotics in the Prevention of Surgical Site Infections and Surgery-Related Complications. *Journal of Clinical Medicine*, 2018, vol. 7, nr 12, doi: 10.3390/jcm7120556.
 170. Spadoni I et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science*, 2015, vol. 350, nr 6262, s. 830-834, doi: 10.1126/science.aad0135.
 171. Takakura W, Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome - An Update. *Front Psychiatry*, 2020, vol. 11, doi: 10.3389/fpsy.2020.00664.
 172. Zhong C et al. Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence. *J Clin Gastroenterol*, 2017, vol. 51, nr 4, s. 300-311.
 173. Ahrén IL et al. Fewer Community-Acquired Colds with Daily Consumption of *Lactiplantibacillus plantarum* HEAL9 and *Lactocaseibacillus paracasei* 8700:2. A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Nutr*, 2021, vol. 151, nr 1, s. 214-222.
 174. Berggren A et al. Randomised, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections. *Eur J Nutr*, 2011, vol. 50, nr 3, s. 203-210.
 175. Collins FL et al. The Potential of Probiotics as a Therapy for Osteoporosis. *Microbiol Spectr*, 2017, vol. 5, nr 4, doi: 10.1128/microbiolspec.BAD-0015-2016.
 176. Collins FL, Rios-Arce ND, Schepper JD, Parameswaran N, McCabe LR. The Potential of Probiotics as a Therapy for Osteoporosis *Microbiol Spectr*. 2017;5(4)
 177. Jansson P-A et al. Probiotic treatment using a mix of three *Lactobacillus* strains for lumbar spine bone loss in postmenopausal women: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet Rheumatology*, 2019, vol. 1, nr 3, doi: 10.1016/S2665-9913(19)30068-2.
 178. Kwiatkowska B, Gałuszko P. Miejsce probiotyków w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2020, s. 120-128.
 179. Liu Y, Wang J, Wu C. Modulation of Gut Microbiota and Immune System by Probiotics, Prebiotics. *Front Nutr*. 2022 Jan 3;634897
 180. Ohlsson C et al. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss. *PLoS One*, 2014, vol. 9, nr 3, doi: 10.1371/journal.pone.0092368.
 181. Staniak N. Złamanie kości – co trzeba, a czego nie warto suplementować. *nastaya.pl*, 2023, Dostęp: <https://nastaya.pl/zlamanie-kosci-co-trzeba-a-czego-nie-warto-suplementowac/>.
 182. Xu X et al. Intestinal microbiota: a potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone Res*, 2017, vol. 5, doi: 10.1038/boneres.2017.46.
- **Pasteryzowana *Akkermansia muciniphila* Muc^T**
183. Biagi E et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*, 2010, vol. 5, nr 5, doi: 10.1371/journal.pone.0010667.
 184. Cani PD et al. *Akkermansia muciniphila*: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, vol. 19, nr 10, s. 625-637.
 185. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut*, 2018, vol. 67, nr 9, s. 1716-1725, doi: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
 186. Cerro ED et al. Daily ingestion of *Akkermansia muciniphila* for one month promotes healthy aging and increases lifespan in old female mice. *Biogerontology*, 2022, vol. 23, nr 1, s. 35-52.
 187. Dao MC et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, 2016, vol. 65, nr 3, s. 426-436.
 188. Depommier C et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*, 2019, vol. 25, nr 7, s. 1096-1103.
 189. Derrien M et al. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2004, vol. 54, nr 5, s. 1469-1476.
 190. Donati Zeppa S et al. Interventions on Gut Microbiota for Healthy Aging. *Cells*, 2022, vol. 12, nr 1, doi: 10.3390/cells12010034.

