

Flora bakteryjna przewodu pokarmowego a choroby układu sercowo-naczyniowego

The role of gut microbiota in cardiovascular disease

STRESZCZENIE

Flora bakteryjna przewodu pokarmowego pełni ważną rolę w profilaktyce i leczeniu licznych chorób. Jest obiektem badań klinicznych i pozostaje w kręgu zainteresowań wielu dziedzin medycyny. Dieta to najważniejszy czynnik, który wpływa na profil flory jelitowej, gdzie istotny jest zarówno rodzaj, jak i skład przyswajanego pokarmu. Flora jelitowa jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Jej skład jest unikalny dla każdego, spełnia ona jednak te same funkcje biologiczne. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia w 2015 roku z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (CSN) zmarło około 20 milionów osób. Prowadzi się coraz więcej badań klinicznych potwierdzających istnienie związku pomiędzy florą bakteryjną jelit a chorobami układu sercowo-naczyniowego. Korzystne efekty prozdrowotne wynikające z modulacji flory za pomocą probiotyków mogą się okazać dobrą strategią w leczeniu i zapobieganiu CSN. To obiecujące rozwiązanie, które w sposób naturalny może wpłynąć na poprawę samopoczucia i zdrowia ludzi.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2017, tom 8, nr 1, 1–6)

Słowa kluczowe: mikroflora jelitowa, choroby układu sercowo-naczyniowego, probiotyki

ABSTRACT

It is well known that gut microbiota plays an important role in prevention and treatment of many diseases. A number of clinical research focus on this issue, which remains of interest in many fields of medicine. Since the type and the composition of consumed food are vital, diet is the most important factor affecting gut microbiota. The gastrointestinal microbiota is essential for the functioning of human body. Its composition is unique for every person, but serves the same biological functions. According to the WHO data, approximately 20 million of people died from cardiovascular disease in 2015. Recent research has confirmed the relationship between gut flora and cardiovascular disease. Thus, the use of probiotics in modulation of gastrointestinal microbiota can be beneficial and may be used in prevention and treatment of cardiovascular disease. This solution seems a natural and an easy way of influencing physical and mental health.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2017, tom 8, nr 1, 1–6)

Key words: gut microbiota, cardiovascular disease, probiotics

Karolina Majewska¹,
Monika Szulińska¹,
Joanna Michałowska¹,
Leszek Markuszewski²,
Paweł Bogdański¹

¹Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości oraz Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Spoleczna Akademia Nauk w Warszawie

Adres do korespondencji:

Karolina Majewska
Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości
oraz Zaburzeń Metabolicznych
UM im. K. Marcinkowskiego
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: 618 549 378; faks: 61 847 85 29
e-mail: k.andrzejewska84@wp.pl

Copyright © 2017 Via Medica
ISSN 2081–2450

▶▶ Choroby układu sercowo-naczyniowego (CSN) stanowią podstawową przyczynę zgonów w większości krajów rozwiniętych. Pomimo powszechnego stosowania leków (statyn) z powodu CSN umiera jeden na sześciu Amerykanów ◀◀

▶▶ Drobnoustroje bytujące w ludzkim przewodzie pokarmowym odgrywają nie tylko rolę w pozyskiwaniu energii z pożywienia [9], ale służą również jako kluczowy endokrynnny organ wydzielający metabolity działające podobnie do czynników hormonopodobnych ◀◀

▶▶ Skład mikroflory jelitowej różni się w zależności od miejsca jej występowania. Największa ilość bakterii znajduje się w jelicie grubym, zaś kwaśne środowisko żołądka charakteryzuje się stosunkowo małą ilością mikroorganizmów ◀◀

