

ŁAPAJ, Monika, CHOLEWA, Małgorzata, GAWRYŚ, Agnieszka, WILK, Joanna, CZARNOTA, Julia, CICHON, Katarzyna, ZAPAŁA, Magdalena, WÓJCIK, Piotr, CHYCKO, Małgorzata and ŚRODOŃ, Agnieszka. The analysis of the role of probiotics in preventing and reducing the risk of atherosclerosis - literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;46(1):156-175. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.46.01.011>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45331>  
<https://zenodo.org/record/8284472>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2023;  
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 25.07.2023. Revised: 21.08.2023. Accepted: 25.08.2023. Published: 29.08.2023.

## **The analysis of the role of probiotics in preventing and reducing the risk of atherosclerosis - literature review**

### **Analiza roli probiotyków w zapobieganiu i redukcji ryzyka rozwoju miażdżycy - przegląd literatury**

Monika Łapaj (MŁ)

monikala1507@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-0147-3226>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie, Al.  
Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

Małgorzata Maria Cholewa (MC)

malgorzatacholewa996@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-0402-9023>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie, Al.  
Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

Agnieszka Gawryś (AG)

agnieszkagawrys@vp.pl

<https://orcid.org/0000-0001-6756-7157>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie, Al.  
Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

Joanna Wilk (JW)

wilk.joanna95@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7425-2006>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie, Al.  
Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

Julia Czarnota (JC)

julia.czarnota1@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-9918-9168>

Szpital Miejski im. Franciszka Raszei ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań

Katarzyna Cichoń (KC)

katarzynaacichon@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-6965-3508>

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie ul. Jaczewskiego 8 20-954 Lublin

Magdalena Alicja Zapala (MZ)

lenny9612@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3618-7228>

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie ul Fryderyka Szopena 2,  
35-055 Rzeszów

Piotr Wójcik (PW)

piotrwojckiklp@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9078-3701>

Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Al. Raławickie 1, 20-059 Lublin

Małgorzata Chyćko (MC)

malgorzatachycko@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1515-6038>

Szpital Marynarki Wojennej z Przychodnią im. kontradmirała profesora Wiesława Łasińskiego w Gdańsku, ul. Polanki 117, 80-305 Gdańsk

Agnieszka Środoń (AŚ)

kliszczagnieszka@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-0623-9852>

Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Strzyżewie ul. 700-lecia 1, 38-100 Strzyżów

## Abstract

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of large and medium-sized arteries underlying cardiovascular disease (CVD), such as myocardial infarction, cerebrovascular stroke and peripheral vascular disease, which is the leading cause of mortality worldwide. It is characterized by deposition of modified lipoproteins, accumulation of immune cells and formation of fibrous tissue in the vessel wall. The disease occurs in vessels throughout the body and affects the function of almost all organs, including the lymphatic system, bone marrow, heart, brain, pancreas, adipose tissue, liver, kidneys and gastrointestinal tract. Many clinical trials of anti-atherosclerotic drugs have not provided satisfactory results, and their use is associated with a significant residual risk of cardiovascular disease and various side effects.

Probiotics have recently attracted considerable interest for their potential use to prevent atherosclerosis. This review will discuss the mechanisms of effect and impact of probiotics on atherosclerosis risk factors, as well as the potential use of probiotics in the prevention of atherosclerosis, based on a review of the available literature in the PubMed database from 2019 to 2023 using key words on studies related to this topic.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular disease, prevention, probiotics.

## Streszczenie

Miażdżyca jest przewlekłą chorobą zapalną dużych i średnich tętnic leżącą u podstaw chorób sercowo-naczyniowych (CVD), takich jak zawał mięśnia sercowego, udar naczyniowo-mózgowy i choroba naczyń obwodowych, które są główną przyczyną śmiertelności na świecie. Charakteryzuje się odkładaniem zmodyfikowanych lipoprotein, gromadzeniem się komórek odpornościowych i tworzeniem tkanki włóknistej w ścianie naczynia. Choroba występuje w naczyniach w całym organizmie i wpływa na funkcje prawie wszystkich narządów, w tym układu limfatycznego, szpiku kostnego, serca, mózgu, trzustki, tkanki tłuszczowej, wątroby, nerek i przewodu pokarmowego. Wiele badań klinicznych nad lekami przeciwmiażdżycowymi nie przyniosło zadawalających wyników, a ich stosowanie wiąże się ze znacznym ryzykiem rezydualnym chorób sercowo-naczyniowych i różnymi działaniami niepożądanymi.

Probiotyki wzbudziły ostatnio znaczne zainteresowanie w związku z ich potencjalnym wykorzystaniem w celu zapobiegania miażdżycy. W niniejszym przeglądzie omówione zostaną mechanizmy działania i wpływ probiotyków na czynniki ryzyka miażdżycy oraz możliwości zastosowania probiotyków w prewencji miażdżycy na podstawie przeglądu dostępnej literatury w bazie PubMed w latach 2019-2023 z użyciem kluczowych słów na temat badań dotyczących tego tematu.

Słowa klucze: miażdżyca, choroby układu krążenia, prewencja, probiotyki.