➤ **Probiotyk wspierający procesy immunologiczne i przebudowę kości**

191. Geerlings SY et al. Akkermansia muciniphila in the Human Gastrointestinal Tract: When, Where, and How? *Microorganisms*, 2018, vol. 6, nr 3, doi: 10.3390/microorganisms6030075.
192. Grajeda-Iglesias C et al. Oral administration of Akkermansia muciniphila elevates systemic antiaging and anticancer metabolites. *Aging (Albany NY)*, 2021, vol. 13, nr 5, s. 6375-6405.
193. Hohman LS, Osborne LC. A gut-centric view of aging: Do intestinal epithelial cells contribute to age-associated microbiota changes, inflammaging, and immunosenescence? *Aging Cell*, 2022, vol. 21, nr 9, doi: 10.1111/ace.13700.
194. Luo Ye et al. Rational consideration of Akkermansia muciniphila targeting intestinal health: advantages and challenges. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2022, vol. 8, nr 1, doi: 10.1038/s41522-022-00286-4.
195. Markowska E, Kiersztan A. Akkermansia muciniphila – obiecujący kandydat na probiotyk nowej generacji. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2021, vol. 75, nr 1, s. 724-748.
196. Marlicz W et al. Pasteryzowana Akkermansia muciniphila – nowy postbiotyk w walce z endotoksemią w zaburzeniach metabolicznych. *Gastroenterologia*, 2023, nr 4, s. 43-54.
197. Martín R, Langella P. Emerging Health Concepts in the Probiotics Field: Streamlining the Definitions. *Front Microbiol*, 2019, vol. 10, doi: 10.3389/fmicb.2019.01047.
198. Ottman N et al. Pili-like proteins of Akkermansia muciniphila modulate host immune responses and gut barrier function. *PLoS One*, 2017, vol. 12, nr 3, doi: 10.1371/journal.pone.0173004.
199. Rocchetti MT et al. Bioprospecting Antimicrobials from Lactiplantibacillus plantarum: Key Factors Underlying Its Probiotic Action. *Int J Mol Sci*, 2021, vol. 22, nr 21, doi: 10.3390/ijms222112076.
200. Romaní-Pérez M et al. The Microbiota and the Gut-Brain Axis in Controlling Food Intake and Energy Homeostasis. *Int J Mol Sci*, 2021, vol. 22, nr 11, doi: 10.3390/ijms22115830.
201. Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2017/2470 z dnia 20 grudnia 2017 r. Ustanawiające unijny wykaz nowej żywności zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2015/2283 w sprawie nowej żywności (tekst mający znaczenie dla EOG). *OJ L*, 2017. Dostęp: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2017/2470/oj/pol.
202. Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2022/168 z dnia 8 lutego 2022 r. Zezwalające na wprowadzenie na rynek pasteryzowanych Akkermansia muciniphila jako nowej żywności zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2015/2283 oraz zmieniające rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2017/2470 (tekst mający znaczenie dla EOG). *OJ L*, 2022. Dostęp: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/168/oj/pol.
203. Safety of pasteurised Akkermansia muciniphila as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. EFSA, 2021. Dostęp: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6780>.
204. Saad MJ et al. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda)*, 2016, vol. 31, nr 4, s. 283-293.
205. Singh H et al. Gastro-intestinal and oral microbiome signatures associated with healthy aging. *Geroscience*, 2019, vol. 41, nr 6, s. 907-921.
206. Szajewska H. Postbiotyki, czyli „życie po życiu”. *Medycyna Praktyczna*, 2023. Dostęp: <https://www.mp.pl/pytania/pediatrica/zywienie-dzieci-zdrowych/wytyczne/311204,postbiotyki-czyli-zycie-po-zyciu>.
207. van der Lugt B et al. Akkermansia muciniphila ameliorates the age-related decline in colonic mucus thickness and attenuates immune activation in accelerated aging Ercc1-Δ7 mice. *Immun Ageing*, 2019, vol. 16, doi: 10.1186/s12979-019-0145-z.
208. Zeng SY et al. Potential Effects of Akkermansia muciniphila in Aging and Aging-Related Diseases: Current Evidence and Perspectives. *Aging Dis*, 2023, vol. 14, nr 6, s. 2015-2027.
209. Zhai Q et al. A next generation probiotic, Akkermansia muciniphila. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, doi: 10.1080/10408398.2018.1517725.
210. Zheng X et al. Membrane Protein Amuc_1100 Derived from Akkermansia muciniphila Facilitates Lipolysis and Browning via Activating the AC3/PKA/HSL Pathway. *Microbiol Spectr*, 2023, vol. 11, nr 2, doi: 10.1128/spectrum.04323-22.

