

Czy niektóre probiotyki mają wpływ na ciśnienie tętnicze?

Marcin Adamczak¹, Stanisław Surma², Andrzej Więcek¹

¹Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

U chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się dysbiozę jelit. Modyfikacja mikrobioty jelit za pomocą niektórych probiotyków prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego. Z tego powodu stosowanie wybranych probiotyków może być uzupełnieniem terapii nadciśnienia tętniczego. Bakterie stanowiące dysbiotyczną mikrobiotę jelit wytwarzają związki o działaniu hipertensynogennym [trimetyloamina (TMA), wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP)]. Ponadto w stanie dysbiozy stwierdza się zmniejszenie wytwarzania związków o działaniu przeciwnadciśnieniowym [krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA)]. W niniejszym artykule omówiono informacje dotyczące mikrobioty u chorych na nadciśnienie tętnicze oraz przeciwnadciśnieniowe właściwości niektórych probiotyków.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze; mikrobiota jelit; probiotyk wieloszczepowy Sanprobi Barrier

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2023, tom 9, nr 2, strony: 85-91

Mikrobiota jelit u chorych na nadciśnienie tętnicze

Mikrobiota człowieka utworzona jest z ponad 39 bilionów drobnoustrojów, które należą do trzech głównych domen: bakterii, archea i eukariota, oraz do wirusów [1-3]. Wśród tych mikroorganizmów są zarówno drobnoustroje komensalne i symbiotyczne, jak i wywołujące stany patologiczne, w tym choroby zakaźne [1]. Analiza różnorodności bakterii wykazała, że w jelitach człowieka żyje około 1000 gatunków bakterii, będących przedstawicielami ponad 50 gromad bakterii [1, 4]. Gęstość komórek bakteryjnych w poszczególnych odcinkach jelit jest zróżnicowana i wynosi od 10^3 /ml w dwunastnicy do 10^{11} /ml w jelicie grubym [1].

Do głównych przedstawicieli mikrobioty jelit należą bakterie *Firmicutes* i *Bacteroidetes* stanowiące 90% wszystkich bakterii jelit. W mniejszym stopniu mikrobiotę jelit tworzą *Proteobacteria*, *Actinobacteria* i *Fusobacteria* [5-7].

W ostatnich latach dzięki dostępności technik biologii molekularnej możliwa stała się ilościowa analiza składu mikrobiomu jelit [8]. Najpowszechniej wykorzystywana technika opiera się na izolacji DNA i amplifikacji genu 16S rRNA bakterii z użyciem reakcji łańcuchowej polimerazy, a następnie analizie jego hiperzmiennych regionów. W obrębie sekwencji genu 16S rRNA bakterii kodującego małe podjednostki rybosomów znajduje się 9 regionów charakteryzujących się największą zmiennością międzygatunkową nazywanymi hiperzmiennymi

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Marcin Adamczak, Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Francuska 20-24, 40-027 Katowice, tel.: (32) 259 14 01; e-mail: madamczak1@op.pl

(V1–V9). Po porównaniu ich sekwencji z danymi dotyczącymi powyższych sekwencji RNA pochodzący z uprzednio wykonanych analiz możliwa jest identyfikacja poszczególnych szczepów bakterii w badanej próbce. Uzyskane w ten sposób dane służą następnie do określenia różnorodności i składu mikrobioty jelit [1]. Do oceny składu i różnorodności mikrobioty jelit oblicza się wskaźniki *Chao one* (miara bogactwa bakterii, tj. liczby gatunków w badanej próbce) i *Schannon* (miara różnorodności; gdy występuje tylko jeden gatunek, wartość tego wskaźnika wynosi zero) [1].

Zaburzenia składu mikrobioty jelit określa się mianem dysbiozy [9]. Dysbioza charakteryzuje się zmniejszeniem liczby korzystnych bakterii komensalnych i symbiotycznych, zwiększeniem liczby potencjalnie patogennych bakterii, oraz utratą różnorodności mikrobioty [9].

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że mikrobiota jelit chorych z nadciśnieniem tętniczym różni się od mikrobioty jelit osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [10–19]. U chorych z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym stwierdza się występowanie różnic jakościowych w składzie mikrobioty jelit oraz zmniejszenie jej bogactwa i różnorodności [10–19].

