

SPECJALISTYCZNE CZASOPISMO DLA DIETETYKÓW I PROFESJONALISTÓW ŻYWIENIA

www.wspolczesnadietetyka.pl

współczesna dietyka

ISSN 2449-6219 | WRZESIEŃ 2018

NR **19**

REPRINT ARTYKUŁU

Monografia:
SANPROBI® Stress



REPRINT ARTYKUŁU

Monografia:
SANPROBI® Stress

Monografia: Sanprobi® Stress

Jelito oraz mózg komunikują się ze sobą poprzez tzw. oś mózgowo-jelitową, a wymiana sygnałów pomiędzy tak odległymi organami odbywa się na drodze neuralnej i endokrynnej. Wraz z rozwojem nowoczesnych metod biologii molekularnej udowodniono, że stabilność strukturalna i funkcjonalna mikrobioty jelitowej decyduje o budowie i właściwościach obszarów mózgowia zaangażowanych w kontrolę emocji, aktywność ruchową oraz zdolności poznawcze.

WPROWADZENIE

Centralny układ nerwowy (CUN) człowieka oraz włókna i komórki nerwowe zlokalizowane w jelicie komunikują się i tworzą enteralny układ nerwowy (ang. *Enteric Nervous System*), który wraz z komórkami układu dokrewnego, odpornościowego, nabłonkiem i śródbłonkiem oraz mikrobiotą i warstwą śluzu tworzą wyspecjalizowaną strukturę, tzw. barierę jelitową. Enteralny układ nerwowy reguluje m.in. perystaltykę jelit i zapewnia odpowiednie trawienie i fermentację pokarmów. Układ ten odgrywa także ważną rolę w regulacji uczucia głodu i sytości oraz bólu w jamie brzusznej. Niejednokrotnie podczas sytuacji stresowych dochodzi do odczuwania nieprzyjemnych objawów ze strony przewodu pokarmowego. Na podstawie badań naukowych udowodniono, że pomiędzy jelitami a mózgiem zachodzi nieustanna wymiana sygnałów nerwowych i biochemicznych. Co więcej, wykazano, że mikrobiota jelitowa odgrywa nadrzędną rolę w tym dwukierunkowym szlaku komunikacji. Szlak ten, zwany osią mózgowo-jelitową¹, zaczyna funkcjonować już w życiu płodowym człowieka, odgrywając rolę w tworzeniu struktur i funkcji układów pokarmowego i nerwowego, co wskazuje na ich nierozzerwalny związek w życiu osobniczym człowieka.

Przewlekły stres związany ze współczesnym stylem życia osiągnął już status pandemii. W samych tylko Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej notowany jest corocznie istotny wzrost poziomu odczuwanego stresu u dorosłych mieszkańców tego kraju. Według

szacunków z 2017 roku u ponad 60% ankietowanych źródłem stresu jest niepewna przyszłość². Dane z 2014 roku pokazują, że nawet 77% Amerykanów odczuwa fizyczne dolegliwości z powodu przewlekłego stresu³. W Polsce dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania stresu praktycznie nie istnieją. Według badań firmy GFK 98% pytanym Polaków deklaruje, iż odczuwa stres, w tym niemal dwie trzecie co najmniej raz w tygodniu, a 18% codziennie⁴. W innych badaniach Stachowska i wsp.⁵ udowodnili, że przewlekły stres jest związany z dwukrotnym wzrostem ryzyka rozwoju dolegliwości bólowych brzucha u osób dorosłych. Poza tym przewlekły stres jest uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzeń emocjonalnych (lęku, depresji), chorób układu krążenia, otyłości oraz chorób nowotworowych^{6,7}, stąd walka z nim jest zadaniem priorytetowym dla społeczeństwa⁷⁻⁹.

FIZJOLOGIA STRESU

Kiedy organizm człowieka znajduje się pod wpływem działania czynników środowiskowych (zarówno pozytywnych, jak i negatywnych), mózg wysyła sygnały do różnych części naszego organizmu, między innymi jelit, w których zlokalizowane jest 60% komórek układu odpornościowego oraz komórki nerwowe. Jelita z kolei wysyłają informację zwrotną (również pozytywną lub negatywną) do mózgowia. Sygnały wysyłane z mózgu do jelita kierowane są do przewodu pokarmowego drogą humoralną za pośrednictwem hormonów lub

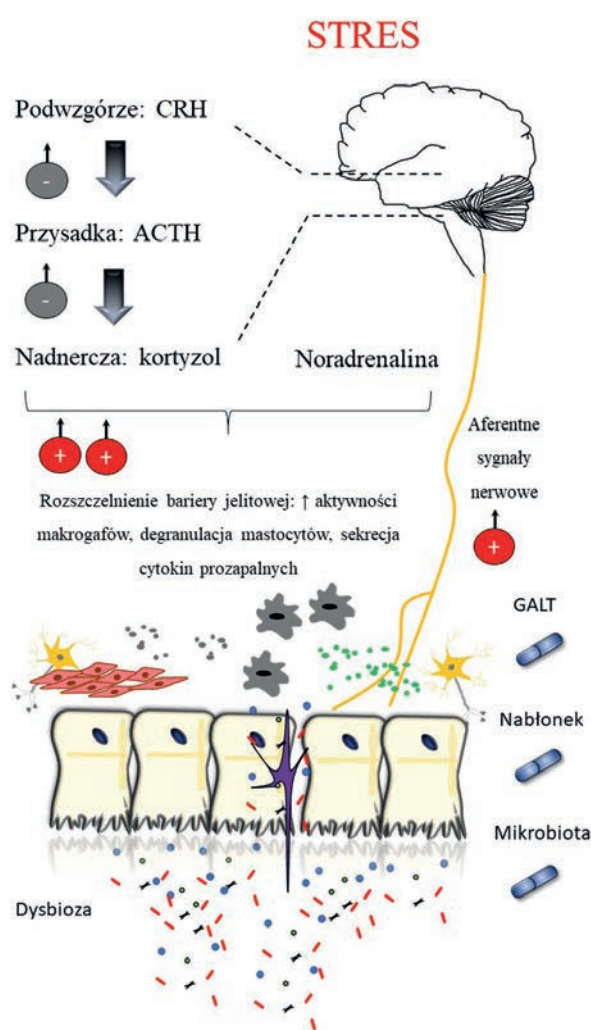
poprzez autonomiczny układ nerwowy (nerw błędny). W odpowiedzi na stres w szlaku humoralnym podwzgórze wydziela hormon uwalniający kortykotropinę (ang. *Corticotrophin Releasing Factor*, CRF). Wraz z krążeniem CRF dociera do przysadki mózgowej, która syntetyzuje hormon adrenokortykotropowy (ang. *Adrenocorticotrophic Hormone*, ACTH), znany również jako kortykotropina. ACTH stymuluje nadnercza do syntezy hormonów glikokortykosteroidowych, tj. kortyzolu u człowieka. Opisany szlak to tzw. oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis*, HPA), będąca głównym elementem organizmu zaangażowanym w odpowiedź na stres i jednocześnie regulującym procesy fizjologiczne organizmu, w tym trawienie, działanie układu odpornościowego, nastrój i emocje oraz pobór i wykorzystanie energii. W tym samym czasie w wyniku aktywacji części mózgowia sekrecji ulega norepinefryna (noradrenalina) wydzielana m.in. przez neurony pozazwojowe współczulnego układu nerwowego (części autonomicznego układu nerwowego). Hormon ten aktywuje w różnych tkankach mechanizmy tak zwane „walki-ucieczki”¹¹.

W przypadku przewlekłego działania czynników stresogennych w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego zostaje zainicjowany stan zapalny. Obecność norepinefryny oddziałuje negatywnie na bakterie i wirusy, zwiększając ich patogenność, w tym zdolności adhezyjne do komórek nabłonka jelitowego. To z kolei wywołuje wzrost wychwytywania patogenów przez komórki dendrytyczne i dalej doprowadza do masowej prezentacji antygenów limfocytom i nasilenia stanu zapalnego. Kortyzol, działając ogólnoustrojowo, wywołuje rozszczelnienie złączy ścisłych (połączenia pomiędzy komórkami nabłonkowymi w jelicie) i wzrost przepuszczalności bariery jelitowej. Utrata integralności tej struktury sprawia, że patogeny i wszelkiego rodzaju antygeny znajdujące się w świetle jelita mogą dostawać się do krwiobiegu i w konsekwencji do każdej komórki organizmu^{12,13}. Stan zapalny stymuluje sekrecję kolejnych dawek kortyzolu, co zapoczątkowuje tzw. błędne koło naprzemiennego zapalenia i utraty funkcji bariery jelitowej. Wydzielany kortyzol dodatkowo aktywuje mastocyty (komórki tuczne), które uwalniając zawartość swoich ziarnistości, nadtrawiają białkowe elementy złączy ścisłych i potęgują niekontrolowany przepływ antygenów przez barierę jelitową. W konsekwencji wydzielane w przebiegu zapalenia cytokiny i mediatory (IFN- γ , IL1 β oraz TNF- α) oddziałują bezpośrednio na zakończenia nerwowe, które przesyłają sygnały zapalenia do mózgu. Zatem

kiedy w obrębie bariery jelitowej, a konkretnie tkanki podśluzowej, toczy się stan zapalny, tzw. aferentne sygnały wysyłane są do mózgu poprzez nerw błędny. Mózg odczytuje je jako kolejne sygnały stresogenne, tym razem endogenne, które sumując się z czynnikami zewnętrznymi wywołującymi stres, prowadzą w konsekwencji do zmian psychologicznych, fizjologicznych i behawioralnych – ryc. 1^{11,14}.

PSYCHOBIOITYKI

Według Światowej Organizacji Zdrowia probiotyki to podawane doustnie, w odpowiedniej ilości wyselekcjonowane kultury bakterii (i drożdży), których zadaniem



Ryc. 1. Schemat uszkodzenia bariery jelitowej przez stres. Czerwone strzałki blokowe obrazują dodatni wpływ na aktywację osi HPA, szare – ujemny. Niebieskie kapsułki wyznaczają punkty uchwytu dla terapii psychobiotycznej.

jest korzystne oddziaływanie na zdrowie człowieka, głównie poprzez przywrócenie równowagi mikroekologicznej ekosystemu jelitowego¹⁵. W 2013 roku zespół badaczy pod kierownictwem Cryan'a wprowadził termin „psychobiotyki” dla określenia nowej klasy preparatów probiotycznych oddziałujących na oś mózgowo-jelitową i wykazujących korzyści zdrowotne u pacjentów leczonych z powodu zaburzeń psychicznych¹⁶. Jednym z najlepiej przebadanych psychobiotyków jest preparat probiotyczny zawierający szczepy bakterii *Lactobacillus helveticus* Rosell®-52 oraz *Bifidobacterium longum* Rosell®-175, dostępny na polskim rynku pod nazwą Sanprobi® Stress.