SZCZEPY PROBIOTYCZNE	INFORMACJA O ALERGENACH	LICZBA BAKTERII	GŁÓWNE REKOMENDACJE	DAWKOWANIE
<i>L. plantarum</i> 299v (zawarty w SANPROBI® IBS i SANPROBI® IBS krople)	       	Kapsułki: 1 x 10 ¹⁰ (10 miliardów) CFU* lub AFU**/kapsułkę Krople: 1 x 10 ⁹ (1 miliard) CFU* lub AFU**/kroplę	Łagodzenie dolegliwości w zespole jelita nadwrażliwego (IBS) Nietolerancja laktozy i histaminy Redukcja wzdęć Łagodzenie czynnościowego bólu brzucha Ochrona przy antybiotykoterapii Profilaktyka zakażeń <i>C. difficile</i> Poprawa odporności Profilaktyka biegunki podróżnych Działanie przeciw reowirusom Poprawa wchłaniania żelaza Poprawa funkcji poznawczych w depresji	Kapsułki: Dzieci 3-12 lat: 1 kapsułka dziennie Dorośli i dzieci powyżej 12 lat: 1-2 kapsułki dziennie Krople: Dzieci 1-3 lat: 5-10 kropli dziennie Dzieci 3-12 lat: 10 kropli dziennie Dorośli i dzieci powyżej 12 lat: 10-20 kropli dziennie
<i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell® – 52 <i>Bifidobacterium longum</i> Rosell® – 175 (zawarte w SANPROBI® Stress)	       	3 x 10 ⁹ (3 miliardy) CFU* lub AFU**/kapsułkę	Zwiększenie odporności na stres Łagodzenie objawów gastrycznych spowodowanych stresem Wsparcie terapii lekami przeciwdrożdżowymi Łagodzenie objawów leku Poprawa jakości snu Wspomaganie równowagi emocjonalnej	Dorośli i dzieci powyżej 3 lat: 1 kapsułka dziennie
<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 <i>Bifidobacterium lactis</i> W51 <i>Bifidobacterium lactis</i> W52 <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 <i>L. brevis</i> W63 <i>L. casei</i> W56 <i>L. salivarius</i> W24 <i>Lactococcus lactis</i> W19 <i>Lactococcus lactis</i> W58 (zawarte w SANPROBI® Barrier)	       	2,5 x 10 ⁹ (2,5 miliarda) CFU* lub AFU**/g	Wzmocnienie bariery jelitowej Ochrona jelit podczas stosowania leków Poprawa tolerancji mefeminy Wsparcie w walce z nadwagą i otyłością Poprawa profilu kardiometaabolicznego Obniżenie stężenia glukozy, insuliny oraz wartości HOMA-IR Korzystny wpływ na równowagę emocjonalną Poprawa funkcji poznawczych Wspomagająco w migrenowych bólach głowy	Dzieci 3-12 lat: 1-2 kapsułki dziennie Dorośli i dzieci powyżej 12 lat: 2-4 kapsułki dziennie
<i>Bifidobacterium lactis</i> W51 <i>Bifidobacterium lactis</i> W52 <i>Lactobacillus acidophilus</i> W22 <i>L. paracasei</i> W20 <i>L. plantarum</i> W21 <i>L. salivarius</i> W24 <i>Lactococcus lactis</i> W19 + fruktooligosacharydy, inulina (zawarte w SANPROBI® Super Formula)	       	1 x 10 ⁹ (miliard) CFU* lub AFU**/g	Poprawa parametrów hormonalnych w PCOS Redukcja stężenia glukozy, poziomu homocysteiny, triglicerydów Wspomaganie odchudzania Korzystny wpływ na czynniki sprzyjające patogenie trądziku Redukcja zaparc Regeneracja mikrobioty	Dzieci 3-12 lat: 1-2 kapsułki Dorośli i dzieci powyżej 12 lat: 2-4 kapsułki dziennie
<i>Lactococcus lactis</i> W58 <i>Lactobacillus acidophilus</i> W22 <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 <i>L. brevis</i> W63 <i>Bifidobacterium lactis</i> W51 (zawarte w SANPROBI® Active & Sport)	       	2,5 x 10 ⁹ (2,5 miliarda) CFU* lub AFU**/g	Łagodzenie dolegliwości gastrycznych po treningu Wzmocnienie bariery jelitowej przed podróżą i zawodami Profilaktyka infekcji górnych dróg oddechowych Zwiększenie motywacji do ćwiczeń Optymalizacja procesów antyoksydacyjnych	Dzieci 3-12 lat: 1-2 kapsułki Dorośli i dzieci powyżej 12 lat: 2-4 kapsułki dziennie
<i>Lactococcus lactis</i> Rosell® – 1058 <i>L. casei</i> Rosell® – 215 <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell® – 52 <i>Bifidobacterium bifidum</i> Rosell® – 71 (zawarte w SANPROBI® 4 Enteric)	       	1 x 10 ⁹ (miliard) CFU* lub AFU**/kapsułkę	Antagonizowanie bakterii odpowiedzialnych za SIBO Profilaktyka zakażeń okołoperacyjnych Wsparcie terapii chorób wątroby Działanie immunomodulujące i przeciwapalne Wsparcie trawienia laktozy i skrobi	Dorośli i dzieci powyżej 12 lat: 1-3 kapsułki dziennie
<i>L. paracasei</i> 8700.2 <i>L. plantarum</i> HEAL 9 <i>L. plantarum</i> HEAL 19 + witamina D3 (zawarte w SANPROBI® Osteo)	       	1 x 10 ¹⁰ (10 miliardów) CFU*/AFU**/kapsułkę + witamina D3: 1,5 µg (60 IU.)	Profilaktyka osteopenii i osteoporozy Wsparcie dla procesów mineralizacji kości Stymulacja układu odpornościowego	Dorośli: 1 kapsułka dziennie
Pasteryzowana <i>Akkermansia muciniphila</i> Muc [†] (zawarta w SANPROBI® Premium – The Akkermansia Company [™])	       	1,5 x 10 ¹⁰ (15 miliardów) TFU***/kapsułkę	Redukcja tkanki tłuszczowej i zmniejszenie obwodu bioder Obniżenie poziomu glukozy i insuliny, zwiększenie insulinooporności Zmniejszenie stężenia cholesterolu i triglicerydów Poprawa funkcji wątroby Poprawa funkcji bariery jelitowej i zmniejszenie endotoksemii metabolicznej Działanie anti-aging	Dorośli: 2 kapsułki dziennie (jednorazowo, co najmniej 15 minut przed posiłkiem)