Zastosowanie modyfikacji mikrobioty jelit z wykorzystaniem probiotyków w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Probiotykami są preparaty zawierające mikroorganizmy występujące w naturalnej zdrowej mikroflorze jelita grubego człowieka; bezwzględne lub względne beztlenowce; najczęściej szczepy *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* oraz *Sacharomyces*. Postać farmaceutyczna probiotyku musi umożliwiać przeżycie bakterii podczas pasażu jelitowego (t.j. działania soku żołądkowego, żółci i enzymów trawiennych). Probiotyki najczęściej mają formę liofilizatu. Pojedyncza dawka preparatu probiotyku powinna zawierać 10^9 – 10^{10} jednostek tworzących kolonię (CFU, *colony forming units*) żywych bakterii [20]. Probiotyki jednoszczepowe są wykorzystywane w celu osiągnięcia określonego pojedynczego efektu klinicznego, natomiast probiotyki wieloszczepowe mają złożone sposoby działania [20].

Przeprowadzono liczne badania kliniczne obejmujące małe grupy chorych, których celem była ocena wpływu probiotyków na ciśnienie tętnicze. W metaanalizie 23 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonej przez Qi i wsp., obejmującej 2037 osób, wykazano że zastosowanie probiotyku wiązało się ze zmniejszeniem skurczowego [średnia ważona różnica (WMD, *weighted mean difference*) = $-3,05$ mm Hg; 95% CI: $-4,67$ do $-1,44$] i rozkurczowego (WMD = $-1,51$; 95% CI: $-2,38$ do $-0,65$) ciśnienia tętniczego. Znamienny efekt przeciwnadciśnieniowy probiotyków w odniesieniu do skurczowego ciśnienia tętniczego stwierdzono jedynie u chorych z cukrzycą typu 2 lub nadciśnieniem tętniczym, natomiast w odniesieniu do rozkurczowego ciśnienia tętniczego jedynie u chorych z nadciśnieniem tętniczym [21]. W metaanalizie 9 badań klinicznych, przeprowadzonej przez Khalesi i wsp., obejmującej 543 osoby stwierdzono, że podawanie probiotyku prowadziło do zmniejszenia ciśnienia skurczowego [średnia różnica (MD, *mean difference*) = $-3,56$ mm Hg; 95% CI: $-6,46$ do $-0,66$] i rozkurczowego (MD = $-2,38$ mm Hg; 95% CI: $-3,84$ do $-0,93$). Większy efekt przeciwnadciśnieniowy stwierdzono u osób stosujących probiotyk wieloszczepowy w porównaniu z jednoszczepowym oraz w trakcie interwencji trwającej ponad 8 tygodni. Co więcej, jedynie stosowanie probiotyku zawierającego co najmniej 10^{11} CFU było związane z istotnym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego [22].

Jednym z probiotyków, o udokumentowanych właściwościach przeciwnadciśnieniowych, dostępnych w Polsce, jest probiotyk wieloszczepowy Sanprobi Barrier. Ten probiotyk złożony jest z następujących bakterii: *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactococcus lactis* W19, *Lactococcus lactis* W58, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51 oraz *Lactobacillus salivarius* W24. Jedna kapsułka probiotyku Sanprobi Barrier zawiera $\geq 2,5 \times 10^9$ CFU wymienianych powyżej bakterii [23]. W badaniach *in vitro* wykazano, że szczepy bakteryjne wchodzące w skład probiotyku Sanprobi Barrier poprawiają czynność bariery nabłonkowej, zmniejszają reakcje immunologiczne mogące pogarszać czynność bariery jelitowej (zmniejszają pobudzenie komórek tucznych), działają przeciwzapalnie [pobudzają wytwarzanie przeciwzapalnej interleukiny 10 (IL-10)] oraz mają zdolność do degradacji lipopolisacharydu (LPS) [24].

W opisanych poniżej dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z użyciem placebo wykazano, że probiotyk wieloszczepowy Sanprobi Barrier wykazuje właściwości przeciwnadciśnieniowe.

Szulińska i wsp., w badaniu obejmującym 81 kobiet z otyłością w okresie pomenopauzalnym, oceniali wpływ podawania przez 12 tygodni małej dawki probiotyku wieloszczepowego Sanprobi Barrier ($2,5 \times 10^9$ CFU/dobę — 1 kapsułka) w porównaniu z większą dawką (10×10^9 CFU/dobę — 4 kapsułki) oraz z placebo na ogólnoustrojowy stan zapalny i ciśnienie tętnicze. Wykazano, że podawanie probiotyku Sanprobi Barrier w dużej dawce, czyli 4 kapsułki/dobę wiązało się ze zmniejszeniem nasilenia ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Pod wpływem stosowania tego probiotyku w dużej, podanej powyżej, dawce, wykazano zmniejszenie stężenia LPS w osoczu z 13,01 do 10,39 ng/ml ($p = 0,0008$), zmniejszenie stężenia czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*) w osoczu z 1,04 do 0,85 pg/ml ($p = 0,0001$) oraz zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) w osoczu z 4,50 do 4,41 pg/ml ($p = 0,017$). W tym badaniu wykazano również przeciwnadciśnieniowe właściwości probiotyku Sanprobi Barrier. Zastosowanie 1 kapsułki (mała dawka) tego probiotyku/dobę wiązało się ze zmniejszeniem ciśnienia tętniczego z 134/82 mm Hg do 131/82 mm Hg ($p = 0,049$ dla skurczowego ciśnienia tętniczego), natomiast zastosowanie 4 kapsułek (duża dawka) tego probiotyku/dobę wiązało się z zmniejszeniem ciśnienia tętniczego z 135/80 mm Hg do 131/80 mm Hg ($p = 0,036$ dla skurczowego ciśnienia tętniczego) [25, 26].