SKŁAD PRODUKTU I JEGO BEZPIECZEŃSTWO

Sanprobi® Stress zawiera 2 szczepy bakterii probiotycznych: *Lactobacillus helveticus* R0052 oraz *Bifidobacterium longum* R0175. Pierwszy ze szczepów początkowo określony został jako *Lactobacillus acidophilus*, jednak weryfikacja jego genomu z wykorzystaniem nowoczesnych technik molekularnych pozwoliła na nadanie mu nazwy *Lactobacillus helveticus* R0052. Substancjami pomocniczymi preparatu Sanprobi® Stress są skrobia ziemniaczana oraz stearynian magnezu. Szczegółową specyfikację produktu zamieszczono w tabeli 1.

Oba szczepy probiotyczne Sanprobi® Stress są zdeponowane w kolekcji mikroorganizmów należącej do Instytutu Pasteur'a we Francji (fr. *Collection Nationale de Cultures de Microorganismes*, CNCM). Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (ang. *European Food Safety Authorisation*, EFSA) przyznał wskazanym szczepom *Lactobacillus helveticus* oraz *Bifidobacterium longum* status bezpieczeństwa (tzw. QPS, *Qualified Presumption of Safety*)¹⁷. Światowe organizacje, w tym Międzynarodowa Federacja Mleczarska (ang. *International Dairy Federation*, IDF)¹⁸ we współpracy z Europejskim Stowarzyszeniem Żywności i Pasz (ang. *European Food and Feed Cultures Association*, EFFCA) umieściły je w wykazie mikroorganizmów o udokumentowanej historii bezpiecznego stosowania w żywności. Podobnie

urząd odpowiedzialny za bezpieczeństwo substancji stosowanych u ludzi w Australii¹⁹ (*The Australian Therapeutic Goods Administration*, TGA) zaaprobował je jako aktywne. Podążając za zaleceniami panelu ds. dodatków paszowych oraz środków lub substancji wykorzystywanych w paszach dla zwierząt (ang. *The Panel on Additives and Products or Substances used in Animal*

Tabela 1. Specyfikacja produktu probiotycznego Sanprobi® Stress.

TEST	NORMA	METODYKA
Liczba bakterii (podczas produkcji)	≥ 3 x 10 ⁹ CFU/kapsułkę	QA120
Zanieczyszczenie mikrobiologiczne	Spełnia wymogi Ph Eur (5.1.4. <i>Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use, Special Ph. Eur. provision for oral dosage forms containing raw material of natural origin</i>)	
Całkowita liczba bakterii aerobowych	< 10 000 CFU/g	Ph. Eur. 2.6.12
Bakterie Gram-ujemne tolerujące żółć	< 100 CFU/g	Ph. Eur. 2.6.13
<i>E. coli</i>	Niewykrywalne/g	Ph. Eur. 2.6.13
<i>Staphylococcus aureus</i>	Niewykrywalne/g	Ph. Eur. 2.6.13
Drożdże i pleśnie	< 100 CFU/g	Ph. Eur. 2.6.12
Salmonella	Niewykrywalne/10 g	Ph. Eur. 2.6.13
Arsen, kadm, ołów, rtęć*	Zgodnie z NNHPD	USP 233
Wygląd/opis	Drobny lub ziarnisty, kremowy lub beżowy proszek z beżowymi drobinami	Obserwacja wzrokowa
Identyfikacja fenotypowa**	Charakterystyczny dla produktu	API 50 CH
Identyfikacja genotypowa**	Charakterystyczny dla produktu	RAPD-PCR

*Zgodność oparta na ocenie macierzy, badanie coroczne.

**Identyfikacja potwierdzona na początku procesu produkcji, CFU – *Colony Forming Unit*, jednostka tworząca kolonię; Ph. Eur. – ang. *European Pharmacopoeia*, Farmakopea Europejska; NNHPD – ang. *Natural and Non-prescription Health Products Directorate*, Departament ds. Produktów Leczniczych Pochodzenia Naturalnego i Dostępnych bez Recepty; USP – ang. *United States Pharmacopeia*, Farmakopea Stanów Zjednoczonych; API – ang. *Analytical Profile Index*, test biochemiczny mający na celu identyfikację gatunku organizmu; RAPD-PCR – ang. *Random Amplification of Polymorphic DNA*, metoda losowej amplifikacji polimorficznego DNA.

Feed, FEEDAP) *Lactobacillus helveticus* R0052 oraz *Bifidobacterium longum* R0175 testowano pod kątem antybiotykooporności, oceniając minimalne stężenie hamujące (ang. *Minimal Inhibitory Concentration*, MIC). W testach wykluczono oporność na antybiotyki, co potwierdzono w badaniach z wykorzystaniem mikromacierzy, dodatkowo wskazując na brak wirulencji omawianych szczepów. Producent probiotyku – firma Lallemand Health Solutions wydała oświadczenie, że w oparciu o dotychczasową wiedzę szczepy R0052 oraz R0175 uważa się za bezpieczne do spożycia przez człowieka.

W marcu 2016 roku Departament ds. Produktów Leczniczych Pochodzenia Naturalnego i Dostępnych bez Recepty (ang. *Natural and Non-prescription Health Products Directorate*, NNHPD) z Kanady wydał rekomendacje (NPN 80021343)²⁰ dla preparatu zawierającego *Lactobacillus helveticus* R0052 oraz *Bifidobacterium longum* R0175, ustalając, że:

- „pomaga łagodzić ogólne objawy lęku,
- promuje równowagę emocjonalną,
- pomaga w łagodzeniu objawów żołądkowo-jelitowych wywołanych stresem, jak np. ból lub dyskomfort brzucha,
- pomaga w łagodzeniu objawów żołądkowo-jelitowych, jak np. ból lub dyskomfort brzucha i nudności, u zdrowych osób doświadczających stresu o łagodnym i umiarkowanym natężeniu,
- pomaga w łagodzeniu nieprzyjemnych objawów ze strony przewodu pokarmowego (np. ból lub dyskomfort brzucha, nudności, wymioty) u osób doświadczających stresu dnia codziennego (np. w trakcie sesji egzaminacyjnej)”.¹⁹

DOWODY NAUKOWE – BADANIA IN VIVO

W licznych badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że zarówno ostry, jak i przewlekły stres zaburza integralność i rozwój bariery jelitowej oraz wywołuje niekorzystne zmiany w składzie mikrobioty jelitowej. W kolejnych latach, w badaniach *in vivo*, wykorzystując strategię zakażenia patogenami jelitowymi i testy oceniające zachowanie gryzoni²¹, udowodniono, że kompozycja mikrobioty jelitowej znajduje odzwierciedlenie w zachowaniu badanych zwierząt, w mechanizmie aktywacji szlaków immunologicznych i nerwowych.

W 2006 roku przeprowadzono pierwsze badanie wykorzystujące preparat probiotyczny zawierający jeden ze szczepów Sanprobi® Stress, tj. *L. helveticus* R0052, w którym zastosowano model przewlekłego stresu psychologicznego. Przy pomocy tzw. testu braku dostępu do wody Zareie i wsp.²² wykazali, że podawanie probiotyku w okresie stresu skutkowało

zmniejszoną adhezją bakterii chorobotwórczych do komórek nabłonka jelitowego oraz ograniczało ich translokację do węzłów chłonnych krezki. Obserwacje te potwierdzono w kolejnym roku²³, oceniając wpływ odseparowania potomstwa od matki na zachowanie dojrziałych szczurów. Dodatkowo wykazano, że suplementacja preparatem wpłynęła korzystnie na integralność bariery jelitowej. Co istotne, zastosowany preparat regulował stężenie hormonu stresu – kortykosteronu (odpowiednik ludzkiego kortyzolu) w organizmach badanych zwierząt. Korzyści związane z podawaniem probiotyku szczurom bezpośrednio po narodzinach można było obserwować także w ich dorosłym życiu. Podsumowując wyniki eksperymentów, autorzy wskazali, że probiotyk „przynajmniej częściowo, w mechanizmie normalizacji pracy osi HPA, poprawił dysfunkcję jelit wywołaną odseparowaniem od matki”.

W 2008 roku profesor Desor z Francji zademonstrował na I Międzynarodowej Konferencji dedykowanej mikrobiocie i osi mózgowo-jelitowej zorganizowanej w Quebec, że w okresie silnego stresu (tzw. test zakopywania obronnego) szczury, którym podawano szczepy zawarte w Sanprobi® Stress, zachowywały się analogicznie do zwierząt otrzymujących uspokajający lek diazepam. Ta pionierska praca została opublikowana w 2011 roku²⁴.

W 2010 roku Gareau i wsp.²⁵ przeprowadzili badanie z wykorzystaniem preparatu zawierającego *L. helveticus* R0052, dowodząc, że probiotyki regulują działanie osi HPA podczas działania czynników stresogennych. Ten sam zespół naukowców poszedł krok dalej i w 2011 roku przeprowadził badania dotyczące udziału mikrobioty w kształtowaniu zdolności poznawczych. Badacze zastosowali u zwierząt *germ-free* (zwierzęta od urodzenia całkowicie pozbawione mikrobioty jelitowej) model zakażenia patogenem jelitowym *Citrobacter rodentium*. Naukowcy zauważyli, że mikrobiota odgrywa istotną rolę w kształtowaniu pamięci, zaś podawanie preparatu probiotycznego zawierającego szczep R0052 zarówno przed, jak i podczas eksperymentu minimalizuje dysfunkcje pamięci związane z dysbiozą²⁶.