## Wstęp

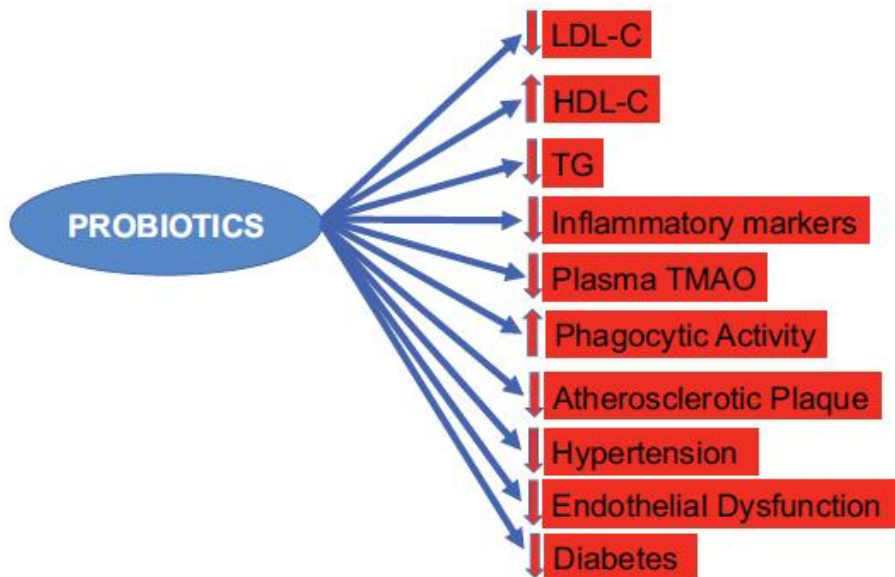
Miażdżyca jest najważniejszym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD), które są główną przyczyną śmiertelności na świecie. [1] Jest to przewlekła, wieloczynnikowa choroba zapalna naczyń krwionośnych, która rozwija się stopniowo i występuje częściej w populacji osób starszych. [2][3][4] Miażdżyca jest zapoczątkowana aktywacją śródbłonna, a następnie w wyniku kaskady zdarzeń (nagromadzenie lipidów, elementów włóknistych i zwapnienie)

wyzwała zwężenie naczynia i aktywację szlaków zapalnych. Tworzenie się blaszki miażdżycowej i związane z tym procesy prowadzą do powikłań sercowo-naczyniowych. [1]

Rozwój miażdżycy jest w dużej mierze determinowany przez modyfikowalne czynniki ryzyka takie jak: dyslipidemia, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość oraz różne czynniki niemodyfikowalne: wiek, płeć męska, pochodzenie etniczne oraz predyspozycje genetyczne, takie jak hipercholesterolemia rodzinna i choroba Tangiera.[2][5][6]

Miażdżyca zbyt długo pozostaje niewykryta, a środki zapobiegawcze, jeśli w ogóle są podejmowane, są nieodpowiednie lub pojawiają się zbyt późno. [7] Profilaktyka CVD jest obecnie jednym z największych wyzwań medycznych w skali globalnej. Choroby te wiążą się z dużą zachorowalnością i śmiertelnością, dlatego też narzędzia wspomagające profilaktykę CVD są kluczowe dla przyszłości. [8] Modyfikacja stylu życia, w tym dieta i ćwiczenia fizyczne, jest zalecana jako podstawowa strategia prewencji miażdżycy. [9] Leki obniżające poziom lipidów, takie jak statyny, zostały uznane za najbardziej skuteczne w zapobieganiu i leczeniu miażdżycy. Jednakże pytania dotyczące patogenezы miażdżycy pozostają nadal aktualne i istnieje potrzeba opracowania nowych terapii w celu leczenia pacjentów, którzy nie mogą być skutecznie leczeni z wykorzystaniem statyn. [10]

Ostatnie badania dowodzą, że mikroorganizmy mogą być ważnymi czynnikami wpływającymi na progresję miażdżycy. Istnieje wiele dowodów, że zmiany w składzie mikrobioty jelitowej i jej potencjał metaboliczny przyczyniają się do rozwoju miażdżycy. W przypadku miażdżycy probiotyki mogą bezpośrednio lub pośrednio opóźnić progresję miażdżycy poprzez następujące mechanizmy: regulację metabolizmu lipidów, poprawę funkcji śródbłónka naczyniowego oraz wpływ na polaryzację makrofagów in vivo. [11][12][13][14] Badania wykazały, że odpowiednia suplementacja probiotykami lub ich produktami towarzyszącymi jest w stanie poprawić funkcję i skład flory jelitowej, zwalczać bakterie patogenne i regulować stan zapalny w organizmie. [11][15][16]



Rycina 1. Probiotyki korzystnie modulują szereg czynników ryzyka sercowo-naczyniowego związanych z miażdżycą. [2]

HDL-C, cholesterol HDL; LDL-C, cholesterol LDL; TG, triacyloglicerol; TMAO, N-tlenek trimetyloaminy.