WSTĘP

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CSN) stanowią podstawową przyczynę zgonów w większości krajów rozwiniętych. Pomimo powszechnego stosowania leków (statyn) umiera z ich powodu jeden na sześciu Amerykanów [1–3]. Biorąc pod uwagę to niezaspokojone zapotrzebowanie na skuteczne terapie, istnieje coraz większe zainteresowanie nowymi kierunkami, które leżą u podstaw patogenezy CSN. Wyniki najnowszych badań całego genomu wyraźne dowodzą, że mutacje genetyczne mogą predysponować do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [4–6], jednak zmienność genetyczna stanowi jedynie niecałe 20% ryzyka [7, 8]. Czynniki środowiskowe odgrywają w rozwoju CSN dominującą rolę, a zrozumienie, jak sygnały środowiskowe wpływają na ich patogenezę przybliży do odkrycia nowych metod postępowania terapeutycznego. Chociaż znanych jest wiele czynników środowiskowych wpływających na rozwój CSN, badacze skupiają się ostatnio na składnikach diety (makroelementy, mikroelementy, symbionty, patogeny, itp.) i ich zależnościach z florą bakteryjną jelit. Do niedawna wiedza na temat składników żywieniowych opierała się jedynie na bilansie energetycznym i wpływie metabolitów na ogólny stan komórek. Obecnie zaczyna być jednak dostrzegane, że drobnoustroje bytujące w ludzkim przewodzie pokarmowym odgrywają nie tylko rolę w pozyskiwaniu energii z pożywienia [9], ale służą również jako kluczowy endokrynnny organ wydzielający metabolity działające podobnie do czynników hormonopodobnych. W jelicie człowieka dominują bakterie typu *Firmicutes* i *Bacteroidetes*. Inne to: *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Cyanobacteria* i *Spirochaetes*. Nowoczesne metody mikrobiologii molekularnej pozwoliły na zidentyfikowanie w gromadzie *Firmicutes*, między innymi: *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Clostridium*,

Eubacterium, *Faecalibacterium*, *Roseburia*. W gromadzie *Bacteroidetes*: *Bacteroides*, *Xylanibacter*, *Prevotella* [10]. W gromadzie *Actinobacteria* można wyróżnić *Bifidobacterium*, a w *Proteobacteria*: *Helicobacter* i *Escherichia* [11, 12]. Uważa się, że w przewodzie pokarmowym występuje około 10^{13} – 10^{14} mikroorganizmów, a to stanowi od 500 do 1000 gatunków [11, 13]. Tworzą one genom bakteryjny, tak zwany mikrobiom. Skład mikroflory jelitowej różni się w zależności od miejsca jej występowania. Największa ilość bakterii znajduje się w jelicie grubym, natomiast kwaśne środowisko żołądka charakteryzuje się stosunkowo małą ilością mikroorganizmów [10]. Górny odcinek przewodu pokarmowego zasiedlony jest głównie przez bakterie tlenowe, natomiast dolny przez beztlenowe [14]. Najważniejszy czynnik wpływający na skład flory jelitowej to dieta, w której istotny jest zarówno rodzaj, jak i skład przyjmowanego pokarmu. Zaobserwowano, że wysoka zawartość tłuszczu w spożywanych produktach powoduje wzrost bakterii z rodzaju *Firmicutes* i *Proteobacteria*, a spadek *Bacteroidetes* [15, 16]. Dysbiozę może także wywołać dieta bogata w węglowodany oraz uboga w błonnik. Na ilość bakterii mają wpływ również stosowane leki, radioterapia, chemioterapia, przebyte infekcje, a także choroby przewodu pokarmowego. Istotną rolę odgrywają warunki środowiskowe, miejsce zamieszkania, wiek, płeć. Po porodzie przewód pokarmowy noworodka jest jałowy i systematycznie zasiedlany przez bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, kolonizacja zaś następuje już podczas porodu. Zaobserwowano, że proces ten u dzieci urodzonych przez cesarskie cięcie następuje z 30-dniowym opóźnieniem w porównaniu z dziećmi urodzonymi drogami natury. Na kolonizację jelita u noworodków ma również wpływ rodzaj podawanego pokarmu (karmienie naturalne/sztuczne), długość trwania ciąży,