W latach 2009–2012 zespół profesora Rousseau z Uniwersytetu w Montrealu wykonał kilka eksperymentów z udziałem szczurów. Naukowcy wykorzystali model depresji po zawale mięśnia sercowego u gryzoni. W opisanym modelu obserwuje się wytwarzanie cytokin prozapalnych i apoptozę (tzw. programowaną śmierć) komórek mózgowych zlokalizowanych w obrębie układu limbicznego odpowiedzialnego za emocje (w tym problem depresji). Zauważono, że u badanych zwierząt wzrasta przepuszczalność jelitowa i dochodzi do wzmożonej manifestacji zachowań depresyjnych. W pierwszym badaniu z 2009 roku Girard

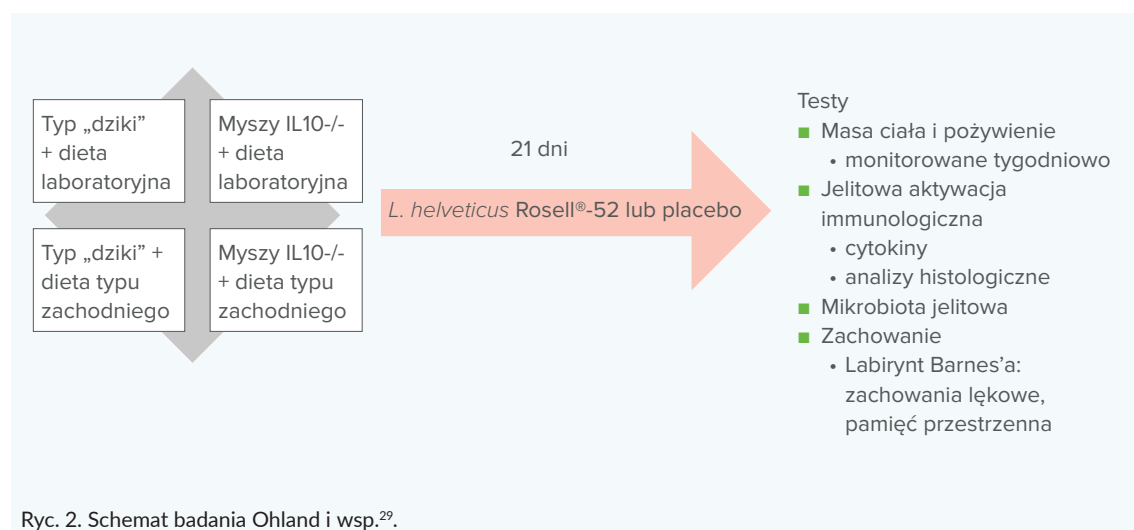
i wsp.²⁷ udowodnili, że profilaktyczne podawanie szczepów zawartych w Sanprobi® Stress przed wystąpieniem zawału u szczurów redukuje intensywność apoptozy w obrębie układu limbicznego. To innowacyjne badanie wykazało bezpośredni związek pomiędzy przyjmowaniem probiotyków a strukturą mózgu. Hipoteza ta została zweryfikowana w kolejnym badaniu, w którym potwierdzono, że *Lactobacillus helveticus* R0052 oraz *Bifidobacterium longum* R0175 zmniejszają syntezę cytokin prozapalnych i przywracają integralność bariery jelitowej. Co więcej, wykonując testy behawioralne zauważono, że probiotykoterapia obniżyła intensywność zachowań depresyjnych u badanych gryzoni. Badacze udowodnili, że probiotyki są skuteczne w ograniczaniu deficytów zachowania, budowaniu kompetencji społecznych i przetwarzania pamięci emocjonalnej w modelu depresji wywołanej zawałem mięśnia serca²⁸.

W 2013 roku Ohland i wsp.²⁹, wykorzystując do analiz myszy z fizjologicznym genotypem oraz zwierzęta pozbawione genu dla IL-10 (IL10^{-/-}), a więc łatwiej podatne na zakażenia, wykazali, że dieta typu zachodniego (ang. *Western Diet*) wzmacnia zachowania lękowe oraz wpływa niekorzystnie na pamięć (w wyniku dysbiozy). Naukowcy wykryli również związek diety z aktywacją układu immunologicznego. Podawanie *Lactobacillus helveticus* Rosell®-52 u myszy IL10^{-/-} spożywających dietę typu zachodniego ograniczyło niekorzystny wpływ tej diety na zachowania lękowe, wpłynęło korzystnie na pamięć oraz skutkowało zmniejszeniem intensywności zaburzeń lękowych (ryc. 2).

W tym czasie we Francji zespół kierowany przez dra Ait-Belgnaoui, wykorzystując test braku dostępu do wody u myszy, ocenił mechanizmy działania szczepów probiotycznych zawartych w Sanprobi® Stress. W 2014 roku opublikowano artykuł, w którym wykazano, że zastosowanie probiotyku przed wykonaniem

testów wywołujących depresję u myszy ma korzystny wpływ na tzw. plastyczność synaptyczną. W badaniu tym zaobserwowano istotnie niższą aktywność obszarów mózgowia pobudzanych przez stres (jądro przykomorowe podwzgórza, ciało migdałowate, zakręt zębaty hipokampa) i zmniejszenie jego negatywnego skutku na proces neurogenezy. Wszystkie badania powtórzono następnie z innym gatunkiem probiotycznym (*Lactobacillus salivarius*). Wykorzystano go jako kontrolę ujemną, ponieważ w badaniach podawanie *Lactobacillus salivarius* nie wpływało na odpowiedź neuroendokrynną związaną ze stresem. Wyniki te oznaczają, że regulacja osi HPA oraz AUN jest niezależna (zależna nie od gatunku, ale od szczepu bakterii probiotycznych)³⁰.

Rok 2016 przyniósł kolejne badanie w Australii³¹. Autorzy przeprowadzili pięć testów polegających na odseparowaniu małych szczurów od matki celem udowodnienia, że preparat zawierający jeden ze szczepów Sanprobi® Stress, tj. *Lactobacillus helveticus* R0052, może przywrócić prawidłowy rozwój emocjonalny u gryzoni poddawanych stresowi we wczesnym etapie życia. Następnie naukowcy wykonali trzynaście eksperymentów u więcej niż dwóch pokoleń myszy samców, analizując, czy wpływ stresu na zdolności kognitywne (poznawcze) może być przekazywany potomstwu. Badacze oceniali, czy probiotyk może być skuteczny w prewencji zmian zachowania wywołanych stresem u ojców, a przekazywanych pierwszemu pokoleniu F1. W opisywanym badaniu po raz pierwszy zademonstrowano długoterminowe działanie stresu doświadczanego w pokoleniu rodzicielskim. Wykazano, że odseparowanie od matki pokolenia F0 wywiera negatywny wpływ na zachowanie potomstwa z pokolenia F1 oraz rozwój pamięci i wygaszanie lęku. Zmiany te były odwracalne po zastosowaniu testowanego preparatu³¹. Wyniki tego badania mają niezwykle ważne



Ryc. 2. Schemat badania Ohland i wsp.²⁹.

znaczenie kliniczne, ponieważ pozwalają na identyfikację domniemanych fenotypów, wczesnorozwojowych czynników ryzyka danej generacji oraz ustalanie form terapii minimalizujących te pokoleniowe efekty.

W najnowszym badaniu Ait-Belgnaoui i wsp.³² porównywano skuteczność szczepów bakterii zawartych w Sanprobi® Stress z placebo oraz oddzielnie każdego ze szczepów (*Lactobacillus helveticus* R0052 oraz *Bifidobacterium longum* R0175), poddając zwierzęta testowi unikania wody. Zauważono, że połączenie szczepów podnosi skuteczność działania w obniżaniu nadwrażliwości trzewnej wywołanej przez przewlekły stres. Poza tym zaobserwowano, że zmniejszenie nadwrażliwości trzewnej koreluje ze stężeniem hormonów stresu (noradrenalina, adrenalina, kortykosteron) oraz może być regulowane przez receptory glikokortykosteroidowe. Wyniki badań potwierdzające udział szczepów probiotycznych zawartych w Sanprobi® Stress w modulacji osi mózgowo-jelitowej w modelach zwierzęcych przedstawiono w tabeli 2.

BADANIA KLINICZNE

Tak wiele przekonujących dowodów naukowych pochodzących z badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych dało podstawę do rozpoczęcia badań klinicznych. W 2008 roku po raz pierwszy wykazano,

że preparat probiotyczny zawierający szczepy *Lactobacillus helveticus* R0052 oraz *Bifidobacterium longum* R0175 zmniejsza u zdrowych osób dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego wywołane stresem. To podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo zostało przeprowadzone w grupie 75 zdrowych osób poddanych przewlekłemu działaniu stresu. Intensywność wywołanych objawów została oceniona za pomocą kwestionariusza samooceny zawierającego 62 pozycje i zmierzona z wykorzystaniem skali wizualno-analogowej (ang. *Visual-Analogue Scale*, VAS). Osoby włączone do badania przez 3 tygodnie otrzymywały codziennie probiotyk lub placebo. Po zakończeniu badania zauważono, że dolegliwości żołądkowo-jelitowe wywołane stresem, m.in. nudności/ wymioty oraz bóle brzucha, uległy zmniejszeniu w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Wykazano również tendencję do redukcji wzdęć³⁸.

Dwa lata później przeprowadzono drugie badanie z wykorzystaniem szczepów zawartych w Sanprobi® Stress. Po raz pierwszy udowodniono, że probiotyk może zmniejszać lęk i stabilizować nastrój u zdrowych osób narażonych na łagodne i umiarkowane stresujące wydarzenia życiowe²⁴. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo psychologiczne wykładniki stresu zostały ocenione przy pomocy licznych walidowanych skal psychologicznych opracowanych w celu oceny

Tabela 2. Badania *in vivo*, w których oceniano wpływ stosowania szczepów probiotycznych zawartych w Sanprobi® Stress na oś mózgowo-jelitową.