W drugim randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem probiotyku Sanprobi Barrier, Sabico i wsp. poddali analizie wyniki leczenia 78 chorych z cukrzycą typu 2. W badaniu tym oceniano wpływ podawania przez 12 tygodni 5×10^9 CFU/dobę (2×1 kapsułka) probiotyku Sanprobi Barrier w porównaniu z placebo na barierę jelitową (której czynność oceniano na podstawie stężenia endotoksyn bakteryjnych w osoczu) oraz na ciśnienie tętnicze. Wykazano, że zastosowanie probiotyku Sanprobi Barrier prowadzi do zmniejszenia stężenia endotoksyn bakteryjnych w osoczu o 3,6 IU/ml. Zastosowanie probiotyku Sanprobi Barrier przyczyniło się ponadto do zmniejszenia ciśnienia tętniczego z 135/84 mm Hg do 129/80 mm Hg ($p < 0,01$ dla skurczowego ci-

śnienia tętniczego i $p < 0,03$ dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego) [27].

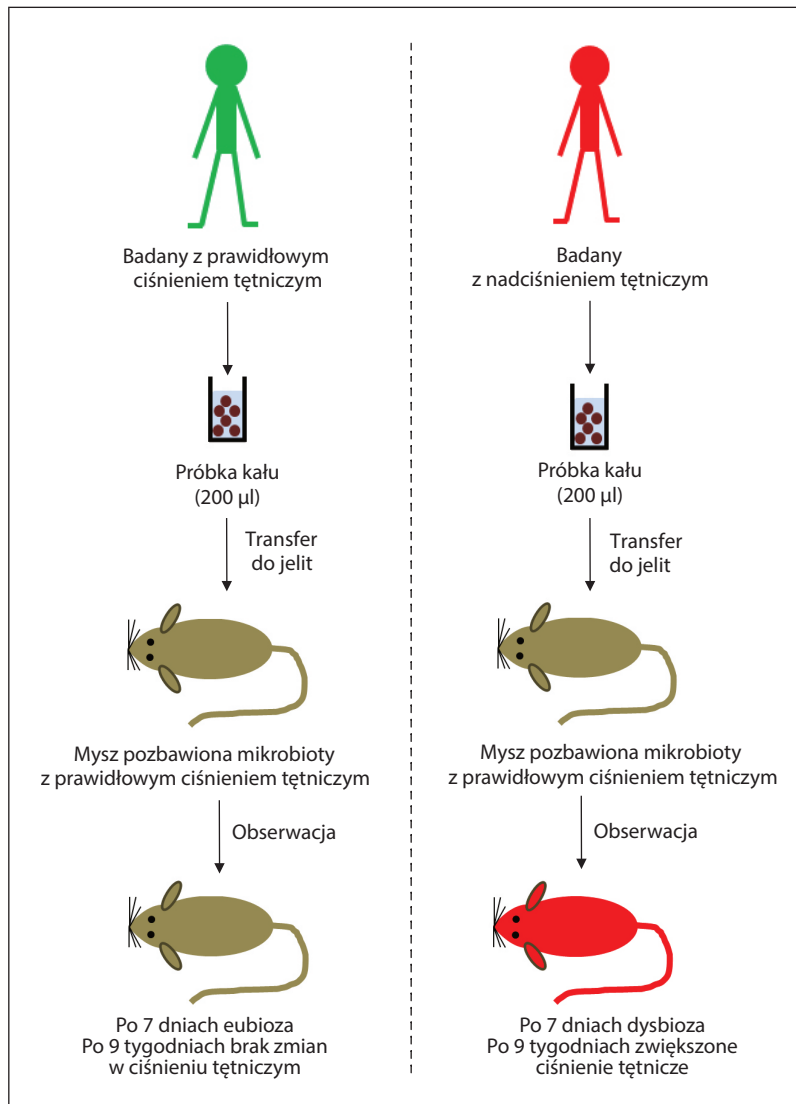
Podsumowując, w opisanych powyżej badaniach wykazano, że probiotyk wieloszczepowy Sanprobi Barrier korzystnie wpływa na barierę jelitową oraz ma pewne działanie przeciwnadciśnieniowe.