a także leki stosowane przez kobietę w jej trakcie (antybiotykoterapia) [14]. W skład mikroflory jelitowej u najmłodszych dzieci wchodzi głównie bakterie z rodzaju: *Bifidobacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* oraz *Enterobacteriaceae*. Najdynamiczniejsze zmiany zachodzą w ciągu pierwszych 24 miesięcy życia dziecka. Następnie, wraz z wiekiem, flora zaczyna się stabilizować i u osób dorosłych dominują bakterie typu *Firmicutes* i *Bacteroidetes* [12].

DYSKUSJA

Flora jelitowa jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Jej skład jest unikalny dla każdego z nas, spełnia ona jednak te same funkcje biologiczne. Mikroorganizmy regulują proces trawienia i przyswajania energii. Biorą udział w procesie wchłaniania soli mineralnych, metabolizują toksyny i kancerogeny [11]. Poprzez obniżenie pH za pomocą produkowanego na drodze fermentacji kwasu mlekowego i octowego, chronią przed kolonizacją jelita przez patogenną florę bakteryjną. Działają immunomodulująco: aktywują makrofagi, zwiększają stężenie immunoglobuliny A, leukocytów, limfocytów, komórek NK w surowicy krwi. Wspomagają produkcję witamin z grupy B, witaminy PP — niacyny, kwasu foliowego i witaminy K. Regulują motorykę przewodu pokarmowego: chronią przed zaparciami, wykazują działanie przeciwalergiczne, przeciwnowotworowe [17, 18]. Wspomaganie naturalnej flory jelitowej poprzez suplementację probiotyków nabiera coraz większego znaczenia. Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2002 roku, probiotyki to mikroorganizmy, które, suplementowane w odpowiednich dawkach, działają prozdrowotnie. Stosowane są w leczeniu biegunek, zespołu jelita drażliwego, atopowego zapalenia skóry, infekcji układu moczowo-płciowego [17]. Działają antybak-

teryjnie, przeciwwirusowo oraz antyoksydacyjnie. Ograniczają rozwój patogennych bakterii, takich jak: *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*. Obniżają stężenie cholesterolu oraz ciśnienia tętniczego. Szczególną uwagę poświęca się możliwościom korzystnego oddziaływania probiotyków w takich schorzeniach, jak: miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca typu 2 oraz choroby serca [10, 13]. Otyłość jest jednym z czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Uważa się, że może ona być efektem zaburzeń we florze bakteryjnej jelit. Poprzez wpływ na przemianę i wytwarzanie kwasów żółciowych, flora jelit ułatwia trawienie tłuszczu i wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Uważa się, że ilość energii pozyskiwanej z trawienia pokarmów zależy ściśle od składu mikroflory jelitowej [13, 14]. Bakterie Gram-ujemne, które dominują w składzie mikroflory jelitowej u osób stosujących dietę bogatą w tłuszcze zwierzęce, wydzielają lipopolisacharydy (LPS), który przyczyniają się do wyzwolenia przewlekłego stanu zapalnego, zwiększenia stężenia triglicerydów i glukozy, a także do wzrostu insulinooporności. Przewlekła endotoksemia zwiększa produkcję cytokin prozapalnych, takich jak: interleukina 1, interleukina 6, TNF-alfa (*tumor necrosis factor alfa*). Wszystkie wymienione czynniki stanowią ważny element, który może zaburzać funkcję śródbłonna naczyniowego i w konsekwencji prowadzić do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [11, 19]. Modułacja flory jelitowej za pomocą probiotyków wpływa korzystnie na obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL (*low-density lipoprotein*). Niektóre szczepy bakterii produkują peptydy o aktywności inhibitorów ACE (*angiotensin converting enzyme*) i przyczyniają się do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego [18]. Wyniki badań klinicznych prowadzonych na zwierzętach wykazują, że probiotyki