LEGENDA: *CFU – jednostka tworząca kolonię | **AFU – aktywne jednostki fluorescencji (PN-ISO 19344) |  Posiada pozytywną opinię Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
***TFU – Całkowita Jednostka Fluorescencji (metodyka wytwórcy)

LEGENDA:

-  Nie zawiera glutenu
-  Nie zawiera mleka i pochodnych
-  Nie zawiera innych alergenów
-  Produkt wegetariański
-  Produkt wegański

Spis rycin, tabel i wykresów

Ryciny:

Rycina 1. Wpływ probiotyków na organizm	9
Rycina 2. Zakażenie <i>Clostridoides difficile</i> u pacjentów Oddziału Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	17
Rycina 3. Mechanizmy działania psychobiotyku	22
Rycina 4. Model podatności na stres	24
Rycina 5. Trójkąt bermudzki: otyłość, insulinooporność i PCOS	39
Rycina 6. Zmiany masy ciała myszy gnobiotycznych po transplantacji stolca od osób z różną masą ciała	40
Rycina 7. Wpływ szczepów probiotycznych zawartych w kapsułkach DRcaps™ na częstość występowania zakażeń po 30 i 90 dniach od transplantacji	51
Rycina 8. Przekroje kości: zdrowa kość, kość z osteopenią, kość z osteoporozą	56
Rycina 9. Schemat zależności między mikrobiotą jelitową a kościotworzeniem	56
Rycina 10. Zmiana gęstości mineralnej kośćca u kobiet po 12 miesiącach trwania badania	57
Rycina 11. Korzystny wpływ bakterii probiotycznych na kości. Potencjalny mechanizm	57
Rycina 12. Mechanizm działania probiotyków na procesy kościotwórcze	57
Rycina 13. Wspomaganie homeostazy mikrobioty jelitowej, utrzymanie integralności bariery jelitowej oraz modulowanie odpowiedzi immunologicznej za pomocą prebiotyków, probiotyków i postbiotyków	59
Rycina 14. Różnice pomiędzy probiotykami a postbiotykami	61
Rycina 15. Składowe postbiotyku	61

Tabele:

Tabela 1. Najważniejsze właściwości szczepów <i>L. lactis</i> Rosell® – 1058, <i>L. casei</i> Rosell® – 215, <i>L. helveticus</i> Rosell® – 52 oraz <i>B. bifidum</i> Rosell® – 71	50
Tabela 2. Definicje ISAPP dotyczące produktów zawierających mikroorganizmy korzystne dla zdrowia człowieka	61

Wykresy:

Wykres 1. Wpływ podawania omawianych 9 szczepów probiotycznych na natężenie bólu głowy w przeciągu 3 miesięcy	35
Wykres 2. Zahamowanie wzrostu <i>Candida albicans</i> przez synbiotyki o potencjale metabolicznym	42
Wykres 3. Wpływ suplementacji probiotykiem na realizację planu treningowego sportowców	46