Hipertensynogenne właściwości dysbiotycznej mikrobioty

Wyniki poniżej opisanego doświadczenia na myszach wskazują, że dysbiotyczna mikrobiota jelit ma działanie hipertensynogenne. Li i wsp. wykonali transfer mikrobioty jelitowej (dwa razy w odstępie jednego dnia) od osoby z prawidłowym ciśnieniem tętniczym do 5 myszy pozbawionych mikrobioty (GF C57BL/6L) oraz transfer mikrobioty jelitowej od 2 chorych na nadciśnienie tętnicze do 10 myszy pozbawionych mikrobioty (GF C57BL/6L) [12]. U myszy, które otrzymały mikrobiotę od osoby z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, po 7 dniach stwierdzono prawidłową mikrobiotę jelit, czyli eubiozę. Natomiast u myszy, które otrzymały mikrobiotę od chorych z nadciśnieniem tętniczym, po 7 dniach stwierdzono dysbiozę (zmniejszenie liczebności *Anaerotruncus*, *Coproccoccus*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Roseburia*, *Blautia* i *Bifidobacterium*, zwiększenie liczebności *Coprobacillus* i *Prevotella*, zmniejszenie wskaźnika Shannon). Po 9 tygodniach od transferu mikrobioty jelit skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze były znamienne wyższe u myszy, które otrzymały mikrobiotę od chorych z nadciśnieniem tętniczym niż u myszy, które otrzymały mikrobiotę od osoby z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [12] (ryc. 1).

Wyniki poniżej opisanych doświadczeń na zwierzętach i badań klinicznych pozwoliły na poznanie mechanizmów hipertensynogennych dysbiotycznej mikrobioty jelit (ryc. 2).

Ściana jelit człowieka jest powierzchnią łączącą organizm ze środowiskiem zewnętrznym. Równoległe połączenia ściśle pomiędzy kolonocytami, stanowiąc barierę jelitową, zabezpieczają przed wnikaniem do krwiobiegu patogenów, substancji toksycznych oraz czynników prozapalnych. Wyniki licznych badań wskazują, że dysbioza prowadzi do upośledzenia bariery jelitowej [28]. U szczurów z nadciśnieniem tętniczym (SHR, *spontaneously hypertensive rat*) stwierdza się morfologiczne cechy uszkodzenia jelit towarzyszące zaburzeniom barie-



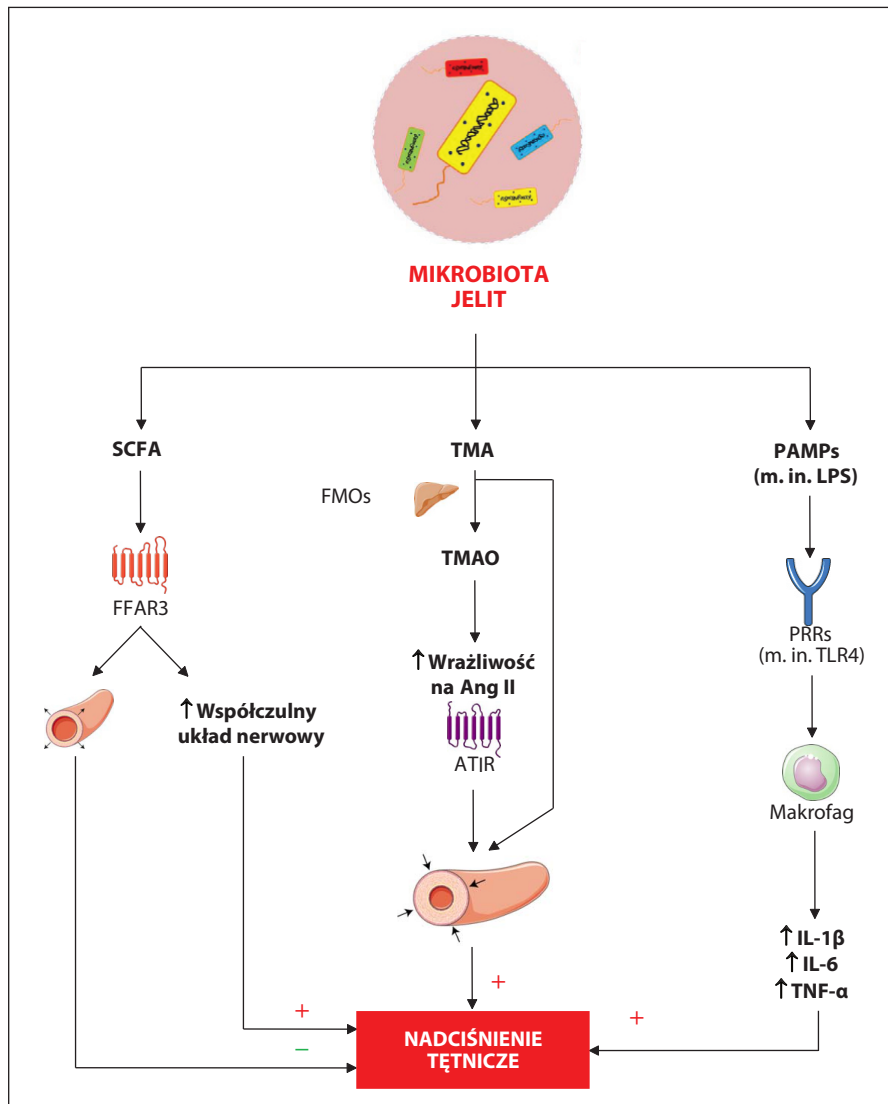
Rycina 1. Przeszczepienie mikrobioty jelit osoby zdrowej i z nadciśnieniem tętniczym do myszy pozbawionych mikrobioty. Na podstawie [12].