Probiotics	Anti-atherogenic effects	Study group
VSL#3	Reduced lesion development; decreased vascular inflammation	ApoE <sup>-/-</sup> mice
<i>L. rhamnosus</i> GG	Reduced lesion development; decreased plasma cholesterol, sE-selectin, sICAM-1, sVCAM-1, and endotoxin	ApoE <sup>-/-</sup> mice
<i>E. faecium</i> CRL183	Increased HDL-C; reduced TG; no change in plaque size	Hypercholesterolemic rabbits
<i>P. acidilactici</i> R037	Reduced lesion development; decreased production of pro-inflammatory cytokines and CD4 <sup>+</sup> T cells	ApoE <sup>-/-</sup> mice
<i>L. acidophilus</i> 145 and <i>B. longum</i> 913	Increased HDL-C; reduced LDL:HDL ratio	Human
<i>L. acidophilus</i> ATCC 4356	Reduced lesion development; decreased plasma cholesterol, oxLDL, and TNF- $\alpha$ ; increased plasma IL-10	ApoE <sup>-/-</sup> mice
<i>L. plantarum</i> ZDY04	Reduced TMAO-induced lesion development; decreased plasma TMAO	ApoE <sup>-/-</sup> mice
<i>L. acidophilus</i> and <i>B. bifidum</i>	Reduced TC, HDL-C, and LDL-C	Human
VSL#3	Reduced TC, LDL-C, TG, hsCRP; increased HDL-C and improved insulin sensitivity	Human
<i>S. thermophiles</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> LA5, <i>B. lactis</i> BB12	Reduced TC, LDL-C, insulin resistance, postprandial blood glucose and fasting insulin	Human
<i>L. plantarum</i> LRCC 5273	Reduced TC and LDL-C; induced expression of LXR- $\alpha$	C57BL/6 mice
<i>S. cerevisiae</i> ARDMC1	Reduced TC, LDL-C, TG	Wister rats
<i>L. plantarum</i> ECGC 13 110 402	Reduced TC, LDL-C, TG; increased HDL-C	Human
<i>B. lactis</i> HN019	Reduced TC and LDL-C; decreased BMI; reduced TNF- $\alpha$ and IL-6	Human
<i>L. casei</i> W8®	Reduced TG	Human
<i>L. acidophilus</i> 74-2 and <i>B. animalis subsp lactis</i> DGCC 420	Reduced TG; increased phagocytic activity of granulocytes and monocytes	Human
BSH-active <i>L. reuteri</i> NCIMB 30242	Reduced TC, LDL-C, apoB-100	Human
Probiotic yogurt and <i>C. ficifolia</i>	Reduced TG, blood glucose, HbA1c, hsCRP, systolic, and diastolic blood pressure; increased HDL-C	Human
<i>L. acidophilus</i> La5 and <i>B. lactis</i> Bb12	Reduced TC, LDL-C, TC:HDL-C and LDL-C:HDL-C ratios	Human
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. lactis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> and <i>B. infantis</i>	Reduced fasting insulin and HbA1c	Human
<i>L. acidophilus</i> (LA-5) and <i>B. animalis subsp. Lactis</i> (BB-12)	Reduced TC, TG, oxLDL, and blood glucose	Hamster

Tabela 1. Przeciwniażdżycowe działanie bakterii probiotycznych. [2]

Badania na ludziach i zwierzętach wykazały korzystny wpływ suplementacji probiotykami na powszechne czynniki ryzyka miażdżycy. VSL#3 składa się z *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum* i *Streptococcus*. ApoB-100, apolipoproteina B-100; ApoE<sup>-/-</sup>, myszy z niedoborem apolipoproteiny E; BMI, wskaźnik masy ciała; BSH, hydrolaza soli żółciowych; HbA1c, hemoglobina A1c; HDL, lipoproteina o wysokiej gęstości; HDL-C, HDL-cholesterol; hsCRP, białko C-reaktywne o wysokiej czułości; ICAM-1, cząsteczka adhezji międzykomórkowej-1; IL-6, interleukina-6; IL-10, interleukina-10; LDL, lipoproteina o niskiej gęstości; LDL-C, LDL-cholesterol; LXR- $\alpha$ , receptor wątrobowy X- $\alpha$ ; oxLDL, utleniony LDL; s, rozpuszczalny; TC, cholesterol całkowity; TG, triacyloglicerol; TMAO, N-tlenek trimetyloaminy; TNF- $\alpha$ , czynnik martwicy nowotworów- $\alpha$ ; VCAM-1, cząsteczka adhezji komórek naczyniowych-1.

## Cel pracy

Celem tej pracy jest przedstawienie aktualnych badań na temat wpływu probiotyków na czynniki ryzyka miażdżycy oraz potencjalnego wykorzystania probiotyków w zapobieganiu miażdżycy. Do udowodnienia naszej tezy, użyliśmy przeglądu dostępnej literatury w PubMed w latach 2019-2023 z użyciem kluczowych słów takich jak: miażdżycy, choroby układu krążenia, prewencja, probiotyki.

## Wpływ probiotyków na obniżenie cholesterolu

Zaburzenia metabolizmu lipidów, takie jak wysoki poziom cholesterolu z lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) i cholesterolu całkowitego (TC), są jednym z czynników ryzyka wystąpienia i postępu miażdżycy. [11][17][18] W związku z tym regulacja poziomu cholesterolu w organizmie odgrywa ważną rolę w zapobieganiu postępowi tej choroby. Obecne terapie przeciwko miażdżycy, które skupiają się głównie na leczeniu zaburzeń lipidowych, wiążą się z dużym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych oraz różnymi skutkami ubocznymi.

Najnowsze badania sugerują, że wiele probiotyków może pozytywnie wpływać na metabolizm lipidów, co może przyczynić się do spowolnienia postępu miażdżycy lub chorób sercowo-naczyniowych. Z uzyskanych dotychczas danych wynika, że różne szczepy lub kombinacje probiotyków, a także różna długość ich stosowania mogą mieć wpływ na ostateczny efekt wywoływany przez probiotyki. Nie wyjaśniono, czy ta różnica jest związana z rodzajem pacjentów otrzymujących probiotyk, wyborem szczepu probiotyku, czy z długością okresu, w którym probiotyki lub związane z nimi produkty były przyjmowane. [11]