Indeks

#

2-hydroksymaślan 65

A

Adipocyty 64
 Adipogeneza 64
 Adrenalina 24, 26, 45
 AFU 8, 10, 63
 Agresja 25, 30, 34, 35
Akkermansia muciniphila Muc^T 39, 60, 62-66
 Aktywne jednostki fluorescencji → AFU
 Aktywność fizyczna 39, 44, 52, 62, 64
 Alergia 6, 31, 44
 ALT 52
 AMUC_1100 60, 62, 64, 65
 Anemia 19, 20
 Anhedonia 23, 26
 Antagonizm kompetycyjny 10, 16
 Anti-aging 62, 65
 Antybiotyki 3, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 16-18, 31, 41, 42, 49, 51-53, 58, 59, 64
 Antybiotykooporność 10, 16
 Antygeny bakteryjne 21, 28-33, 37, 40, 47, 49, 51, 58, 65
 AST 52
 Australijski Instytut Sportu 43
 Autofagia 65

B

Bacteroides 6, 39
 Bakteriocyny 12, 19, 37, 41, 58
 Bariera jelitowa 5, 9, 10, 12, 18, 19, 21, 23, 25-27, 29-36, 37-41, 43-45, 47-51, 53, 55-59, 60, 62-65
 Bariera krew-mózg 9, 22, 36
 BDNF 20, 23, 27
 Benzodiazepiny 10, 27
 Białko AMUC_1100 → AMUC_1100
 Biegunka 8, 10, 13-19, 21, 25, 32, 44, 45, 49, 52
Bifidobacterium 6, 8, 21, 23, 29, 37, 38, 41, 43, 46, 47, 49, 51
Bifidobacterium bifidum Rosell® – 71 47

Bifidobacterium bifidum W23 29, 43, 46
Bifidobacterium lactis W51 29, 37, 43, 46
Bifidobacterium lactis W52 29, 37
Bifidobacterium longum Rosell® – 175 21, 23
 Bilirubina 52
 Błonnik 7, 10, 32, 40, 57, 59
 BMI 37, 39, 40
 Ból brzucha 8, 10, 13-16, 25, 26, 32, 44, 53
 Ból gardła 59
 Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologii 14

C

Candida albicans 12, 16, 37, 42, 52
 Celiakia 31
 Centralny Ośrodek Medycyny Sportowej 43
 CFU 8, 10, 17, 26, 33, 36, 52, 63
 Cholina 53
 Cholesterol 5, 14, 33, 34, 38, 49, 48, 62, 64
 Choroba Leśniowskiego-Crohna
 Choroba refluksowa przełyku → GERD
 Choroby sercowo-naczyniowe 14, 31, 33, 34, 53
 Choroby wątroby 31, 47, 48, 50, 52
Clostridioides difficile 6, 12, 13, 16-18, 32, 48-50
Clostridium difficile → *Clostridioides difficile*
 CRH 25
 Cukrzyca typu 1 63
 Cukrzyca typu 2 32, 34, 50, 62, 65
 Cytokiny 9, 13-15, 21, 23, 26, 28, 31-35, 38, 45, 46, 50, 53, 55-58, 65
 Czynniki buforujące 24

D

Dekompensacja 25
 Departament ds. Produktów Leczniczych Pochodzenia Naturalnego i Dostępnych bez Recepty → NNHPD
 Depresja 10, 20, 21, 23, 25-28, 34, 35, 39
 DHEA-S 41
 Długowieczność 60, 62, 65
 Dna moczanowa 34
 DRcapsTM 47, 48, 50, 53, 54
 Dysbioza 5, 6, 10, 12, 16, 20, 21, 26, 31, 33, 34, 39, 49, 51-53, 56, 58
 Dyslipidemia 62
 Dyspepsja czynnościowa 24, 25, 32

E

EFSA	11, 64, 66
Endotoksemia	31, 32, 40
Endotoksemia metaboliczna	62-65
Endotoksyny	7, 30, 33
Enterocyty	12, 48, 53, 58
<i>Escherichia coli</i>	7, 8, 10, 12, 18, 20, 31, 41, 48-50
Estrogeny	33, 41, 56
Eubioza	5, 6, 10
Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności → EFSA	

F

FAO	8
<i>Firmicutes</i>	39
Fityniany	19, 57
FOS	37
Fruktooligosacharydy → FOS	
Funkcje poznawcze	13, 20, 24, 27, 28, 30, 31, 35, 65

G

GABA	5, 9, 22, 23, 28
GALT	17, 29, 58
GERD	32, 47
Glukoza	14, 15, 30, 34, 37, 40, 41, 50, 62
Grypa	54