ry jelitowej (zmniejszenie długości kosmków) i cechy stanu zapalnego w jelicie grubym [29]. U tych szczurów wykazano zwiększoną przepuszczalność bariery jelitowej i zmniejszoną ekspresję białek tworzących ścisłe złącza, których czynność determinuje sprawność bariery jelitowej, czyli okludyny, białka Tjp1 i cinguliny [30]. Zaburzenie bariery jelitowej umożliwia zwiększone wchłanianie z jelit substancji o działaniu hipertensynogennym: trimetyloaminy (TMA) i LPS.

Trimetyloamina jest produktem przemiany przez bakterie zasiedlające jelito grube (m. in. *Clostridia*, *Tenericues*, *Proteus*, *Shigella*, *Prevotella*, *Aerobacter*) karnityny, choline i fosfatydylocholine pochodzącej głównie z mięsa, ryb i jajek [31, 32]. W wątrobie, pod

wpływem monoooksygenazy zawierającej flawinę (FMOs, *flavin-containing monooxygenase*) TMA jest przekształcany do N-tlenku trimetyloaminy (TMAO). W osoczu można zidentyfikować TMA i TMAO (stężenie TMAO jest większe niż TMA) [31, 32]. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wskazano, że wchłanianie TMA w jelicie grubym jest zwiększone w nadciśnieniu tętniczym. Co więcej, stwierdzono, że TMA powoduje skurcz naczyń krwionośnych, a TMAO uwrażliwia naczynia krwionośne na hipertensynogenne działanie angiotensyny II (zmienia konformację receptora AT₁) [29, 33, 34].

Lipopolisacharyd jest jednym z wzorców molekularnych związanych z patogenami (PAMPs, *pathogen-associated molecular patterns*). Jest to



Rycina 2. Mechanizmy udziału dysbiozy jelit w patogenezie nadciśnienia tętniczego. SCFA (*short-chain fatty acids*) — krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe; TMA (*trimethylamine*) — trimetyloamina; PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) — wzorce molekularne związane z patogenami; LPS – lipopolisacharyd; FFAR3 (*free fatty acid receptor 3*) — receptor typu 3 wolnych kwasów tłuszczowych; FMOs (*flavin-containing monooxygenase*) — monooksygenaza zawierająca flawinę; TMAO (*trimethylamine N-oxide*) — N-tlenek trimetyloaminy; AngII — angiotensyna II; AT₁R (*angiotensin II type 1 receptor*) — receptor typu 1 angiotensyny II; PRRs (*pathogen recognition receptors*) — receptory rozpoznające wzorce; TLR4 (*toll-like receptor 4*) — receptor toll-podobny typu 4; IL-1 β (*interleukin 1 beta*) — interleukina 1 β ; IL-6 (*interleukin 6*) — interleukina 6; TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*) — czynnik martwicy nowotworów alfa

endotoksyna stanowiąca składnik ściany bakterii Gram(-). Po przedostaniu się przez barierę jelitową LPS wiąże się z receptorem toll-podobnym typu 4 (TLR4, toll-like receptor type 4) występującym na makrofagach [28, 35], poprzez co pobudza rozwój ogólnoustrojowego stanu zapalnego, co stanowi istotny czynnik hipertensyjogenny [28]. W badaniu Li i wsp., obejmującym 106 chorych na nadciśnienie tętnicze i 251 osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, wykazano, że

chorzy na nadciśnienie tętnicze charakteryzowali się wyższym stężeniem LPS w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi ($p = 0,005$) [36].