MODEL EKSPERYMENTALNY/ /LITERATURA	GŁÓWNE WYNIKI
LACTOBACILLUS RHAMNOSUS R0011, LACTOBACILLUS HELVETICUS R0052	
Brak dostępu do wody ²²	Zahamowanie przylegania bakterii do szczurzych enterocytów jelita krętego i grubego. Zahamowanie translokacji bakteryjnej do krezkowych węzłów chłonnych. Ochrona przed wywołanymi stresem nieprawidłowościami w obrębie przewodu pokarmowego
Odseparowanie od matki ²³	Poprawa integralności bariery jelitowej. Poprawa funkcji jelitowych, przynajmniej częściowo w związku ze stabilizacją działania osi mózgowo-jelitowej. Korzyści utrzymujące się u starszych szczurów
Infekcja <i>H. pylori</i> ³³	Zmniejszenie przepuszczalności okołokomórkowej w jelicie oraz spadek syntezy czynników zapalnych. Poprawa zachowań związanych ze spożyciem pokarmów
Infekcja <i>C. rodentium</i> ²⁵	Poprawa integralności bariery jelitowej. Zahamowanie aktywacji osi HPA w mechanizmie ograniczenia syntezy kortykosteronu. Wykazane korzyści związane są z wpływem mikrobioty na działanie osi mózgowo-jelitowej

<i>LACTOBACILLUS RHAMNOSUS</i> R0011, <i>LACTOBACILLUS HELVETICUS</i> R0052	
Infekcja <i>C. rodentium</i> /brak dostępu do wody ²⁶	Ochrona przed dysfunkcjami zdolności pamięciowych podczas przyjmowania preparatu przed i w trakcie infekcji
Zapalenie wywołane przez dekstran siarczanu sodu ³⁴	Poprawa zmian w zachowaniu, nastroju i pamięci wywołanych stanem zapalnym. Redukcja stanu zapalnego. Przywrócenie aktywacji neuronalnej w polu CA1 hipokampu
Odseparowanie od matki ³⁵	Poprawa deficytów zachowania, nastroju i pamięci wywołanych przez stan zapalny. Ochrona przed rozwojem stanu zapalnego. Przywrócenie aktywacji neuronalnej w polu CA1 hipokampu mózgowia
Odseparowanie od matki przez 2 pokolenia ³¹	Przywrócenie prawidłowego rozwoju i stabilności emocjonalnej u szczurów eksponowanych na stres na wczesnym etapie rozwoju. Probiotyk Rosell-11 jest transferowany do młodych
<i>LACTOBACILLUS HELVETICUS</i> R0052	
Myszy z dzikim genotypem i z wyłączonym działaniem genu IL-10 ²⁹	U obu linii myszy spożywających dietę typu zachodniego wzrost masy ciała, zmiany w kompozycji mikrobioty, ekspresji cytokin i zmiany zachowania. <i>L. helveticus</i> usprawnia pamięć i obniża intensywność zaburzeń lękowych u myszy pozbawionej genu IL-10 spożywającej dietę typu zachodniego. Działanie Rosell®-52 uzależnione jest od diety i stanu immunologicznego zwierzęcia i koreluje dodatnio ze specyficznymi zmianami w składzie mikrobioty
<i>LACTOBACILLUS HELVETICUS</i> R0052 ORAZ <i>BIFIDOBACTERIUM LONGUM</i> R0175	
Zawał mięśnia sercowego ²⁷	Stosowany jako środek prewencyjny, redukuje intensywność apoptozy różnych obszarów mózgowia wywołanych zawałem mięśnia sercowego
Test zakopywania obronnego ²⁴	Po 2 tygodniach stosowania efekt przeciwlękowy porównywalny do diazepamu
Zawał mięśnia sercowego ²⁸	Przywrócenie integralności bariery jelitowej i regulacja odpowiedzi immunologicznej. Stosowany jako środek profilaktyczny jest skuteczny w przeciwdziałaniu rozwojowi zachowań depresyjnych w mechanizmach ograniczenia produkcji cytokin prozapalnych i poprawy integralności bariery jelitowej
Zawał mięśnia sercowego oraz dieta bogata/uboga w PUFA ³⁶	Brak dodatkowych korzyści z obecności n-3 PUFA w diecie. Probiotyk w połączeniu z dietą bogatą w n-3-PUFA: redukcja apoptozy układu limbicznego i zahamowanie manifestacji zachowań depresyjnych
Brak dostępu do wody ³⁰	Przewlekły stres wywołuje zaburzenia plastyczności neuronalnej i obniża intensywność neurogenezy. Regulacja działania osi PPN i AUN w odpowiedzi na stres jest zależna od szczepu probiotycznego. Stosowany profilaktycznie probiotyk ogranicza deficyty plastyczności i neurogenezy wywołane chronicznym stresem. Istotny wzrost syntezy czynnika neurotropowego BDNF zaś spadek stężenia markera adhezyjnego Sema i synaptogenezy Syt4 oraz Snap25. Koordynacja plastyczności synaptycznej
Zawał mięśnia sercowego oraz wagotomia ³⁷	Pozytywny wpływ na stan zapalny w obrębie przewodu pokarmowego, niezależnie od wagotomii. Wpływ na apoptozę ciała migdałowatego zależny od ciągłości nerwu błędnego
Braku dostępu do wody ³²	Połączenie szczepów istotnie obniża nadwrażliwość trzewną wywołaną przewlekłym stresem. Spadek nadwrażliwości trzewnej koreluje ze stężeniem hormonów stresu (kortykosteron, noradrenalina, adrenalina) i może być modulowane przez receptory glikokortykosteroidowe

Tabela 3. Biomarkery oraz walidowane skale psychologiczne stosowane najczęściej do oceny objawów psychologicznych u zdrowych osób.

1. BIOMARKERY

- Kortyzol, inaczej hormon stresu, którego stężenie można ocenić w moczu i we krwi, mierząc stężenie wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu lub w określonym czasie we krwi lub ślinie. Obecność kortyzolu świadczy o aktywacji osi HPA
- Adrenalina, inaczej epinefryna, jest hormonem wykorzystywanym przez autonomiczny układ nerwowy (AUN) w celu uruchomienia zapasów energii w sytuacjach zagrożenia lub stresu. Jego wydzielanie wywołuje przyspieszenie rytmu serca, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, rozszerzenie źrenic i oskrzeli. Stężenie adrenaliny, podobnie jak jej prekursora – noradrenaliny (inaczej norepinefryny) mierzone jest w krwi lub moczu

2. ZWALIDOWANE SKALE SAMOOCENY

- Skala objawów Hopkinsa (HSCL-90) – kwestionariusz zawiera 90 pozycji oceniających 9 głównych zespołów objawów: somatyzacji, natręctw, nadwrażliwości interpersonalnej, depresji, lęku, wrogości, fobii, myślenia paranoidalnego i psychotyczności.
- Szpitalna Skala Lęku i Depresji (HADS) – klasyczny kwestionariusz; zawiera 14 pozycji oceniających poziom lęku i intensywność zachowań depresyjnych.
- Skala odczuwanego stresu (PSS) – 14-punktowy kwestionariusz oceniający natężenie stresu związanego z własną sytuacją życiową w niedawnej przeszłości.
- Inwentarz Depresji Becka – kwestionariusz zawierający 21 pytań z wieloma możliwymi do udzielenia odpowiedziami; jeden z najczęściej wykorzystywanych testów psychometrycznych oceniający intensywność zaburzeń depresyjnych.
- Skala Depresji, Lęku i Stresu (DASS) – kwestionariusz zawierający 42 pozycje wypełniane w ciągu 5–10 minut; każdy z punktów skali odzwierciedla negatywne emocje.

zaburzeń emocjonalnych, tj. lęku, depresji, strategii radzenia sobie ze stresem, a wykorzystywanych w badaniach skuteczności działania leków przeciwłękowych (tabela 3, ryc. 3). Dodatkowo oceniono stężenie biomarkera stresu – kortyzolu. Przyjmowanie preparatu probiotycznego przez jeden miesiąc istotnie obniżyło intensywność odczuwanego lęku, depresji i poprawiło zdolności do radzenia sobie w sytuacjach stresowych dnia codziennego. Wyniki te u osób otrzymujących probiotyk były ujemnie skorelowane ze stężeniem kortyzolu w moczu.

Rok później wykonano dodatkowe analizy u pacjentów, u których stwierdzono niższe stężenie kortyzolu³⁹. Wykazano, że stosowanie probiotyku u osób mniej intensywnie doświadczających stresu powoduje poprawę wyników mierzonych w skali PSS, HADS oraz w obszarze lęk-depresja w skali HSCL. Dowiedziono braku zmian w pozostałych dwóch obszarach wskazujących na istnienie ciężkich zaburzeń psychicznych (psychozy paranoidalnej, fobii panicznej). Autorzy badania zasugerowali, że w związku ze zmniejszeniem stopnia manifestacji objawów psychologicznych u osób doświadczających stresu o łagodnym natężeniu badany probiotyk może być stosowany profilaktycznie w celu zachowania prawidłowej pracy przewodu pokarmowego i ogólnie pojętego dobrostanu.

W najnowszym badaniu z 2017 roku⁴⁰ badano

szczepki zawarte w Sanprobi® Stress u 79 pacjentów z przynajmniej umiarkowanymi zaburzeniami nastroju, nieprzyjmujących leków psychotropowych, których w sposób losowy przydzielono do grupy przyjmującej badany preparat probiotyczny lub placebo⁴⁰. Po 8 tygodniach interwencji nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w kategoriach oceny stanu emocjonalnego (m.in. skala Montgomery-Åsberg, DASS-42) oraz stężeń badanych biomarkerów (hsCRP, IL-1β, IL-6, TNF-α, witamina D, BDNF). Autorzy wskazali, że brak działania zastosowanej probiotykoterapii może być wywołany dużym nasileniem zaburzeń emocjonalnych, ich przewlekłym charakterem lub opornością badanych osób na monoterapię przy pomocy probiotyków. Chorzy ci mogli wymagać skojarzonego podawania probiotyków i leków przeciwdepresyjnych. Należy też zwrócić uwagę, że pacjenci zakwalifikowani do grupy otrzymującej probiotyki podawali w wywiadzie znacznie częściej stosowanie leków przeciwdepresyjnych oraz bardziej nasilone objawy zespołu jelita nadwrażliwego, co też mogło wpłynąć na skuteczność zastosowanej interwencji. Co ważne, uczucie suchości w ustach i skrócenie długości snu częściej było obserwowane w grupie placebo ($p < 0,05$). W tabeli 4 podsumowano badania kliniczne, w których wykorzystywano szczepki *Lactobacillus helveticus* R0052 oraz *Bifidobacterium longum* R0175.