H

Hepatocyty	52, 53
Hiperandrogenizm	38, 39
Hiperglikemia	34
Hirsutyzm	38, 40
Histamina	6, 8, 13, 15
HOMA-IR	30, 34
Hormonalna terapia zastępcza	10, 32, 56
HPA	24, 25

I

IBS	6, 10, 12-15, 24, 25, 31, 32, 50, 65
Immunomodulacja	9, 15, 45, 48, 53, 55
Immunosupresja	17, 18, 45
Infekcja	7, 8, 12, 13, 17, 19, 32, 43-46, 53, 54, 58, 59
Inhibitory pompy protonowej → IPP	

Insulina	30, 34, 53, 62, 64
Insulinemia	64
Insulinooporność	30, 31, 34, 38-40, 53, 62-65
Insulinowrażliwość	50, 62
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”	11
Instytut Żywności i Żywienia	7, 44
Integralność bariery jelitowej	9, 10, 12, 18, 23, 25-27, 29, 31, 33, 39-41, 43-45, 47, 49, 50, 53, 55-59, 65
Inulina	37, 42
IPP	6, 10, 32

J

Jednostka tworząca kolonie → CFU	
Jet lag	45

K

Kalprotektyna	32
Kiszonki	5, 7, 8, 11
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7, 8, 13, 15, 31, 48-50
Klindamycyna	16, 41
Kolagen	64
Komisja do Zwalczania Dopingu w Sporcie	43
Kośćciotworzenie	58
Kortykoliberyna → CRH	
Kortyzol	20, 21, 23-26, 45
Kryteria Rzymskie IV	14, 25
Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe → SCFAs	
Kwas γ -aminomasłowy → GABA	
Kwas masłowy → Maślan	
Kwas mlekowy	8, 12, 13, 15, 37
Kwas moczowy	33
Kwas octowy → Octan	
Kwas propionowy → Propionian	
Kwas solny	10, 32
Kwas żółciowy	5, 48, 53
Kynurenina	26, 27, 46

L

<i>Lactobacillus</i>	6, 8, 12, 14, 15, 19, 21, 23, 28, 29, 37-39, 41, 43, 45-47, 49, 51, 55
<i>Lactobacillus acidophilus</i> Rosell® – 52 → <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell® – 52	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> W22	37, 43, 46
<i>Lactobacillus acidophilus</i> W37	29

<i>Lactobacillus brevis</i> W63	
→ <i>Levilactobacillus brevis</i> W63	
<i>Lactobacillus casei</i> Rosell® – 215	
→ <i>Lacticaseibacillus casei</i> Rosell® – 215	
<i>Lactobacillus casei</i> W56	
→ <i>Lacticaseibacillus casei</i> W56	
<i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell® – 52	21, 23, 47
<i>Lactobacillus paracasei</i> 8700:2	
→ <i>Lacticaseibacillus paracasei</i> 8700:2	
<i>Lactobacillus paracasei</i> W20	
→ <i>Lacticaseibacillus paracasei</i> W20	
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	
→ <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> 299v	
<i>Lactobacillus plantarum</i> W21	
→ <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> W21	
<i>Lactobacillus plantarum</i> HEAL 19	
→ <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> HEAL 19	
<i>Lactobacillus plantarum</i> HEAL 9	
→ <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> HEAL 9	
<i>Lactobacillus salivarius</i> W24	
→ <i>Ligilactobacillus salivarius</i> W24	
<i>Lacticaseibacillus casei</i> Rosell® – 215	47, 48, 54
<i>Lacticaseibacillus casei</i> W56	29
<i>Lacticaseibacillus paracasei</i> 8700:2	55-57, 59
<i>Lacticaseibacillus paracasei</i> W20	37, 41
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> 299v	3, 7, 12-20
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> HEAL 19	55-57
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> HEAL 9	55-57
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> W21	37, 41
<i>Lactococcus lactis</i> Rosell® – 1058	47, 48, 50, 54
<i>Lactococcus lactis</i> W19	29, 32
<i>Lactococcus lactis</i> W58	43, 45, 46
Laktoza	13, 15, 48, 54
LDL	33, 48
Leaky gut syndrome → Zespół nieszczelnego jelita	
LEIDS	35
Leki przeciwdepresyjne	13, 20, 23, 27, 32
<i>Levilactobacillus brevis</i> W63	29, 43, 45, 46
Lęk → Zaburzenia lękowe	
<i>Ligilactobacillus salivarius</i> W24	29, 37, 42
Liofilizat	8, 15, 19
Lipidogram	62
Lipogeneza	64
Lipoliza	64
Lipopolisacharyd → LPS	