U chorych z nadciśnieniem tętniczym dysbiotyczna mikrobiota zmniejsza wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, *short chain fatty acids*), czyli kwasów octowego, propionianowego i masłowego [16, 18], które mają właściwości przeciwnadciśnieniowe. Kwasy te są produktami beztlenowej fermentacji przez

bakterie zasiedlające jelito grube, niestrawnych węglowodanów pochodzenia roślinnego (m.in. fruktopolisacharydów, galaktopolisacharydów i skrobi odpornej). Dysbioza prowadzi do zmniejszenia wytwarzania SCFA [37]. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe są źródłem energii dla kolonocytów (zapewniają prawidłową czynność bariery jelitowej i działają lokalnie przeciwzapalnie) i dla mikrobioty (poprzez pobudzenie wzrostu bakterii komensalnych i symbiotycznych, które hamują rozwój bakterii chorobotwórczych konkurujących z nimi o miejsce kolonizacji) [37]. Te SCFA, które nie zostały poddane procesom metabolicznym przez kolonocyty, ulegają przemieszczeniu do osocza. Receptory SCFA, czyli receptory wolnych kwasów tłuszczowych (FFAR, *free fatty acid receptor*) (głównie FFAR3) występują między innymi na komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych i na komórkach zwojów współczulnego układu nerwowego [38]. Pobudzenie FFAR3 prowadzi do rozkurczu mięśni gładkich naczyń krwionośnych i zmniejszenia ciśnienia tętniczego [38]. W badaniach doświadczalnych wykazano, że podawanie kwasu octowego zmniejsza ciśnienie tętnicze u myszy z nadciśnieniem tętniczym wywołanym deoksykortykosteronem. Stosowanie kwasu propionianowego zmniejsza ciśnienie tętnicze u myszy z nadciśnieniem tętniczym wywołanym angiotensyną II. Natomiast podawanie kwasu masłowego zmniejsza ciśnienie tętnicze u szczurów [39, 40].

Biorąc pod uwagę wyniki wyżej opisanych badań należy stwierdzić, że poznano mechanizmy uczestniczące w patogenezie nadciśnienia tętniczego związane z dysbiozą jelit. Należy przypuszczać, że modyfikacja mikrobioty przy wykorzystaniu niektórych probiotyków może u tych chorych przyczynić się do obniżenia ciśnienia tętniczego.

Podsumowanie

U chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się występowanie dysbiozy jelit. Dysbiotyczna mikrobiota jelit może uczestniczyć w patogenezie nadciśnienia tętniczego u tych chorych.

Wyniki metaanaliz wskazują, że niektóre probiotyki, modyfikujące korzystnie mikrobiotę jelit, mogą obniżyć ciśnienie tętnicze.

Probiotyk wieloszczepowy Sanprobi Barrier w sposób korzystny wpływa na barierę jelitową i ma pewne działanie przeciwnadciśnieniowe.

Konflikt interesów

S.S. i A.W. nie zgłaszają konfliktu interesów; M.A. — honoraria wykładowe: Sanprobi.