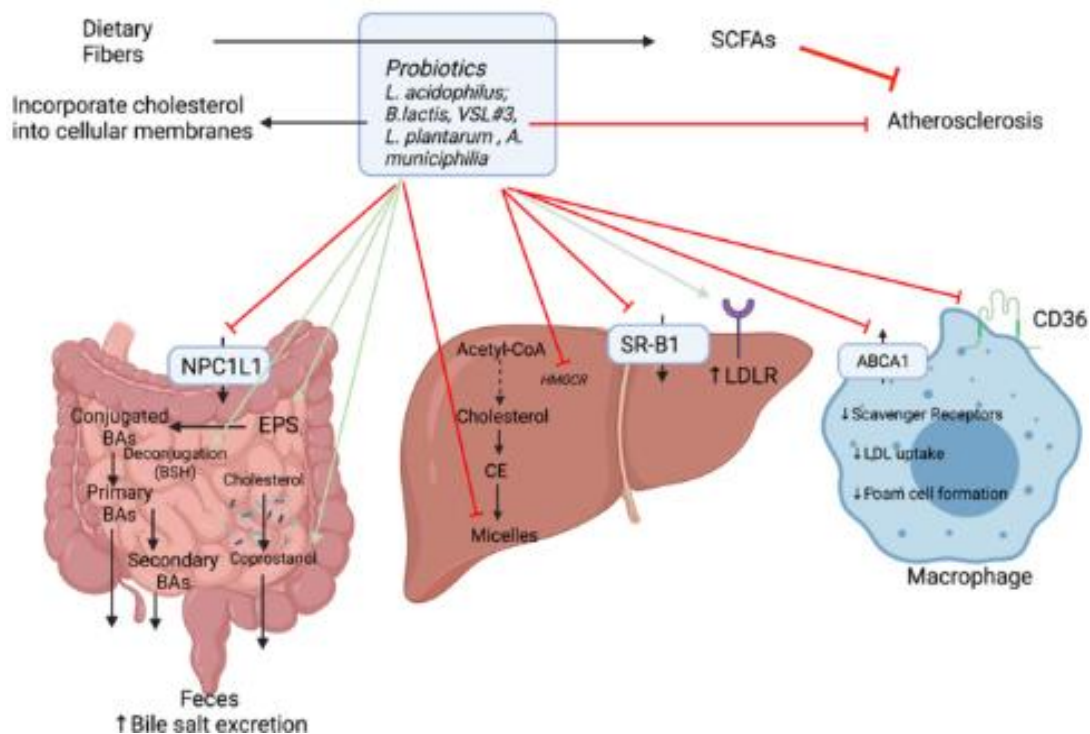
Istnieje kilka mechanizmów obniżania cholesterolu przez probiotyki:

- 1) Zmniejszanie krążenia jelitowo-wątrobowego soli żółciowych poprzez regulację aktywności BSH. Wraz ze wzrostem wydalania zdekoniugowanych BA, istnieje większa potrzeba mobilizacji cholesterolu układowego do wątroby w celu produkcji BA de novo. Powoduje to wzrost ekspresji LDLR i wątrobowego wychwytu LDLc z krążenia.
- 2) Wbudowywanie cholesterolu w błony komórkowe bakterii.



- 3) Przekształcanie cholesterolu w koprostanol, co ułatwia jego eliminację i zmniejsza jego wchłanianie.
- 4) Modulowanie kluczowego transportu cholesterolu poprzez obniżenie ekspresji genów NPC1L1, ABCA1, CD36 i SR-B1
- 5) Modulowanie syntezy cholesterolu poprzez hamowanie HMGCR, w szczególności poprzez produkcję SCFA, umożliwiając redystrybucję cholesterolu z osocza do wątroby.
- 6) Syntetyzowanie różne polisacharydów, takich jak egzopolisacharydy (EPS). EPS to zewnątrzkomórkowe polisacharydy wydzielane lub przyłączone do ściany komórkowej bakterii, które mogą wpływać zapewniać ochronę przed stresem środowiskowym, a także wpływać na mikrobiom przewodu pokarmowego i obniżać poziom cholesterolu w surowicy.

Mechanizmy te są hipotetyczne i potrzebne są dalsze badania, aby wyjaśnić, które z nich odgrywają dominującą rolę. [19]



Rycina 2. Hipocholesterolemiczne mechanizmy działania probiotyków. [19]

Metaanaliza 30 randomizowanych badań kontrolowanych wykazała, że 1624 uczestników leczonych probiotykami wykazało zmniejszenie TC i LDLc w porównaniu z osobami kontrolnymi odpowiednio o 7,8 mg/dl i 7,3 mg/dl. Nie zaobserwowano zmian w poziomie HDL lub TG. Większa metaanaliza obejmująca 32 randomizowane badania kontrolowane wykazała, że grupa probiotyczna miała niższe poziomy TC w surowicy niż grupa kontrolna ze średnią różnicą (MD) wynoszącą -13,27 mg/dL. Inna metaanaliza przeprowadzona przez Shimizu i wsp. obejmująca 11 randomizowanych badań kontrolowanych wykazała, że suplementacja probiotykami może być przydatna w leczeniu hipercholesterolemii, ponieważ zaobserwowano zmniejszenie stężenia TC (MD -0,17 mmol/l) i LDLc (MD -0,22 mmol/l). [19]

Ostatnio w badaniach próbowano łączyć wiele szczepów probiotyków w celu zwiększenia ich działania hipocholesterolemicznego. U ludzi połączenie dwóch najpopularniejszych probiotyków (*L. acidophilus* i *B. bifidum*) wykazało obniżenie poziomu TC i LDLc w surowicy krwi u pacjentów z hipercholesterolemią leczonych przez okres sześciu tygodni. [19]

Istnieje również badania potwierdzające, że probiotyki mogą wywierać działanie przeciwmiażdżycowe poprzez hamowanie jelitowego wchłaniania cholesterolu, jak na przykład *Lactobacillus acidophilus* ATCC 435639 [20].