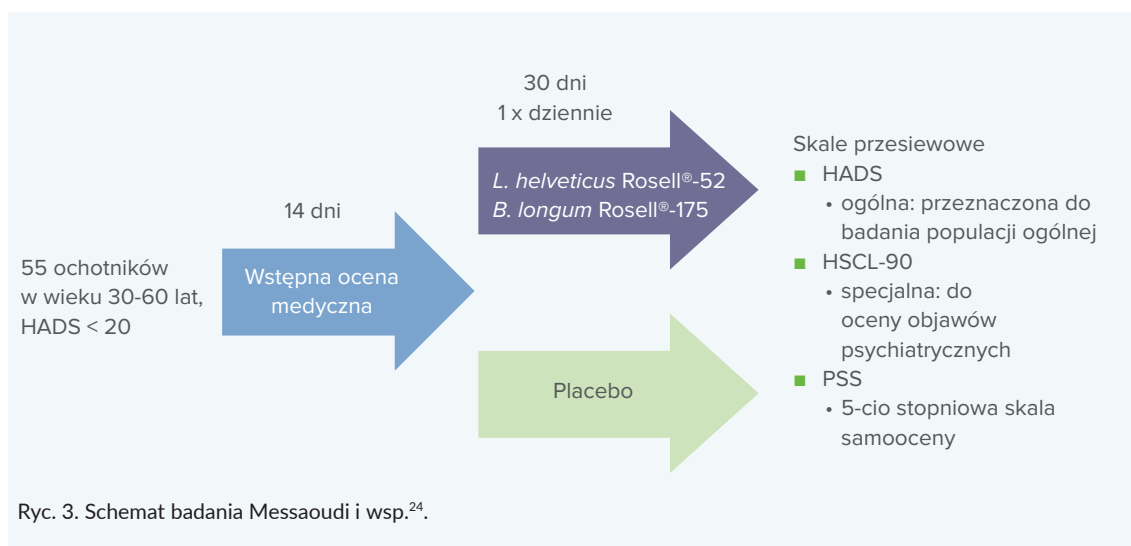


Tabela 4. Badania kliniczne z udziałem osi mózgowo-jelitowej, w których oceniano działanie szczepów probiotycznych zawartych w Sanprobi® Stress.

GRUPA BADANA/ /LITERATURA	WIEK/ /LATA	DAWKA I CZAS TRWANIA INTERWENCJI	GŁÓWNE WYNIKI
Zdrowi dorośli ³⁸	18–60*	3 × 10 ⁹ CFU/dobę; 21 dni	Po raz pierwszy zademonstrowano, że probiotykoterapia łagodzi nieprzyjemne objawy zaburzeń działania przewodu pokarmowego u osób znajdujących się pod wpływem działania stresu: Istotna redukcja intensywności zaburzeń gastro-jelitowych (około 43%) w porównaniu do grupy placebo (31%). Istotna redukcja intensywności nudności oraz bólów brzucha wywołanych przez stres
Zdrowi dorośli ^{24, 39}	42,82±8,05	3 × 10 ⁹ CFU/dobę; 30 dni	Po raz pierwszy zademonstrowano, że probiotykoterapia wpływa korzystnie na zaburzenia wywołane przez stres psychiczny: Istotna redukcja natężenia dystresu (HSCL-90). Istotna redukcja objawów lękowych i depresyjnych. Potwierdzone obniżone stężenie hormonu stresu – kortyzolu. W grupie osób z niższym stężeniem kortyzolu (mniej zestresowanych) poprawa wskaźników depresji i lęku w skalach PSS, HADS, HSCL-90
Pacjenci z depresją ⁴⁰	35,45±12,26	3 × 10 ⁹ CFU/dobę; 8 tygodni	Brak różnic pomiędzy grupami badaną i placebo w kategoriach oceny psychologicznej oraz stężeń badanych biomarkerów. Uczucie suchości w ustach i skrócenie długości snu częściej obserwowane w grupie placebo (p < 0,05). Brak wpływu psychobiotycznego może być wywołany dużym nasileniem zmian emocjonalnych, ich przewlekłym charakterem lub opornością badanych osób na tego typu interwencję, znamienne częstsze stosowanie leków przeciwdepresyjnych w przeszłości oraz bardziej nasilone objawy IBS w grupie przyjmującej probiotyki

* zakres wieku

Probiotyki wzbudziły wiele nadziei i oczekiwań w związku z istnieniem osi mózgowo-jelitowej. Od 2013 roku tego rodzaju preparaty wykazujące korzyści zdrowotne u pacjentów leczonych z powodu zaburzeń psychicznych określane są mianem psychobiotyków. Wyniki licznych badań naukowych dowodzą, że przewlekły stres prowadzi do uszkodzenia bariery jelitowej i ogólnoustrojowego stanu zapalnego, który oddziałując na mózg wywołuje zmiany psychologiczne, fizjologiczne i behawioralne. Stosując psychobiotyki można zatem łagodzić objawy lęku, wspomóc równowagę emocjonalną, czy złagodzić objawy ze strony

przewodu pokarmowego wywołane stresem. Należy jednak pamiętać, że wsparcie probiotyczne w przypadku ciężkich psychopatologii może być tylko i wyłącznie uzupełnieniem leczenia farmakologicznego i/ lub psychoterapii.

Karolina Skonieczna-Żydecka

Zakład Biochemii i Żywnienia Człowieka, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Maria Marlicz

Sanprobi Sp. z o.o. sp.k.

Uwagi/ conflict of interest/: Karolina Skonieczna-Żydecka otrzymywała honoraria autorskie od firmy Sanprobi Sp. z o.o. Sp. k. Maria Marlicz odbyła płatny staż w firmie zajmującej się dystrybucją probiotyków.

Bibliografia:

- Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C., *The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems*, *Ann Gastroenterol.* 28(2), 2015, 203–209.
- By the numbers: Our stressed-out nation [Internet]. <http://www.apa.org>. [cited 2018 Aug 8]. Available from: <http://www.apa.org/monitor/2017/12/numbers.aspx>
- Anderson N.B., Belar C.D., Breckler S.J., Nardal K.C., Ballard D.W., Bufka L.F. et al., American Psychological Association, 2013.
- Press release [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 12]. Available from: <https://www.gfk.com/pl/aktualnosci/press-release/niemal-co-platy-polak-zyje-w-ciagym-stresie/>
- Stachowska E., Maciejewska D., Ryterska K., Baszuk P., Skonieczna-Żydecka K., Czerwińska-Rogowska M. et al., *Defecation-related abdominal pain is frequent among young people - a population based study in young participants of Woodstock rock festival in Poland*, *J Gastro Live Dis.*
- Epel E.S., Prather A.A., Stress, Telomeres, and Psychopathology: Toward a Deeper Understanding of a Triad of Early Aging, *Annu Rev Clin Psychol.* 7(14), 2018, 371–397.
- Fischer A., Ziogas A., Anton-Culver H., Perception matters: Stressful life events increase breast cancer risk, *J Psychosom Res.* Jul 2018;110, 46–53.
- Van der Valk E.S., Savas M., Van Rossum E.F.C., Stress and Obesity: Are There More Susceptible Individuals? *Curr Obes Rep.* 7(2), 2018, 193–203.
- Kivimäki M., Steptoe A., Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease, *Nature Reviews Cardiology* 15(4), 2018, 215–229.
- Yang L., Zhao Y., Wang Y., Liu L., Zhang X., Li B. et al., The Effects of Psychological Stress on Depression, *Curr Neuropsychol.* 13(4), 2015, 494–504.
- Landowski J., Review article
Neurobiology of stress, *Neuropsychiatra i Neuropsychologia* 2(1), 2007, 26–36.
- Spadoni I., Zagato E., Bertocchi A., Paolinelli R., Hot E., Di Sabatino A. et al., A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria, *Science* 350(6262), 2015, 830–834.
- Marlicz W., Loniewski I., Koulouzidis A., Gut vascular barrier and chronic disease, *Science*, e-letter 2016. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/350/6262/830/tab-e-letters>
- Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F., Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome, *Neurobiology of Stress* 1(7), 2017, 124–136.
- Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. 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.* 11(8), 2014, 506–514.
- Dinan T.G., Stanton C., Cryan J.F., Psychobiotics: a novel class of psychotropic, *Biol Psychiatry* 15, 74(10), 2013, 720–726.
- Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 6: suitability of taxonomic units notified to EFSA until March 2017 [Internet]. European Food Safety Authority. 2017 [cited 2018 Aug 7]; Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4884>
- Bourdichon F., Casaregola S., Farrokh C., Frisvad J.C., Gerds M.L., Hammes W.P. et al., Food fermentations: microorganisms with technological beneficial use, *Int J Food Microbiol.* 15, 154(3), 2012, 87–97.
- Administration AGD of HTG. Australian regulatory guidelines for complementary medicines (ARGCM) [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA). 2018 [cited 2018 Aug 12]; Available from: <https://www.tga.gov.au/publication/australian-regulatory-guidelines-complementary-medicines-argcm>
- Five Probiotic Formulations from Lallemand Granted Health Claims by Health Canada [Internet]. [cited 2018 Aug 8]; Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/five-probiotic-formulations-from-lallemand-granted-health-claims-by-health-canada-191808791.html>
- Mikrobiota jelitowa jako potencjalna przyczyna zaburzeń funkcjonowania emocjonalnego człowieka - CPM [Internet]. [cited 2018 Aug 8]; Available from: <http://www.medmikro.org/mikrobiota-jelitowa-jako-potencjalna-przyczyna-zaburzen-funkcjonowania-emocjonalnego-czlowieka?lang=pl>
- Zareie M., Johnson-Henry K., Jury J., Yang P., Ngan B., McKay D.M. et al., Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress, *Gut* 55(11), 2006, 1553–1560.
- Gareau M.G., Jury J., MacQueen G., Sherman P.M., Perdue M.H., Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation, *Gut* 56(11), 2007, 1522–1528.
- Messaoudi M., Lalonde R., Violle N., Javelot H., Desor D., Nejd A. 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.* 105(5), 2011, 755–764.
- Gareau M.G., Wine E., Reardon C., Sherman P.M., Probiotics Prevent Death Caused by Citrobacter rodentium Infection in Neonatal Mice, *J Infect Dis.* 1, 201(1), 2010, 81–91.
- Gareau M.G., Wine E., Rodrigues D.M., Cho J.H., Whary M.T., Philpott D.J. et al., Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice, *Gut* 60(3), 2011, 307–317.
- Girard S.A., Bah T.M., Kaloustian S., Lada-Moldovan L., Rondeau I., Tompkins T.A. et al., Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum taken in combination reduce the apoptosis propensity in the limbic system after myocardial infarction in a rat model, *Br J Nutr.* 102(10), 2009, 1420–1425.
- Arseneault-Bréard J., Rondeau I., Gilbert K., Girard S.A., Tompkins T.A., Godbout R. 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.* 107(12), 2012, 1793–1799.
- Ohland C.L., Kish L., Bell H., Thiesen A., Hottel N., Pankiv E. et al., Effects of Lactobacillus helveticus on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome, *Psychoneuroendocrinology* 38(9), 2013, 1738–1747.
- Ait-Belgnaoui A., Colom A., Braniste V., Ramalho L., Marrot A., Cartier C. et al., Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice, *Neurogastroenterol Motil.* 26(4), 2014, 510–520.
- Callaghan B.L., Cowan C.S.M., Richardson R., Treating Generational Stress: Effect of Paternal Stress on Development of Memory and Extinction in Offspring Is Reversed by Probiotic Treatment, *Psychol Sci.* 27(9), 2016, 1171–1180.
- Ait-Belgnaoui A., Payard I., Rolland C., Harkat C., Braniste V., Théodorou V. et al., Bifidobacterium longum and Lactobacillus helveticus Synergistically Suppress Stress-related Visceral Hypersensitivity Through Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation, *J Neurogastroenterol Motil.* 30, 24(1), 2018, 138–146.
- Verdu E.F., Berck P., Huang X.X., Lu J., Al-Mutawaly N., Sakai H. et al., The role of luminal factors in the recovery of gastric function and behavioral changes after chronic Helicobacter pylori infection, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 295(4), 2008, 664–670.
- Emge J.R., Huynh K., Miller E.N., Kaur M., Reardon C., Barrett K.E. et al., Modulation of the microbiota-gut-brain axis by probiotics in a murine model of inflammatory bowel disease, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1, 310(11), 2016, 989–998.
- Cowan C.S.M., Callaghan B.L., Richardson R., The effects of a probiotic formulation (Lactobacillus rhamnosus and L. helveticus) on developmental trajectories of emotional learning in stressed infant rats, *Transl Psychiatry* 31, 6(5), 2016, 823.
- Gilbert K., Arseneault-Bréard J., Flores Monaco F., Beaudoin A., Bah T.M., Tompkins T.A. et al., Attenuation of post-myocardial infarction depression in rats by n-3 fatty acids or probiotics starting after the onset of reperfusion, *Br J Nutr.* 14, 109(1), 2013, 50–56.
- Malick M., Gilbert K., Daniel J., Arseneault-Bréard J., Tompkins T.A., Godbout R. et al., Vagotomy prevents the effect of probiotics on caspase activity in a model of postmyocardial infarction depression, *Neurogastroenterol Motil.* 27(5), 2015, 663–71.
- Diop L., Guillou S., Durand H., Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial, *Nutr Res.* 28(1), 2008, 1–5.
- Messaoudi M., Violle N., Bisson J.F., Desor D., Javelot H., Rougeot C., Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers, *Gut Microbes* 2(4), 2011, 256–261.
- Romijn A.R., Rucklidge J.J., Kuijter R.G., Frampton C., A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression, *Aust N Z J Psychiatry* 51(8), 2017, 810–821.