Piśmienictwo

1. Malinowska M, Tokarz-Deptuła B, Deptuła W. Mikrobiom człowieka. *Postępy Mikrobiologii*. 2017; 56: 33–42.
2. Ruan W, Engevik MA, Spinler JK, et al. Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. *Dig Dis Sci*. 2020; 65(3): 695–705, doi: [10.1007/s10620-020-06118-4](https://doi.org/10.1007/s10620-020-06118-4), indexed in Pubmed: [32067143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32067143/).
3. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016; 14(8): e1002533, doi: [10.1371/journal.pbio.1002533](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533), indexed in Pubmed: [27541692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27541692/).
4. Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell*. 2010; 1(8): 718–725, doi: [10.1007/s13238-010-0093-z](https://doi.org/10.1007/s13238-010-0093-z), indexed in Pubmed: [21203913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21203913/).
5. Rackaityte E, Lynch SV. The human microbiome in the 21 century. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 5256, doi: [10.1038/s41467-020-18983-8](https://doi.org/10.1038/s41467-020-18983-8), indexed in Pubmed: [33067429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33067429/).
6. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019; 7(1), doi: [10.3390/microorganisms7010014](https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014), indexed in Pubmed: [30634578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634578/).
7. Clarke G, Sandhu KV, Griffin BT, et al. Gut Reactions: Breaking Down Xenobiotic-Microbiome Interactions. *Pharmacol Rev*. 2019; 71(2): 198–224, doi: [10.1124/pr.118.015768](https://doi.org/10.1124/pr.118.015768), indexed in Pubmed: [30890566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30890566/).
8. Ilhan ZE. Microbiome After Bariatric Surgery and Microbial Insights into Surgical Weight Loss. Ph.D. Dissertation, Arizona State University August 2016.
9. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, et al. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(5): 1137–1150, doi: [10.1097/MIB.0000000000000750](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000750), indexed in Pubmed: [27070911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27070911/).
10. Li H, Liu B, Song J, et al. Characteristics of Gut Microbiota in Patients with Hypertension and/or Hyperlipidemia: A Cross-Sectional Study on Rural Residents in Xinxiang County, Henan Province. *Microorganisms*. 2019; 7(10), doi: [10.3390/microorganisms7100399](https://doi.org/10.3390/microorganisms7100399), indexed in Pubmed: [31561625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31561625/).
11. Dan X, Mushi Z, Baili W, et al. Differential Analysis of Hypertension-Associated Intestinal Microbiota. *Int J Med Sci*. 2019; 16(6): 872–881, doi: [10.7150/ijms.29322](https://doi.org/10.7150/ijms.29322), indexed in Pubmed: [31337961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31337961/).
12. Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017; 5(1): 14, doi: [10.1186/s40168-016-0222-x](https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x), indexed in Pubmed: [28143587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143587/).
13. Louca P, Nogal A, Wells PM, et al. Gut microbiome diversity and composition is associated with hypertension in women. *J Hypertens*. 2021; 39(9): 1810–1816, doi: [10.1097/HJH.0000000000002878](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002878), indexed in Pubmed: [33973959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33973959/).
14. Palmu J, Salosensaari A, Havulinna AS, et al. Association Between the Gut Microbiota and Blood Pressure in a Population Cohort of 6953 Individuals. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(15): e016641, doi: [10.1161/JAHA.120.016641](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016641), indexed in Pubmed: [32691653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32691653/).
15. Sun S, Lulla A, Sioda M, et al. Gut Microbiota Composition and Blood Pressure. *Hypertension*. 2019; 73(5): 998–1006, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109), indexed in Pubmed: [30905192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30905192/).
16. Silveira-Nunes G, Durso DF, Jr LR, et al. Hypertension Is Associated With Intestinal Microbiota Dysbiosis and Inflammation in a Brazilian Population. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 258, doi: [10.3389/fphar.2020.00258](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00258), indexed in Pubmed: [32226382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32226382/).
17. Takagi T, Naito Y, Kashiwagi S, et al. Changes in the Gut Microbiota are Associated with Hypertension, Hyperlipidemia, and Type 2 Diabetes Mellitus in Japanese Subjects. *Nutrients*. 2020; 12(10), doi: [10.3390/nu12102996](https://doi.org/10.3390/nu12102996), indexed in Pubmed: [33007825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33007825/).
18. Yan Q, Gu Y, Li X, et al. Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7: 381, doi: [10.3389/fcimb.2017.00381](https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00381), indexed in Pubmed: [28884091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28884091/).