Obecnie nie ma badań oceniających, czy hipocholesterolemiczny efekt probiotyków w warunkach długotrwałego stosowania, będzie dalej obniżał poziom cholesterolu w organizmie, zaburzając tym samym homeostazę cholesterolu *in vivo*. W związku z tym probiotyki mogą być nowatorską, alternatywną metodą leczenia pacjentów z miażdżycą spowodowaną zaburzeniem równowagi metabolizmu cholesterolu, ale specyficzny mechanizm, w którym probiotyki regulują dyslipidemię, pozostaje niejasny. [21]

#### Wpływ probiotyków na mikroflorę jelitową

Ostatnie badania sugerują, że zmieniona mikroflora jelitowa może powodować brak równowagi osi jelito-serce, która odgrywa ważną rolę w progresji miażdżycy. [22] Zaburzenie równowagi mikrobioty jelitowej jest jednym z istotnych czynników rozwoju i progresji miażdżycy, natomiast probiotyki wydają się być ważnym czynnikiem w utrzymaniu homeostazy mikrobioty jelitowej. Obecnie dostępne są odpowiednie produkty mleczne, w skład których wchodzi

bakterie *Lactobacillus* i *Bifidobacteria*, które w badaniach klinicznych okazały się skuteczne w zmniejszeniu ryzyka CVD. [11][23]

Warto jednak zauważyć, że wszystkie rodzaje produktów probiotycznych należą do bakterii egzogennych i nie powinny być stosowane w każdym przypadku. Istnieją dowody, że probiotyki, które działają korzystnie na mikroflorę jelitową u osób zdrowych, mogą powodować poważne działania niepożądane, gdy są stosowane u osób z zaburzoną równowagą flory jelitowej. [11][24]. Dlatego zastosowanie probiotyków w celu przywrócenia homeostazy flory jelitowej wymaga większej liczby badań klinicznych oceniających ich bezpieczeństwo, a także dokładniejszej oceny stanu jelit biorców.

#### Wpływ probiotyków na dysfunkcję śródbłónka

Dysfunkcja śródbłónka jest zasadniczym czynnikiem poprzedzającym, a zarazem ułatwiającym rozwój miażdżycy.[25] Proces ten wynika z zaburzonych mechanizmów regulacyjnych homeostazy naczyniowej, na którą wpływają głównie stres oksydacyjny i odpowiedź zapalna. [26] Ostatnio w badaniach zaobserwowano, że probiotyki mogą poprawiać dysfunkcję śródbłónka poprzez hamowanie stresu oksydacyjnego i zapalenia naczyń, odbudowę struktury śródbłónka oraz zwiększenie dostępności tlenku azotu (NO), potencjalnie opóźniając progresję miażdżycy we wczesnym stadium. [11][27][28][29]

NO jest rozpuszczalnym gazem powodującym rozszerzenie naczyń, ma także właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne, które odgrywają ważną rolę w utrzymaniu homeostazy naczyń. Wykorzystanie probiotyków do promowania produkcji i biodostępności NO może stanowić nowatorski mechanizm przeciwmiażdżycowy.[30] *Lactobacillus coryniformis* CECT5711, probiotyk wyizolowany z koziego sera, hamuje ekspresję LPS i TNF- $\alpha$  u otyłych myszy i odwraca dysfunkcję śródbłónka u myszy poprzez zwiększenie biodostępności NO. [11][31]

Stres oksydacyjny może również prowadzić do uszkodzenia struktury śródbłónka naczyniowego, a tym samym przyczynić się do dalszego powiększania blaszek miażdżycowych. Badania nad

wpływem probiotyków na naprawę struktury śródbłonka naczyniowego są obecnie dość ograniczone, ale pojawiły się dowody, że probiotyk kefir może łagodzić dysfunkcję śródbłonka u szczurów z nadciśnieniem poprzez zmniejszenie wewnątrznaczyniowej produkcji ROS, jak również przywrócić wewnątrznaczyniowej dostępności NO. Kefir może być również zaangażowany w naprawę struktur śródbłonka naczyniowego poprzez pośredniczenie w reendotelizacji układu naczyniowego [11][32]. W związku z tym, probiotyki mają potencjał, aby być stosowane jako żywność funkcjonalna i środek terapeutyczny.

### Regulacja produkcji czynników zapalnych przez probiotyki

Odpowiedź zapalna odgrywa ważną rolę w pośredniczeniu w progresji miażdżycy i stabilności blaszki miażdżycowej. [33] Stwierdzono, że wiele cytokin odgrywa kluczową rolę w progresji miażdżycy, wśród których TNF- $\alpha$ , białko C-reaktywne (CRP) i IL-6 są wydzielane na wszystkich etapach progresji choroby. We wczesnych stadiach miażdżycy cytokiny te mogą indukować aktywację komórek śródbłonka, nasilać produkcję cząsteczek adhezyjnych i chemokin prowadzących do dysfunkcji śródbłonka, a następnie indukować migrację komórek odpornościowych, takich jak monocyty, do miejsca zmiany miażdżycowej.[34]

W kilku badaniach klinicznych udowodniono, że modulacja stanu zapalnego in vivo może zapobiegać miażdżycy i jej powikłaniom.[11] Badania wykazały, że suplementacja probiotykami jest związana z obniżonym poziomem biomarkerów stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego. [35]