KOMENTARZ 1 do monografii

dr hab. n. med. Hanna Karakuła-Juchnowicz - Kierownik I Kliniki Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji i Zakładu Neuropsychiatrii Klinicznej Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Jak podaje Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), jedna na cztery osoby w ciągu swojego życia doświadcza zaburzenia psychicznego lub neurologicznego. Z problemami ze zdrowiem psychicznym boryka się około 450 milionów osób na świecie, a wiodącą grupą są zaburzenia nastroju. Pomimo ogromnego postępu w farmakoterapii w tym zakresie wysoki odsetek chorych nie osiąga pełnej poprawy, a wielu z nich określanych jest mianem tzw. non-responders, czyli pacjentów, u których zastosowana farmakoterapia nie przynosi pożądaných korzyści.

Statystyki z 2012 roku pokazują, że 766 000 osób w Polsce doświadczyło co najmniej 1 epizodu depresyjnego w swoim życiu, a liczba osób chorujących stale rośnie. Niepokojące tendencje dotyczące wzrostu rozpowszechnienia zaburzeń psychicznych z jednej strony mogą świadczyć o narastaniu niekorzystnych dla zdrowia czynników zwiększających ryzyko tych schorzeń (m.in. zanieczyszczenie środowiska, stres, nieprawidłowa dieta), z drugiej zaś – o niezadowalającej skuteczności proponowanych przez klinicystów form terapii. Ta ogromna przepaść pomiędzy rosnącą potrzebą leczenia a brakiem jego skuteczności wskazuje na konieczność poszukiwania nowych strategii, które byłyby łatwo dostępne, bezpieczne i efektywne. Jedną z proponowanych form terapii jest suplementacja probiotyczna.



Przewlekły stres może wpływać także na stan przewodu pokarmowego, co wielokrotnie udowodniono w badaniach potwierdzających związek pomiędzy nadmiernym stresem a objawami gastrycznymi.

Historia stosowania probiotyków w terapii zaburzeń psychicznych sięga początku XX wieku, kiedy doktor George Porter Phillips opublikował pierwsze na świecie wyniki badań świadczące o pozytywnym wpływie podawania bakterii kwasu mlekowego na stan psychiczny pacjentów cierpiących na depresję. Aktualnie obserwujemy renesans zainteresowania probiotykoterapią zarówno wśród profesjonalistów

(klinikistów, naukowców), jak i samych pacjentów, co spowodowane jest zapewne wysokim bezpieczeństwem stosowania probiotyków, ich dostępnością, niskimi kosztami oraz niewielkim wysiłkiem związanym z przeprowadzeniem tego typu terapii (w porównaniu np. z dietą, aktywnością fizyczną czy psychoterapią). Co więcej, wzrasta liczba badań naukowych, których wyniki budzą wielki optymizm związany z suplementacją probiotyczną jako metodą wspierającą leczenie przeciwdepresyjne.

Monografia dotycząca preparatu Sanprobi® Stress w sposób szczegółowy i rzetelny przedstawia wyniki dotychczas przeprowadzonych doświadczeń w zakresie suplementacji dwoma szczepami bakterii probiotycznych: *Lactobacillus helveticus* R0052 oraz *Bifidobacterium longum* R0175, które – jak się okazuje – mogą znaleźć zastosowanie u pacjentów zmagających się z przeżywaniem nadmiernego stresu, jego przewlekłymi skutkami oraz zaburzeniami nastroju. Zmiana stylu życia związana ze współczesnym tempem życia sprawia, że coraz więcej osób doświadcza przewlekłego stresu, którego skutkiem może być rozwój depresji. Przewlekły stres może wpływać także na stan przewodu pokarmowego, co wielokrotnie udowodniono w badaniach potwierdzających związek pomiędzy nadmiernym stresem a objawami gastrycznymi.

Autorki monografii poruszyły kwestię intensywnie eksplorowanego obszaru, jakim jest oś mikrobioto-jelitowo-mózgowa, której zaburzenia uaktywniają kaskadę patologicznych procesów prowadzących do pogorszenia się stanu psychicznego. Spowodowana przewlekłym stresem hiperkortyzolemia może prowadzić do nadmiernej stymulacji układu immunologicznego oraz nieprawidłowości w zakresie syntezy związków przeciw- i prozapalnych. Depresja, zaburzenia lękowe, a także inne zaburzenia psychiczne są zaburzeniami heterogennymi pod względem etiologicznym, w których wzajemne oddziaływanie wielu czynników (genetycznych i środowiskowych) prowadzi do rozwoju patologii. Wspólnym czynnikiem spustowym wyzwalającym zaburzenie jest, u części pacjentów, stan zapalny o niewielkim nasileniu (*low-grade inflammation*). Już kilkadziesiąt lat temu hipotezy zapalne proponowane były jako mechanizmy wyjaśniające powstawanie i podtrzymywanie wielu schorzeń,

takich jak schizofrenia czy depresja. Teorie te znajdują poparcie w aktualnie prowadzonych badaniach modelowych oraz badaniach z udziałem ludzi. W zaburzenia równowagi pro/przeciwzapalnej zaangażowanych jest wiele różnych czynników, a ich pełna eliminacja nie zawsze jest możliwa. U 45% pacjentów, którzy nie odpowiadali na konwencjonalne leczenie przeciwdepresyjne, obserwowano świadczący o stanie zapalnym organizmu podwyższony poziom białka C-reaktywnego (CRP). Badanie z udziałem pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (NASH) wykazało, że suplementacja *Bifidobacterium longum* wpłynęła na redukcję poziomów markerów zapalnych, takich jak: białko C-reaktywne (CRP), czynnik martwicy nowotworu (TNF-alfa), lipopolisacharydu (LPS), wskaźnika insulinooporności (HOMA-IR), a u pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego (IBS) suplementacja *Bifidobacterium longum* NCC3001 wiązała się ze zmniejszeniem nasilenia objawów depresyjnych. Przywrócenie homeostazy organizmu poprzez probiotykoterapię może wpłynąć na efektywność leczenia u pacjentów, u których mechanizmy regulacji procesów zapalnych zostały zaburzone. Dlatego też modyfikacja ilościowa i jakościowa kompozycji mikrobioty jelitowej może okazać się skuteczną formą w terapii przede wszystkim zaburzeń nastroju w subpopulacji pacjentów, u których w patofizjologię choroby wpisane są procesy zapalne. Badanie Jianga i wsp. dowiodło także różnic w składzie mikrobioty jelitowej pacjentów ze zdiagnozowaną depresją w porównaniu do osób zdrowych, jednak różnice te dotyczyły tylko pacjentów w trakcie epizodu choroby, a nie osób w remisji. Autorzy wykazali także ujemny związek pomiędzy ilością bakterii rodzaju *Faecalibacterium* w próbkach kału pacjentów poddanych obserwacji i nasileniem objawów depresyjnych. Niezwykle ciekawe i istotne z punktu widzenia klinicznego wyniki przedstawili w 2018 r. Dickerson i wsp. W przeprowadzonym badaniu suplementacja probiotyczna u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą afektywną dwubiegunową zmniejszała ryzyko kolejnego epizodu manii i wydłużała okres do czasu następnej hospitalizacji.