► Flora jelitowa jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Jej skład jest unikalny dla każdego, spełnia ona jednak te same funkcje biologiczne ◀◀

► Mikroorganizmy regulują proces trawienia i przyswajania energii. Biorą udział w procesie wchłaniania soli mineralnych, metabolizują toksyny i kancerogeny ◀◀

działają kardioprotekcyjnie, zmniejszają ryzyko choroby niedokrwiennej serca, a po zawale serca redukują jego przerost oraz wpływają korzystnie na procesy remodelingu. Zwiększenie kolonizacji jamy ustnej szczepami bakterii, które aktywnie metabolizują azotany z diety, może się przyczynić, poprzez zwiększoną produkcję tlenku azotu, do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego, poprawy funkcji śródbłonna i redukcji ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [18, 20].

Jednym z głównych czynników, który ma wpływ na florę jelitową, jest dieta. Na podstawie rezultatów badań epidemiologicznych sugeruje się, że spożywanie dużej ilości warzyw, produktów surowych i nisko przetworzonych oraz dieta wegetariańska obniżają stężenie cholesterolu w krwi [18]. Flora jelitowa osób, które spożywają produkty bogate w L-karnitynę oraz fosfatydylocholinę (m.in. czerwone mięso, żółtko jaj), zawiera bakterie metabolizujące cholinę do trimetyloaminy (TMA), a ta jest następnie utleniana w wątrobie do tlenku N-trimetyloaminy (TMAO). Podwyższone stężenie TMAO w osoczu podnosi ryzyko CSN i sprzyja powstawaniu blaszki miażdżycowej. Zaobserwowano, że wegetarianie i weganie mają niższe stężenie tlenku N-trimetyloaminy w osoczu, a w ich florze jelitowej jest więcej bakterii z gatunku *Bacterioides*, a mniej *Prevotella*. Modułacja flory za pomocą probiotyków i antybiotyków oraz blokowanie pewnych szlaków metabolicznych może być terapeutyczną strategią obniżającą stężenie TMAO [18–21].

Oprócz trimetyloaminy znane są także inne związki o działaniu endokrynnym, między innymi katecholaminy, polisacharyd A, wtórne kwasy żółciowe czy krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, *short-chain fatty acid*) [21]. Do SCFA należą kwasy: octowy, masłowy, propionowy i walerianowy. Powstają one w wyniku beztlenowej fermentacji bakteryjnej węglowodanów,

które nie podlegają procesom trawienia. Istotną rolą SCFA jest dostarczanie energii kolonocytom. Biorą one także udział w prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, regulacji metabolizmu energetycznego, indukowaniu apoptozy [21, 22]. Oddziałują na metabolizm glukozy poprzez zmniejszenie stężenia glukagonu, poprawę tolerancji glukozy i aktywację glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), który stymuluje trzustkę do produkcji insuliny i poprawia insulino-wrażliwość [22]. Ponadto, SCFA mogą zmniejszać ryzyko CSN poprzez redukcję syntezy cholesterolu i zwiększanie zużycia cholesterolu do syntezy *de novo* kwasów żółciowych [22]. Wszystkie te procesy są ściśle związane z chorobami sercowo-naczyniowymi, co potwierdza korelację między florą bakteryjną a tymi chorobami.

Kolejnym związkiem o działaniu endokrynnym są modyfikowane przez bakterie kwasy żółciowe. Ich rola w trawieniu i wchłanianiu tłuszczu oraz cholesterolu jest znana od dawna, postrzega się je również jako hormony biorące udział w regulacji wielu procesów, takich jak wydatkowanie energii, regulacja wrażliwości na insulinę czy stężenia cholesterolu. Pierwotne kwasy żółciowe są syntetyzowane w wątrobie, a następnie wydzielane do żółci. W tej postaci biorą udział w procesie trawienia w jelitach. Praktycznie całkowicie (> 95%) są wchłaniane zwrotnie w jelicie krętym w procesie krążenia jelitowo-wątrobowego przez jelitowe transportery kwasów żółciowych. Niewielka ilość niewchłoniętych kwasów żółciowych dostaje się do jelita grubego, gdzie są modyfikowane przez florę bakteryjną i tworzą wtórne kwasy żółciowe. Te z kolei, przedostając się do układu krwionośnego, mogą wykazywać działanie endokrynnie. Wyróżnia się dwa najważniejsze receptory, na które wpływają wtórne kwasy żółciowe. Jest to receptor farnesoidowy (FXR, *farnesoid X receptor*), który reguluje jelitowy transport kwasów żółciowych,