W niektórych badaniach stwierdzono, że probiotyki, takie jak *Lactobacillus mucosae* NK41, *Bifidobacterium longum* NK46, *Bifidobacterium* BR03 (DSM 16604) i B632 (DSM 24706), zmniejszają poziom TNF- $\alpha$  in vivo, co potencjalnie może spowalniać progresję zmian miażdżycowych. [11][36][37] Regulacyjny wpływ probiotyków na uwalnianie czynników zapalnych może być związany ze zmianami ekspresji miRNA w jelicie. [11][38]

CRP, czynnik zapalny produkowany głównie w wątrobie pod wpływem bodźców, takich jak IL-6, IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ , jest czułym wskaźnikiem stanu zapalnego in vivo, który może prowadzić do uszkodzenia komórek śródbłonka naczyniowego, uczestniczyć w zakrzepicy, uniemożliwiać naprawę i proliferację komórek śródbłonka naczyniowego, a tym samym uczestniczyć w rozwoju miażdżycy. CRP jest wykrywalne we wczesnym okresie powstawania zmian

miażdżycowych i gromadzi się stopniowo wraz z progresją choroby, dlatego było badane jako niezależny predyktor do oceny ryzyka i stanu progresji. [11]

Po 8 tygodniach podawania złożonej kapsułki probiotycznej składającej się z *Acidophilus* ( $2 \times 10^9$  CFU/g), *Lactobacillus casei* ( $2 \times 10^9$  CFU/g) i *Bifidobacterium bifidum* ( $2 \times 10^9$  CFU/g), u badanych stwierdzono znaczącą redukcję białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (hs-CRP) [89]. Podobne wyniki odnotowano również w badaniach, w których złożona kapsułka probiotyczna ( $8 \times 10^9$  CFU/dzień) złożona z *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus reuteri* i *Lactobacillus fermentum* w połączeniu z podawaniem witaminy D przez 12 tygodni spowodowała znaczące obniżenie poziomu hs-CRP i malondialdehydu (MDA) oraz wzrost całkowitej pojemności antyoksydacyjnej we krwi obwodowej kobiet z zespołem policystycznych jajników. [39] Mimo, że obecne badania nie są wystarczające, aby wykazać, że bezpośrednia regulacja produkcji czynników zapalnych przez mikrobiotę jelitową jest zaangażowana w progresję AS, badania te dostarczają nam nowych kierunków i celów w zapobieganiu ASCVD.

#### Wpływ probiotyków na patogeny przyspieszające progresję miażdżycy

Stwierdzono, że oprócz bakterii jelitowych, wiele patogennych mikroorganizmów pozajelitowych, takich jak *Porphyromonas gingivalis* i *Helicobacter pylori*, pobudza progresję miażdżycy poprzez regulację metabolizmu lipidów, wywoływanie stanu zapalnego lub uszkodzenie śródbłonna naczyniowego. [11][40] Badacze próbowali stosować antybiotyki przeciwko bakteriom patogennym, aby opóźnić lub zatrzymać progresję miażdżycy, ale terapia ta nie przyniosła wymiernych rezultatów w odniesieniu do niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych spowodowanych przez miażdżycę. [41]

Wykazano, że probiotyki wytwarzają wiele metabolicznych produktów ubocznych, takich jak bakteriocyny, kwasy organiczne, aldehyd octowy, diacetyl, etanol i nadtlenek wodoru, które są nietoksyczne i niepatogenne. W związku z tym są obiecującą alternatywą dla antybiotyków ze względu na ich aktywność biologiczną i właściwości hamujące wobec mikroorganizmów patogennych gospodarza. [11][42]

Na przykład *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus* i *Lactobacillus reuteri* są skuteczne wobec *Porphyromonas gingivalis* i *Helicobacter pylori*, a działanie antybakteryjne tych probiotyków wynika prawdopodobnie z konkurencji o substrat i miejsce wiązania oraz wytwarzania związków przeciwdrobnoustrojowych, takich jak kwas mlekowy. [11][43][44][45] Istnieje zatem potencjalne zastosowanie tych probiotyków w zapobieganiu miażdżycy. Nadal jednak brakuje bezpośrednich dowodów na to, że probiotyki spowalniają rozwój i progresję miażdżycy poprzez hamowanie potencjalnie patogennych bakterii.

## Podsumowanie

Probiotyki mogą wywierać korzystny wpływ na czynniki ryzyka miażdżycy, w tym homeostazę mikrobioty jelitowej, poziom cholesterolu, cytokiny prozapalne, mikroorganizmy związane z miażdżycą oraz uszkodzenie śródbłonna, co sprawia, że w ostatnich latach probiotyki stały się bardzo atrakcyjną terapią biologiczną w zapobieganiu i leczeniu miażdżycy, a także przyniosły wiele potencjalnych celów terapeutycznych.

Należy jednak zauważyć, że większość obecnych badań nad korzystnym wpływem probiotyków na zapobieganie miażdżycy pozostaje w badaniach korelacyjnych, a mechanizmy probiotycznego działania przeciwmiażdżycowego pozostają nieokreślone, co ogranicza kliniczne zastosowanie probiotyków. Przyszłe kierunki badań powinny koncentrować się na wyjaśnieniu mechanizmu działania konkretnych szczepów probiotycznych przeciwko miażdżycy oraz zbadaniu ich skuteczności i bezpieczeństwa.