Innym argumentem przemawiającym za stosowaniem probiotykoterapii w grupie pacjentów psychiatrycznych jest fakt, iż leki stosowane w psychiatrii mogą w znaczący sposób modulować skład mikrobioty. Częstym objawem ubocznym przyjmowanych leków jest zmiana w odczuwaniu głodu i sytości, czego konsekwencją jest zwiększenie spożycia pokarmu, co może skutkować wzrostem masy ciała i dysbiozą jelitową. Otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej są często notowanymi zaburzeniami współistniejącymi wśród osób z zaburzeniami psychicznymi, a mikroorganizmy probiotyczne mogą

być jedną z form prewencji rozwoju nadwagi i otyłości, a także zespołu metabolicznego. Co więcej, schorzenia te pogarszają jakość życia pacjentów, a jak pokazują badania, średnia długość życia pacjentów cierpiących na zaburzenia psychiczne jest średnio o 15–20 lat krótsza w porównaniu do osób z populacji ogólnej. Wiodącą przyczyną zgonów wśród pacjentów psychiatrycznych są zaburzenia sercowo-naczyniowe, których ryzyko rośnie znacząco wśród osób z nadmierną masą ciała.

Już kilkadziesiąt lat temu hipotezy zapalne proponowane były jako mechanizmy wyjaśniające powstawanie i podtrzymywanie wielu schorzeń, takich jak schizofrenia czy depresja.

”

Przedstawione w niniejszej monografii badanie z 2018 r. nie potwierdziło skuteczności probiotykoterapii przy pomocy szczepów *Lactobacillus helveticus* R0052 i *Bifidobacterium longum* R0175. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia metodologiczne tego badania związane ze sposobem rekrutacji do badania, mało doprecyzowanymi kryteriami włączenia, brakiem określenia poziomu współpracy w zakresie przyjmowanych preparatów. Metaanalizy dotychczas przeprowadzonych badań potwierdzają skuteczność probiotykoterapii u pacjentów depresyjnych. Najnowsza, przeprowadzona w 2018 r. roku metaanaliza (łącznie przeanalizowano 10 badań, a liczba uczestników wynosiła 1349) wskazała, że probiotyki nie wpływały na zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych, kiedy do analizy włączono wszystkich uczestników z 10 badań. Dopiero podział na grupy – pacjentów z depresją i osoby zdrowe wykazał, że nasilenie objawów malało jedynie w przypadku osób chorych (cierpiących na depresję łagodną/umiarkowaną lub zaburzenia lękowe). Suplementacja probiotyczna nie powodowała działań niepożądanych, co często obserwuje się w trakcie stosowania SSRI (inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny) – jednej z najczęściej stosowanej grupy leków przeciwd depresyjnych. Niestety, uczestnicy analizowanych badań byli poddawani różnego rodzaju interwencjom – różnice dotyczyły między innymi czasu trwania suplementacji, składu ilościowego oraz jakościowego stosowanych preparatów, a także oceny skuteczności terapii. Heterogenność metodologiczna może znacząco wpływać na rezultaty, a także brak pełnego przekonania (zarówno wśród pacjentów, jak i klinicystów) co do stosowania probiotykoterapii.

Należy podkreślić, iż w świetle dostępnych danych naukowych prawidłowo stosowana probiotykoterapia

nie wiąże się z ryzykiem zdrowotnym i może być z dobrym efektem stosowana nawet w przypadku bardzo wymagającej pod względem bezpieczeństwa grupie kobiet ciężarnych. Wskazują na to badania opublikowane przez zespół Wickensa w latach 2013 i 2017. Autorzy wykazali, że suplementacja wpłynęła na zmniejszenie nasilenia objawów lękowych i depresji oraz ryzyka rozwoju cukrzycy ciężarnych wśród uczestniczek badania. U dzieci kobiet poddanych interwencji stosowanie probiotyku przez pierwsze 2 lata życia zmniejszyło ryzyko atopowego zapalenia skóry (AZS) do 6 roku życia. Co ważne, wśród badanych nie obserwowano objawów ubocznych związanych z suplementacją.

Zgromadzone dotychczas dane naukowe sugerują zatem, iż – obok psychoterapii i farmakoterapii – przywrócenie eubiozy mikrobioty i poprawa integralności nabłonka jelitowego, związanych z funkcjonowaniem osi mózgowo-jelitowej, powinno być integralną formą leczenia pacjentów cierpiących na różnego rodzaju zaburzenia psychiczne. Należy dołożyć zatem wszelkich starań, by zaproponować pacjentowi takie rozwiązania, które zapewnią poprawę parametrów związanych z funkcjonowaniem osi mikrobioto-jelitowo-mózgowej. Powinny to być, obok standardowych form leczenia, wszelkie metody poprawiające umiejętności radzenia sobie ze stresem (np. joga), ale także suplementacja probiotyczna oraz odpowiedni sposób żywienia, zapewniający optymalną podaż składników niezbędnych dla prawidłowego funkcjonowania OUN, związków wpływających korzystnie na utrzymanie równowagi pro/przeciwzapalnej oraz wpływających na skład ilościowy i jakościowy mikrobioty jelitowej (należą do nich m.in. NNKT omega-3, foliany, witamina B₁₂, witamina D₃, polifenole i inne substancje bioaktywne oraz prebiotyki). W 2017 roku Jacka i wsp. opublikowali wyniki interwencji z udziałem pacjentów cierpiących na depresję. Na potrzeby badania opracowana została autorska piramida żywieniowa, która zawierała grupy żywności w ściśle określonych ilościach mających potencjalnie korzystny wpływ na zdrowie psychiczne. Okazało się, że (obok standardowych form terapii)

realizacja zaleceń żywieniowych wpłynęła na zmniejszenie nasilenia objawów depresji wśród badanej grupy. Zaproponowany przez badaczy protokół może być zatem jedną z form wspomagających leczenie zaburzeń psychicznych.

Bibliografia:

1. NMH Communications, World Health Organization, Geneva 2001.
2. Program zapobiegania depresji w Polsce na lata 2016–2020, Ministerstwo Zdrowia, Program Polityki Zdrowotnej <https://www.gov.pl/documents/292343/436711/skan++AKCEPTACJA++aktualizacja+program-zapobiegania-depresji-w-polsce-....pdf/a1a812e7-cbb4-25e9-b846-9f50fc9fd2e>
3. Phillips J.G.P., The treatment of melancholia by the lactic acid bacillus, "Journal of Mental Science" 56(234), 1910, 422–430.
4. Karakula-Juchnowicz H., Pankowicz H., Juchnowicz D., Szachta P., Małecka-Massalska T., Psychobiotics: new possibilities for treatment of affective disorders? 2015.
5. Qin H.Y., Cheng C.W., Tang X.D., Bian Z.K., Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome, "World Journal of Gastroenterology" 20(39), 2014, 14126.
6. De Punder K., Pruimboom L., Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability, "Frontiers in immunology" 6, 2014, 223.
7. Smith R.S., The macrophage theory of depression, "Medical hypotheses" 35(4), 1991, 298–306.
8. Suvisaari J., Mantere O., Inflammation theories in psychotic disorders: a critical review, "Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)" 13(1), 2013, 59–70.
9. Raison C.L., Rutherford R.E., Woolwine B.J., Shuo C., Schettler P., Drake D.F., Miller A.H., A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers, "JAMA Psychiatry" 70(1), 2013, 31–41.
10. Malaguarnera M., Vacante M., Antic T., Giordano M., Chisari G., Acquaviva R., Galvano F., Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis, "Digestive diseases and sciences" 57(2), 2012, 545–553.
11. Pinto-Sanchez M.I., Hall G.B., Ghajar K., Nardelli A., Bolino C., Lau J.T., Traynor J., Probiotic Bifidobacterium longum NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome, "Gastroenterology" 153(2), 2017, 448–459.
12. Jiang H., Ling Z., Zhang Y., Mao H., Ma Z., Yin Y., Li L., Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder, "Brain, Behavior and Immunity" 48, 2015, 186–194.
13. Dickerson F., Adamos M., Katsafanas E., Khushalani S., Origoni A., Savage C., Yolken R.H., Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: A randomized controlled trial, "Bipolar Disorders" 2018.
14. Yuan X., Zhang P., Wang Y., Liu Y., Li X., Kumar B.U., Song X., Changes in metabolism and microbiota after 24-week risperidone treatment in drug naïve, normal weight patients with first episode schizophrenia, "Schizophrenia Research" 2018.
15. Chesney E., Goodwin G.M., Fazel S., Risks of all cause and suicide mortality in mental disorders: a meta review, "World Psychiatry" 13(2), 2014, 153–160.
16. Ng Q.X., Peters C., Ho C.Y.X., Yutong D.L., Yeo W.S., A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms, "J Affect Disord" 28, 2018, 13–19.
17. Wickens K., Stanley T.V., Mitchell E.A., Barthow C., Fitzharris P., Purdie G., Crane J., Early supplementation with Lactobacillus rhamnosus HN 001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? "Clinical & Experimental Allergy" 43(9), 2013, 1048–1057.
18. Slykerman R.F., Hood F., Wickens K., Thompson J.M.D., Barthow C., Murphy R., Stanley T., Effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial, "E Bio Medicine" 24, 2017, 159–165.
19. Wickens K.L., Barthow C.A., Murphy R., Abels P.R., Maude R.M., Stone P.R., Hood F.E., Early pregnancy probiotic supplementation with Lactobacillus rhamnosus HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial, "British Journal of Nutrition" 117(6), 2017, 804–813.
20. Jacka F.N., O'Neill A., Opi R., Itsiopoulos C., Cotton S., Mohebbi M., Brazionis L., A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial), "BMC medicine" 15(1), 2017, 23.

KOMENTARZ 2 do monografii

prof. dr hab. n. med. Jerzy Samochowiec – specjalista psychiatra, certyfikowany psychoterapeuta PTP

W poszukiwaniu potencjalnych patomechanizmów zaburzeń depresyjnych, lękowych i adaptacyjnych badacze zaczęli w ostatnich latach eksplorować zjawiska

i procesy endokrynologiczne, neuroimmunologiczne i mikrobiologiczne. Analizowano zależności pomiędzy objawami zaburzeń psychicznych a funkcjonowaniem

flory bakteryjnej przewodu pokarmowego. W przypadku większości badań odbywało się to na modelach zwierzęcych. Dotychczasowe wyniki są bardzo zachęcające, choć na razie niewystarczające do opracowania konkretnych standardów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, jednak otwierają możliwości indywidualnej terapii „szytej na miarę” potrzeb pacjenta.