LPS	9, 25, 28, 30, 31, 33-35, 37, 38, 40, 49, 53, 59, 63-65
-----	---

M

MAFLD	10, 31, 48, 52, 53, 62-65
Marskość wątroby	48, 52
Masa ciała	14, 40, 41, 62-64
Maślan	6, 10, 16, 48, 58, 60
Menopauza	33, 41, 56, 57
Metabolom	6, 8
Metformina	10, 30, 32
Miażdżyca	6, 33, 34, 63, 65
Migrena	8, 30, 36
Mikrobiom	5, 7, 27
Mikrobiota jelitowa	5-10, 14-16, 18, 20, 21, 23-28, 31, 32, 34, 35, 37-39, 41, 43, 46, 47, 50-53, 56, 58-60, 63
Mineralizacja kości	55, 57, 58
Model podatności na stres	24, 27
<i>Mollicutes</i>	39
Motywacja	43, 46
Mucyna	12, 16, 18, 37, 41, 48, 58, 60, 62

N

Nadciśnienie	33, 62
Nadwaga	30, 32, 33, 38-40, 42, 65
NAFLD → MAFLD	
NASH	48, 52
Nerw błędny	9, 21
Neurogeneza	23, 27
Neuroprzekaznik	5, 9, 21-23, 25, 28
Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby → NAFLD	
Niedobór żelaza	19
Niedokrwienie jelit	19, 44
Niesteroidowe leki przeciwzapalne → NLPZ	
Nietolerancja laktozy → Laktoza	
Nizyna	41
NLPZ	6, 31, 32
NNHPD	23
Noradrenalina	9, 21, 24, 26
Nowa Żywność	66
Nudności	16, 25, 26, 32, 36, 44

O

Obwód bioder	34, 62, 63
Obwód pasa	33, 34
Octan	6, 14, 58
Odporność	5, 6, 12, 13, 16, 17, 45, 53-55, 58, 59
Odporność na stres	21, 23-25, 27
Organizacja Narodów Zjednoczonych ds. Wyżywienia i Rolnictwa → FAO	
Osteoblasty	56
Osteoimmunologia	56
Osteoklasty	56
Osteopenia	55, 56
Osteoporoza	8, 10, 55-58
Oś jelito-mikrobiota-skóra	41
Oś jelitowo-wątrobową	6, 47
Oś mikrobiota-jelito-kość	6
Oś mózgowo-jelitowa	6, 9, 14, 16, 20, 21, 25
Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza → HPA	
Otyłość	7, 8, 30, 32, 33, 38, 39, 41, 42, 50, 52, 62, 64, 65

P

Pamięć robocza	35
Pasteryzacja	19, 60, 62
PCOS	37-41
Plantarocyny	12, 19
Polski Komitet Olimpijski	43
Postbiotyki	60, 61, 64, 66
Prebiotyki	5, 7, 8, 37, 39, 41, 42, 51, 53, 61
Probiotyki	5, 7 -23, 25-37, 39-41, 43, 44-47, 49-60, 64
Probiotyk jednoszczepowy	3, 10
Probiotyk wieloszczepowy	3, 33, 36, 49, 53
Propionian	6, 14, 52, 58
Przeziębienie	59
Psychobiotyki	9, 21, 22-28, 65

R

Rifaksymina	49
Rotawirus	13, 19
Równowaga emocjonalna	23, 24, 28, 30, 34
Ruminacje	30, 34, 35

S

<i>Saccharomyces boulardi</i>	13
Salomonella	12, 18, 31, 41, 48, 50

SCFAs	6, 9, 10, 14, 16, 28, 30, 37, 42, 48, 52, 58, 63, 65
Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny → SSRI	
Sepsa	10, 13, 51
Serotonina	5, 9, 22, 23, 27, 46
<i>Shigella</i>	8, 18, 28, 31, 38, 41
SHIME	27
SIBO	7, 32, 47-50
Spermidyna	63, 65
Sport	19, 43
SSRI	20
Stan zapalny	12, 14, 19-21, 23, 25, 26, 28, 31-35, 38, 40, 41, 43, 45, 46, 49, 51-53, 59, 64, 65
Stłuszczenie wątroby → MAFLD	
Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi → MAFLD	
Stłuszczeniowe zapalenie wątroby → NASH	
Stres	6, 10, 20, 21, 23-28, 31, 35, 45, 46, 51, 58, 59
Stres oksydacyjny	34, 43, 46
Synbiotyki	8, 37, 39, 40, 41, 42, 51, 53, 63