## Bibliografia:

1. Shifa Jebari-Benslaiman, Unai Galicia-García, Asier Larrea-Sebal, Javier Rekondo Olaetxea, Iraide Alloza, Koen Vandebroek, Asier Benito-Vicente, César Martín. Pathophysiology of Atherosclerosis. doi: 10.3390/ijms23063346. PMID: 35328769. PMCID: PMC8954705

2. O'Morain, V., & Ramji, D. P. (2019). The Potential of Probiotics in the Prevention and Treatment of Atherosclerosis. *Molecular Nutrition & Food Research*, 1900797. doi:10.1002/mnfr.201900797
3. J. W. E. Moss, D. P. Ramji, *Nat. Rev. Cardiol.* 2016, 13, 513.
4. J. W. E. Moss, J. O. Williams, D. P. Ramji, *Biochim. Biophys. Acta* 2018, 1864, 1562.
5. J. E. McLaren, D. R. Michael, T. G. Ashlin, D. P. Ramji, *Prog. Lipid Res.* 2011, 331.
6. D. P. Ramji, T. S. Davies, *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015, 26, 673.
7. Olli Raitakari, Katja Pahkala, Costan G Magnussen. Prevention of atherosclerosis from childhood. DOI: 10.1038/s41569-021-00647-9. PMID: 34987194
8. Ana María Ruiz-León, María Lapuente, Ramon Estruch, Rosa Casas. Clinical Advances in Immunonutrition and Atherosclerosis: A Review. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00837. PMID: 31068933. PMCID: PMC6491827
9. Liya Anto, Christopher N Blesso. Interplay between diet, the gut microbiome, and atherosclerosis: Role of dysbiosis and microbial metabolites on inflammation and disordered lipid metabolism. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2022.108991. PMID: 35331903
10. Jianglin Fan, Teruo Watanabe. Atherosclerosis: Known and unknown. DOI: 10.1111/pin.13202. PMID: 35076127
11. Taiyu Zhai, Pingping Wang, Xiumei Hu, Lei Zheng. Probiotics Bring New Hope for Atherosclerosis Prevention and Treatment. DOI: 10.1155/2022/3900835. PMID: 36193065. PMCID: PMC9526629
12. F. Bendali, K. Kerdouche, S. Hamma-Faradji, and D. Drider, "In vitro and in vivo cholesterol lowering ability of lactobacillus pentosus KF923750," *Beneficial Microbes*, vol. 8, pp. 271–280, 2017.

13. H. Mulhall, J. M. DiChiara, M. Deragon, R. Iyer, O. Huck, and S. Amar, “Akkermansia muciniphila and its pili-like protein amuc\_1100 modulate macrophage polarization in experimental periodontitis,” *Infection and Immunity*, vol. 89, article e00500-20, 2020.
14. M. Toral, M. Romero, A. Rodriguez-Nogales et al., “Lactobacillus fermentum improves tacrolimus-induced hypertension by restoring vascular redox state and improving eNOS coupling,” *Molecular Nutrition & Food Research*, vol. 62, no. 14, article e1800033, 2018.
15. A. U. Din, A. Hassan, Y. Zhu, T. Yin, H. Gregersen, and G. Wang, “Amelioration of TMAO through probiotics and its potential role in atherosclerosis,” *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 103, pp. 9217–9228, 2019.
16. M. Surendran Nair, M. A. Amalaradjou, and K. Venkitanarayanan, “Antivirulence properties of probiotics in combating microbial pathogenesis,” *Advances in Applied Microbiology*, vol. 98, pp. 1–29, 2017.
17. H. Noda, H. Iso, F. Irie, T. Sairenchi, E. Ohtaka, and H. Ohta, “Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study,” *Journal of Internal Medicine*, vol. 267, pp. 576–587, 2010.
18. T. Imamura, Y. Doi, H. Arima et al., “LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study,” *Stroke*, vol. 40, pp. 382–388, 2009.
19. Margaret Vourakis, Gaétan Mayer, Guy Rousseau. The role of gut microbiota on cholesterol metabolism in atherosclerosis. DOI: 10.3390/ijms22158074. PMID: 34360839. PMCID: PMC8347163
20. Y. Huang, J. Wang, G. Quan, X. Wang, L. Yang, and L. Zhong, “Lactobacillus acidophilus ATCC 4356 prevents atherosclerosis via inhibition of intestinal cholesterol absorption in apolipoprotein e-knockout mice,” *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 80, pp. 7496–7504, 2014.
21. Francesco Visioli, Andrea Poli. Prevention and Treatment of Atherosclerosis: The Use of Nutraceuticals and Functional Foods. DOI: 10.1007/164\_2019\_341. PMID: 31792678



22. W. Chen, S. Zhang, J. Wu et al., “Butyrate-producing bacteria and the gut-heart axis in atherosclerosis,” *Clinica Chimica Acta*, vol. 507, pp. 236–241, 2020.
23. A. Astrup, “Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: epidemiologic and experimental studies,” *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 99, pp. 1235S–1242S, 2014
24. Q. Zhang, Y. Wu, J. Wang et al., “Accelerated dysbiosis of gut microbiota during aggravation of DSS-induced colitis by a butyrate-producing bacterium,” *Scientific Reports*, vol. 6, p. 27572, 2016.
25. J. W. E. Moss, J. O. Williams, and D. P. Ramji, “Nutraceuticals as therapeutic agents for atherosclerosis,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, vol. 1864, pp. 1562–1572, 2018.
26. B. K. Ooi, K. G. Chan, B. H. Goh, and W. H. Yap, “The role of natural products in targeting cardiovascular diseases via Nrf2 Pathway: novel molecular mechanisms and therapeutic approaches,” *Frontiers in Pharmacology*, vol. 9, p. 1308, 2018.
27. L. Rezazadeh, B. P. Gargari, M. A. Jafarabadi, and B. Alipour, “Effects of probiotic yogurt on glycemic indexes and endothelial dysfunction markers in patients with metabolic syndrome,” *Nutrition*, vol. 62, pp. 162–168, 2019.
28. M. Malik, T. M. Suboc, S. Tyagi et al., “*Lactobacillus plantarum* 299v supplementation improves vascular endothelial function and reduces inflammatory biomarkers in men with stable coronary artery disease,” *Circulation Research*, vol. 123, pp. 1091–1102, 2018.
29. A. Aboulgheit, C. Karbasiafshar, Z. Zhang et al., “*Lactobacillus plantarum* probiotic induces Nrf2-mediated antioxidant signaling and eNOS expression resulting in improvement of myocardial diastolic function,” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 321, pp. H839–H849, 2021.