19. Kim S, Goel R, Kumar A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2018; 132(6): 701–718, doi: [10.1042/CS20180087](https://doi.org/10.1042/CS20180087), indexed in Pubmed: [29507058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29507058/).
20. Szajewska H. Probiotyki — aktualny stan wiedzy i zalecenia dla praktyki klinicznej. *Med Prakt*. 2017; 7–8: 19–37.
21. Qi D, Nie XL, Zhang JJ. The effect of probiotics supplementation on blood pressure: a systemic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2020; 19(1): 79, doi: [10.1186/s12944-020-01259-x](https://doi.org/10.1186/s12944-020-01259-x), indexed in Pubmed: [32334580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334580/).
22. Khalesi S, Sun J, Buys N, et al. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014; 64(4): 897–903, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.114.03469](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.114.03469), indexed in Pubmed: [25047574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25047574/).
23. Charakterystyka produktu Sanprobi Barrier. <https://sanprobi.pl/produkty-sanprobi/sanprobi-barrier/> (24.01.2023).
24. Hemert S, Ormel G. Influence of the Multispecies Probiotic Ecologic® BARRIER on Parameters of Intestinal Barrier Function. *Food Nutri Sci*. 2014; 05(18): 1739–1745, doi: [10.4236/fns.2014.518187](https://doi.org/10.4236/fns.2014.518187).
25. Szulińska M, Łoniewski I, van Hemert S, et al. Dose-Dependent Effects of Multispecies Probiotic Supplementation on the Lipopolysaccharide (LPS) Level and Cardiometabolic Profile in Obese Postmenopausal Women: A 12-Week Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2018; 10(6), doi: [10.3390/nu10060773](https://doi.org/10.3390/nu10060773), indexed in Pubmed: [29914095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29914095/).
26. Szulińska M, Łoniewski I, Skrypnik K, 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; 10(11), doi: [10.3390/nu10111672](https://doi.org/10.3390/nu10111672), indexed in Pubmed: [30400570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400570/).
27. Sabico S, Al-Mashharawi A, Al-Daghri NM, 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; 15(1): 249, doi: [10.1186/s12967-017-1354-x](https://doi.org/10.1186/s12967-017-1354-x), indexed in Pubmed: [29228964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228964/).
28. Ghosh SS, Wang J, Yannic PJ, et al. Intestinal Barrier Dysfunction, LPS Translocation, and Disease Development. *J Endocr Soc*. 2020; 4(2): bvz039, doi: [10.1210/jendso/bvz039](https://doi.org/10.1210/jendso/bvz039), indexed in Pubmed: [32099951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32099951/).
29. Jaworska K, Huc T, Samborowska E, et al. Hypertension in rats is associated with an increased permeability of the colon to TMA, a gut bacteria metabolite. *PLoS One*. 2017; 12(12): e0189310, doi: [10.1371/journal.pone.0189310](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189310), indexed in Pubmed: [29236735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29236735/).
30. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circ Res*. 2017; 120(2): 312–323, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.116.309006](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309006), indexed in Pubmed: [27799253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799253/).
31. Gatarek P, Kaluzna-Czaplinska J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. *EXCLI J*. 2021; 20: 301–319, doi: [10.17179/excli2020-3239](https://doi.org/10.17179/excli2020-3239), indexed in Pubmed: [33746664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33746664/).
32. He S, Jiang H, Zhuo C, et al. Trimethylamine/Trimethylamine-N-Oxide as a Key Between Diet and Cardiovascular Diseases. *Cardiovasc Toxicol*. 2021; 21(8): 593–604, doi: [10.1007/s12012-021-09656-z](https://doi.org/10.1007/s12012-021-09656-z), indexed in Pubmed: [34003426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003426/).
33. Ufnal M, Jazwiec R, Dadlez M, et al. Trimethylamine-N-oxide: a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats. *Can J Cardiol*. 2014; 30(12): 1700–1705, doi: [10.1016/j.cjca.2014.09.010](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.09.010), indexed in Pubmed: [25475471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25475471/).
34. Jaworska K, Bielinska K, Gawrys-Kopczynska M, et al. TMA (trimethylamine), but not its oxide TMAO (trimethylamine-oxide), exerts haemodynamic effects: implications for interpretation of cardiovascular actions of gut microbiome. *Cardiovasc Res*. 2019; 115(14): 1948–1949, doi: [10.1093/cvr/cvz231](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz231), indexed in Pubmed: [31504256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504256/).
35. Mohammad S, Thiemermann C. Role of Metabolic Endotoxemia in Systemic Inflammation and Potential Interventions. *Front Immunol*. 2020; 11: 594150, doi: [10.3389/fimmu.2020.594150](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.594150), indexed in Pubmed: [33505393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33505393/).
36. Li C, Xiao P, Lin Da, et al. Risk Factors for Intestinal Barrier Impairment in Patients With Essential Hypertension. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 543698, doi: [10.3389/fmed.2020.543698](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.543698), indexed in Pubmed: [33585498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33585498/).
37. Felizardo RJF, Watanabe IKM, Dardi P, et al. The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases: The role of short-chain fatty acids. *Pharmacol Res*. 2019; 141: 366–377, doi: [10.1016/j.phrs.2019.01.019](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.01.019), indexed in Pubmed: [30639376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30639376/).
38. Lympelopoulou A, Suster MS, Borges JI. Short-Chain Fatty Acid Receptors and Cardiovascular Function. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(6), doi: [10.3390/ijms23063303](https://doi.org/10.3390/ijms23063303), indexed in Pubmed: [35328722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35328722/).
39. Bartolomaeus H, Balogh A, Yakoub M, et al. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects From Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation*. 2019; 139(11): 1407–1421, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.118.036652](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.118.036652), indexed in Pubmed: [30586752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586752/).
40. Onyszkiewicz M, Gawrys-Kopczynska M, Konopelski P, et al. Butyric acid, a gut bacteria metabolite, lowers arterial blood pressure via colon-vagus nerve signaling and GPR41/43 receptors. *Pflugers Arch*. 2019; 471(11-12): 1441–1453, doi: [10.1007/s00424-019-02322-y](https://doi.org/10.1007/s00424-019-02322-y), indexed in Pubmed: [31728701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31728701/).