Ś

Śródbłonek naczyniowy	14, 18, 33
Światowa Organizacja Zdrowia → WHO	

T

Teoria wielu trafień	52
Testosteron	37-41
Termogeneza	64
Tlenek trimetyloaminy → TMAO	
TMAO	53
Tkanka tłuszczowa	31-34, 39, 62-65
Trądzik	37, 38, 41
Trombomodulina	33
Triglicerydy	37-39, 41, 52, 53, 62
Tryptofan	5, 22, 23, 26, 27, 43, 46

U

Układ immunologiczny	5, 6, 21, 25, 29, 40, 43, 45, 53, 54-59
Układ krwionośny	29, 58
Układ odpornościowy → Układ immunologiczny	
Układ nerwowy	5, 9, 14, 21, 22, 25, 28, 29, 31, 35, 52
Układ pokarmowy	5, 8, 15, 17, 21, 25, 32, 44, 45, 47

Układ sercowo-naczyniowy 44

V

VEGF 33

W

Wapń 5, 9, 13, 43, 55, 57, 58, 64

WHO 8, 19, 26

WHR 34

Witamina D 43, 55, 57, 59

Wolne rodniki 44, 45

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego 6, 31

Wymioty 16, 26, 36, 44

Wysiłek fizyczny 10, 44, 45, 46, 65

Wzdęcia 10, 14, 15, 32

Z

Zaburzenia lękowe 14, 21, 23, 25, 27, 28

Zakażenie górnych dróg oddechowych 43

Zakażenie okołoperacyjne 47, 48, 50-52

Zaparcie 7, 10, 14-16, 27, 37, 41, 65

Zespół jelita nadwrażliwego → IBS

Zespół metaboliczny 32-34, 41

Zespół nieszczelnego jelita 34

Zespół policystycznych jajników → PCOS

Zespół rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim
→ SIBO

Złącza ściste 12, 18, 29, 31, 41, 58, 65

Zonulina 31, 45

Ż

Żelazo 5, 9, 10, 13, 19, 20, 43, 64

SANPROBI

probiotyki dopasowane do Twoich potrzeb



Szczep probiotyczny zawarty w SANPROBI IBS:

- *L. plantarum* 299v

Szczepy probiotyczne zawarte w SANPROBI Barrier:

- *Bifidobacterium lactis* W51
- *Bifidobacterium lactis* W52
- *Lactobacillus L. brevis* W63
- *Lactobacillus L. casei* W56
- *Lactococcus lactis* W19
- *Lactococcus lactis* W58
- *Lactobacillus acidophilus* W37
- *Bifidobacterium bifidum* W23
- *Lactobacillus L. salivarius* W24



Szczepy probiotyczne zawarte w SANPROBI Stress:

- *Lactobacillus helveticus* Rosell® – 52
- *Bifidobacterium longum* Rosell® – 175

Szczepy probiotyczne zawarte w SANPROBI Super Formula:

- *Bifidobacterium lactis* W51
- *Bifidobacterium lactis* W52
- *Lactobacillus acidophilus* W22
- *Lactobacillus L. casei* W20
- *Lactobacillus L. plantarum* W21
- *Lactobacillus L. salivarius* W24
- *Lactococcus lactis* W19

Prebiotyki:

- Fruktooligosacharydy (FOS)
- Inulina



Szczepy probiotyczne zawarte w SANPROBI Osteo:

- *L. paracasei* 8700:2
- *L. plantarum* HEAL 9
- *L. plantarum* HEAL 19

Szczepy probiotyczne zawarte w SANPROBI Active & Sport:

- *Bifidobacterium lactis* W51
- *L. brevis* W63
- *Lactobacillus acidophilus* W22
- *Bifidobacterium bifidum* W23
- *Lactococcus lactis* W58



Szczepy probiotyczne zawarte w SANPROBI 4 Enteric:

- *Lactococcus lactis ssp. lactis* Rosell® – 1058
- *L. casei* Rosell® – 215
- *Lactobacillus helveticus* Rosell® – 52
- *Bifidobacterium bifidum* Rosell® – 71

Szczep postbiotyczny zawarty w SANPROBI Premium:

- *Akkermansia muciniphila* Muc^T



Suplementy diety



Produkt bezpieczny dla dzieci po ukończeniu 1 roku życia



Produkt bezpieczny dla dzieci po ukończeniu 3 roku życia



Produkt bez glutenu



Produkt bez laktozy, białek mleka