30. P. Gresele, S. Momi, and G. Guglielmini, “Nitric oxide-enhancing or -releasing agents as antithrombotic drugs,” *Biochemical Pharmacology*, vol. 166, pp. 300–312, 2019.
31. M. Toral, M. Gomez-Guzman, R. Jimenez et al., “The probiotic *Lactobacillus coryniformis* CECT5711 reduces the vascular pro-oxidant and pro-inflammatory status in obese mice,” *Clinical Science*, vol. 127, pp. 33–45, 2014.
32. T. Imamura, Y. Doi, H. Arima et al., “LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study,” *Stroke*, vol. 40, pp. 382–388, 2009.
33. Y. Sun, Y. Wu, Y. Jiang, and H. Liu, “Aerobic exercise inhibits inflammatory response in atherosclerosis via Sestrin1 protein,” *Experimental Gerontology*, vol. 155, article 111581, 2021.
34. I. K. Kwaifa, H. Bahari, Y. K. Yong, and S. M. Noor, “Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications,” *Biomolecules*, vol. 10, 2020.
35. Marjan Mahdavi-Roshan, Arsalan Salari, Jalal Kheirkhah, Zeinab Ghorbani. The Effects of Probiotics on Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Atherosclerosis Progression: A Mechanistic Overview. DOI: 10.1016/j.hlc.2021.09.006. PMID: 35153150
36. M. Primec, M. Klemenak, D. Di Gioia et al., “Clinical intervention using *Bifidobacterium* strains in celiac disease children reveals novel microbial modulators of TNF-alpha and short-chain fatty acids,” *Clinical Nutrition*, vol. 38, pp. 1373–1381, 2019.
37. S. K. Han and D. H. Kim, “*Lactobacillus mucosae* and *Bifidobacterium longum* synergistically alleviate immobilization stress-induced anxiety/depression in mice by suppressing gut dysbiosis,” *Journal of Microbiology and Biotechnology*, vol. 29, pp. 1369–1374, 2019.
38. A. Rodriguez-Nogales, F. Algeri, J. Garrido-Mesa et al., “Differential intestinal anti-inflammatory effects of *Lactobacillus fermentum* and *Lactobacillus salivarius* in DSS mouse colitis: impact on microRNAs expression and microbiota composition,” *Molecular Nutrition & Food Research*, vol. 61, 2017.

39. V. Ostadmohammadi, M. Jamilian, F. Bahmani, and Z. Asemi, "Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome," *Journal of Ovarian Research*, vol. 12, p. 5, 2019.
40. M. Xie, Q. Tang, J. Nie et al., "BMAL1-downregulation aggravates porphyromonas gingivalis-induced atherosclerosis by encouraging oxidative stress," *Circulation Research*, vol. 126, pp. e15–e29, 2020
41. N. J. Sethi, S. Safi, S. K. Korang et al., "Antibiotics for secondary prevention of coronary heart disease," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2, article CD003610, 2021.
42. S. U. Islam, "clinical uses of probiotics," *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, article e2658, 2016.
43. B. M. C. Geraldo, M. N. Batalha, N. V. M. Milhan, R. D. Rossoni, L. Scorzoni, and A. L. Anbinder, "Heat-killed *Lactobacillus reuteri* and cell-free culture supernatant have similar effects to viable probiotics during interaction with *Porphyromonas gingivalis*," *Journal of Periodontal Research*, vol. 55, pp. 215–220, 2020.
44. N. Westerik, G. Reid, W. Sybesma, and R. Kort, "The probiotic *Lactobacillus rhamnosus* for alleviation of *Helicobacter pylori*-associated gastric pathology in East Africa," *Frontiers in Microbiology*, vol. 9, p. 1873, 2018.
45. M. Hirasawa and T. Kurita-Ochia, "Probiotic potential of lactobacilli isolated from saliva of periodontally healthy individuals," *Oral Health and Preventive Dentistry*, vol. 18, pp. 563–570, 2020.

#### **Wkład autorski:**

Konceptualizacja, MŁ; metodologia: MC (Małgorzata Cholewa), JW; walidacja, MZ, PW, AŚ, JC, MŁ, MC (Małgorzata Chyćko); analiza formalna, MŁ, AG, MC (Małgorzata Cholewa), JW, MC (Małgorzata Chyćko), PW, AŚ; dochodzenie, MC (Małgorzata Cholewa), AG, JW, MZ, KC;

pisanie- oryginalne przygotowanie projektu, MŁ; pisanie- recenzja i redakcja, AG, AŚ, KC, PW, JC; zasoby, MC (Małgorzata Chyćko), MC (Małgorzata Cholewa), MZ; nadzór, MŁ, JC, JW.

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

Finansowanie

Artykuł nie otrzymał dofinansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Nie dotyczy.

Oświadczenie o dostępności danych

Nie dotyczy.

Konflikt interesów

Artykuł nie stanowi konfliktu interesów.