a także receptor TGR5, który w zależności od stężenia kwasów żółciowych wpływa na regulację wielu procesów związanych z bilansem energetycznym i wrażliwością na insulinę. Podsumowując, poprzez wpływ na metabolizm kwasów żółciowych, flora bakteryjna bierze udział w modyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego.

Kolejnym dowodem na istnienie zależności pomiędzy florą bakteryjną a incydentami sercowo-naczyniowymi są choroby przyzębia [19]. Zakażenie tkanek okołozębowych, przez bakterie Gram-ujemne, takie jak *Porphyromonas gingivalis*, wywołuje ogólnoustrojową reakcję zapalną, co sprzyja arteriosklerozie [20]. Ponadto drobnoustroje posiadają na swojej powierzchni białka, które są homologiczne (pod względem strukturalnym i funkcjonalnym) z białkami gospodarza, doprowadzając do reakcji autoimmunologicznej. Bardzo istotny jest fakt, że w składzie blaszki miażdżycowej można wyodrębnić patogeny lub materiał genetyczny bakterii. Wyniki prowadzonych badań potwierdzają, że stosowanie probiotyków może w tej grupie pacjentów przynieść korzystne efekty prozdrowotne oraz w sposób naturalny wyeliminować patogenne szczepy z jamy ustnej [23].

PODSUMOWANIE

Według danych WHO w 2015 roku z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego zmarło około 20 mln osób [20]. Wyniki prowadzonych coraz liczniej badań klinicznych potwierdzają istnienie związku pomiędzy florą bakteryjną jelit a chorobami układu sercowo-naczyniowego. Korzystne efekty prozdrowotne wynikające z modulacji flory jelitowej za pomocą probiotyków, mogą okazać się dobrą strategią w leczeniu i zapobieganiu CSN. Jest to obiecujące rozwiązanie, które w sposób naturalny może wpłynąć na poprawę samopoczucia i zdrowia ludzi.

PIŚMIENNICTWO:

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 129(3): e28–e292, doi: [10.1161/01.cir.0000441139.02102.80](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80).
2. Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2003; 349(6): 620–620, doi: [10.1056/nejm200308073490625](https://doi.org/10.1056/nejm200308073490625).
3. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011; 473(7347): 317–325, doi: [10.1038/nature10146](https://doi.org/10.1038/nature10146), indexed in Pubmed: [21593864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21593864/).
4. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. 2010; 466(7307): 707–713, doi: [10.1038/nature09270](https://doi.org/10.1038/nature09270), indexed in Pubmed: [20686565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20686565/).
5. Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet*. 2009; 41(1): 56–65, doi: [10.1038/ng.291](https://doi.org/10.1038/ng.291), indexed in Pubmed: [19060906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19060906/).
6. Kathiresan S, Voight BF, Purcell S, et al. Myocardial Infarction Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat Genet*. 2009; 41(3): 334–341, doi: [10.1038/ng.327](https://doi.org/10.1038/ng.327), indexed in Pubmed: [19198609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19198609/).
7. Ardissono D, Berzuini C, Merlini PA, et al. Italian Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Investigators. Influence of 9p21.3 genetic variants on clinical and angiographic outcomes in early-onset myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(4): 426–434, doi: [10.1016/j.jacc.2010.11.075](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.075), indexed in Pubmed: [21757122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21757122/).
8. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet*. 2010; 376(9750): 1393–1400, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61267-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61267-6), indexed in Pubmed: [20971364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20971364/).
9. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444(7122): 1027–1031, doi: [10.1038/nature05414](https://doi.org/10.1038/nature05414), indexed in Pubmed: [17183312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17183312/).
10. Dziewiatowska J, Janczy A, Steinka I, et al. Związek pomiędzy mikroflorą jelitową a otyłością. *Forum Zab Met*. 2014; 5(1): S20–S25.
11. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(4): 460–469, doi: [10.4065/83.4.460](https://doi.org/10.4065/83.4.460), indexed in Pubmed: [18380992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18380992/).
12. Zamparelli MS, Compare D, Coccoli P, et al. The Metabolic Role of Gut Microbiota in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(8), doi: [10.3390/ijms17081225](https://doi.org/10.3390/ijms17081225), indexed in Pubmed: [27483246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27483246/).
13. Mojka K. Probiotyki, prebiotyki i synbiotyki-charakterystyka i funkcje. *Probl Hig Epidemiol*. 2014; 95(3): S541–S549.
14. Stachowicz N, Kiersztan A. Rola mikroflory jelitowej w patogenezie otyłości i cukrzycy. *Postępy Hig Med Dosw*. 2013; 67: S288–S303.

► Flora bakteryjna bierze udział w modyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego ◀◀

15. Drosos I, Tavidou A, Kolios G. New aspects on the metabolic role of intestinal microbiota in the development of atherosclerosis. *Metabolism*. 2015; 64(4): 476–481, doi: [10.1016/j.metabol.2015.01.007](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.01.007), indexed in Pubmed: [25676802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25676802/).
16. Kobyliak N, Conte C, Cammarota G, et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr Metab (Lond)*. 2016; 13: 14, doi: [10.1186/s12986-016-0067-0](https://doi.org/10.1186/s12986-016-0067-0), indexed in Pubmed: [26900391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26900391/).
17. Nowak A, Śliżewska K, Libudzisz Z. Probiotyki- historia i mechanizmy działania. *Zywn-Nauk Technol Ja*. 2010; 4(71): S5–S19.
18. Ettinger G, MacDonald K, Reid G, et al. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. *Gut Microbes*. 2014; 5(6): 719–728, doi: [10.4161/19490976.2014.983775](https://doi.org/10.4161/19490976.2014.983775), indexed in Pubmed: [25529048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25529048/).
19. Miele L, Giorgio V, Alberelli MA, et al. Impact of Gut Microbiota on Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep*. 2015; 17(12): 120, doi: [10.1007/s11886-015-0671-z](https://doi.org/10.1007/s11886-015-0671-z), indexed in Pubmed: [26497040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497040/).
20. Serino M, Blasco-Baque V, Nicolas S, et al. Far from the eyes, close to the heart: dysbiosis of gut microbiota and cardiovascular consequences. *Curr Cardiol Rep*. 2014; 16(11): 540, doi: [10.1007/s11886-014-0540-1](https://doi.org/10.1007/s11886-014-0540-1), indexed in Pubmed: [25303894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25303894/).
21. Brown JM, Hazen SL. Metaorganismal nutrient metabolism as a basis of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2014; 25(1): 48–53, doi: [10.1097/MOL.000000000000036](https://doi.org/10.1097/MOL.000000000000036), indexed in Pubmed: [24362355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24362355/).
22. Yoo JiY, Kim SS. Probiotics and Prebiotics: Present Status and Future Perspectives on Metabolic Disorders. *Nutrients*. 2016; 8(3): 173, doi: [10.3390/nu8030173](https://doi.org/10.3390/nu8030173), indexed in Pubmed: [26999199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26999199/).
23. Stokowska W. Związek choroby przyzębia z chorobami serca i naczyń. *Czas Stomatol*. 2009; 62: S554–S561.