Takie postępowanie i działania stwarzają następujące możliwości:

- promocja praktyki klinicznej opartej na faktach (*evidence-based clinical practice*),
- poprawa jakości diagnostyki i postępowania w trudnych przypadkach,
- redukcja rozbieżności i zróżnicowania strategii leczenia,
- konsensus ekspertów w sytuacjach, gdzie brakuje badań i danych opartych na faktach,
- dostarczanie wiedzy na temat tego, czego NIE NALEŻY robić,
- międzynarodowe standardy służą przekraczaniu transkulturowych barier,
- narodowe standardy – dostosowują dane z badań do warunków lokalnych (np. lokalne tradycje leczenia, realia refundacji leków i procedur itp.),
- podnosi się skuteczności leczenia,
- daje to poczucie bezpieczeństwa praktyków (np. w sytuacjach roszczeń prawnych).

Ale:

- standardy nie mogą zastąpić zindywidualizowanych decyzji opartych na relacji z pacjentem i własnym doświadczeniu lekarza i dietytyka,
- standardy szybko się przedawniają (napływ nowych danych z badań, metaanaliz),
- opierają się głównie na danych z badań randomizowanych,
- pacjenci w badaniach randomizowanych to nie ci sami pacjenci, których spotykamy w codziennej praktyce!

Standardy postępowania terapeutycznego są jak autostrada – ułatwiają praktykom postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne, jednak dojeżdżając do własnego domu, posługujemy się już własnymi, indywidualnie dobranymi ścieżkami.

Dlatego monografię Sanprobi® Stress, jaką mam przyjemność komentować, przyjmuję z dużym zadowoleniem, bo zawiera zestawienie publikacji i doniesień zgromadzonych w ostatnich latach także w oparciu o badania u ludzi. Często praktycy nie mają szansy śledzić wszystkich doniesień na dany temat, więc zgromadzenie pełnej i aktualnej wiedzy jest sprawą nie do przecenienia, aby wyrobić sobie własne zdanie.

Ludzki mikrobiom jest definiowany jako całość mikroorganizmów (głównie, chociaż nie wyłącznie bakterii), które trwale bytują w określonym miejscu w organizmie. Największym i jak dotychczas najlepiej poznanym mikrobiomem ludzkim jest mikrobiom przewodu pokarmowego.

Ostatnio mikrobiom jelitowy zyskuje na zainteresowaniu, ponieważ badacze gromadzą coraz więcej danych wskazujących na fakt, iż jego rola nie jest ograniczona do wspomagania trawienia, ale że uczestniczy on (poprzez zmiany składu i proporcji różnych bakterii) w prawidłowym lub zaburzonym rozwoju i czynności wielu układów organizmu, w tym odpornościowego i nerwowego. Zaburzenia mikrobiomu mogą w konsekwencji prowadzić do zakłóceń działania ww. układów i wystąpienia lub nasilenia charakterystycznej dla nich patologii¹.

Liczne badania wskazują, że wiele leków przeciwdepresyjnych wpływa na zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych, co mogłoby się przyczyniać do ich mechanizmu działania przeciwdepresyjnego.

Jelitowa mikrobiota stanowi jeden z kluczowych elementów osi jelitowo-mózgowej i w związku z tym zasługuje na szczególną uwagę. W ostatnich latach wiele badań potwierdza jej wpływ na nastrój i zachowanie, głównie poprzez regulację odpowiedzi stresowej i zmniejszanie objawów depresyjnych i lękowych.

Ma ona bezpośredni wpływ m.in. na modulację stężeń cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych, wpływa na metabolizm tryptofanu w szlaku kinureninowym, modulując tym samym zawartość serotoniny, wpływa na funkcjonowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, produkuje liczne neuromediatory oraz poprawia „szczelność” bariery jelitowej – największej, osiagającej 400–600 m² powierzchni, jaką nasz organizm kontaktuje się ze światem zewnętrznym².

Liczne badania wskazują, że wiele leków przeciwdepresyjnych wpływa na zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych, co mogłoby się przyczyniać do ich mechanizmu działania przeciwdepresyjnego. Ponadto duża grupa substancji o działaniu antyoksydacyjnym i przeciwzapalnym okazuje się wykazywać działanie przeciwdepresyjne lub poprawiać skuteczność farmakoterapii².



Autorzy monografii wspominają, iż w marcu 2016 r. Departament ds. Produktów Lekniczych Pochodzenia Naturalnego i Dostępnych bez Recepty z Kanady wydał rekomendacje dla preparatu zawierającego *Lactobacillus helveticus* R0052 oraz *Bifidobacterium longum* R0175, ustalając, że pomagają łagodzić ogólne objawy lęku i promuje równowagę emocjonalną, pomagają w łagodzeniu objawów żołądkowo-jelitowych wywołanych stresem, jak np. ból lub dyskomfort brzucha.



Trwają badania nad zmianą flory bakteryjnej w czasie leczenia przeciwdepresyjnego i udziale mikrobiomu w powstawaniu tzw. lekooporności na leki przeciwdepresyjne.

Zaburzenia lękowe i adaptacyjne stanowią istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny, niosą poważne implikacje zdrowotne, społeczne i finansowe. Z uwagi na inwalidyzujący wpływ tych schorzeń na życie i funkcjonowanie człowieka potrzebne i poszukiwane są nowe, skuteczne kierunki leczenia.

Na podstawie obserwacji klinicznych można zauważyć, iż sytuacje stresowe są obecnie nieodłącznym atrybutem życia człowieka, a pojęcie „stres” na stałe zagościło już w języku potocznym. Jak pokazuje monografia, środowisko naukowe, mimo powszechności zjawiska, nie wypracowało jak dotąd jednolitej definicji stresu. Nowoczesna psychiatria i psychologia skłania się jednak do relacyjnego ujmowania stresu jako zachwiania równowagi pomiędzy zasobami lub możliwościami jednostki a wymaganiami otoczenia³.

W stanach zaburzeń lękowych, depresyjnych czy zaburzeniach adaptacyjnych nic nie zastąpi psychoterapii lub podania leku przeciwdepresyjnego/przeciwłękowego, ale uwzględnienie możliwości podania probiotyku może stanowić podstawę dla udoskonalenia schematu terapeutycznego.

Jestem pewien, iż probiotyki są chętnie stosowane także w wielu gabinetach dietetycznych. Wśród psychiatrów podczas ostatniego 45 Zjazdu PTP w Katowicach sesje żywieniowe i sesje o psychobiotykach cieszyły się bardzo dużym zainteresowaniem. Psychobiotyki doczekają się także sesji plenarnej w Warszawie podczas 27 Europejskiego Zjazdu Psychiatrów (EPA) w kwietniu 2019 r. w Warszawie.

W ośrodkach w Białymstoku, Lublinie, Poznaniu, Szczecinie koleżanki i koledzy psychiatrzy zauważyli

korzyści płynące z wprowadzenia probiotykoterapii do planów żywienia swoich pacjentów, oczywiście przy współpracy z wykwalifikowanymi dietetykami. Taki „team” daje wiele szans pacjentom zwłaszcza w dwóch obszarach: terapii chorób zapalnych jelita oraz terapii osób z pogorszonym nastrojem.

Trwają badania nad zmianą flory bakteryjnej w czasie leczenia przeciwdepresyjnego i udziale mikrobiomu w powstawaniu tzw. lekooporności na leki przeciwdepresyjne⁴.

Probiotyki są uznanym narzędziem terapii żywieniowej a ich stosowanie jest bezpieczne. Oczywiście, u osób z chorobą przewlekłą postępującą z wyniszczeniem i dysfunkcją układu immunologicznego o włączeniu probiotyków do planu żywienia powinien zdecydować lekarz. Umiejętne ich stosowanie razem z formami psychoterapii lub lekami przeciwdepresyjnymi jest uznanym trybem postępowania.

Reasumując, monografia ma na celu podsumowanie aktualnej wiedzy na temat relacji pomiędzy mikrobiomem jelitowym i jego modyfikacjami (po podaniu probiotyku) a zapobieganiem rozwojowi zaburzeń. Opisujący probiotyk Sanprobi® Stress:

- pomagają łagodzić objawy żołądkowo-jelitowe wywołane przez stres,
- zmniejsza ogólne objawy lęku i pomaga utrzymać równowagę emocjonalną,
- uszczelnia barierę jelitową i chroni ją przed działaniem kortyzolu.

Już Hipokrates pisał, iż wszystkie choroby zaczynają się od jelita. To powiedzenie jest aktualne i w dzisiejszych czasach. Jestem przekonany, że w niedługiej przyszłości w terapii pacjenta będziemy uwzględniać:

- jego profil genetyczny,
- profil metaboliczny,
- prześlakliwość jelita,
- nadwrażliwości pokarmowe,
- ocenę mikrobioty.

Będzie to szansa na spersonalizowanie diety i spersonalizowane leczenie.

Bibliografia:

1. Rhee S.H., Poehlouakis C., Mayer E.A., *Principles and clinical implications of the brain gut enteric microbiota axis*, "Nature Rev. Gastroenterol Hepatol" 6, 2009, 306–314.
2. Rudzki L., Frank M., Szulc A., Gałęcka M., Szachta P., Barwinek D., *Od jelita do depresji – rola zaburzeń ciągłości bariery jelitowej i następstwa aktywacji układu immunologicznego w zapalnej hipotezie depresji*, „Neuropsychiatria i Neuropsychologia” 7, 2012, 2–9.
3. Grygorczuk A., *Pojęcie stresu w medycynie i psychologii*, „Psychiatria” 5, 2008, 111–115.
4. Liśkiewicz P., Pelka-Wysiecka J., Wroński M., Bąba-Kubiś A., Samochoń J., *Flora jelitowa a patomechanizm powstawania zaburzeń afektywnych i lękowych – aktualny stan wiedzy i dalsze perspektywy*, „Psychiatria” 15, 2, 2018, 26–32.
5. Rudzki L., Szulc A., *Wpływ jelitowej flory bakteryjnej na ośrodkowy układ nerwowy i jej potencjalne znaczenie w leczeniu zaburzeń psychicznych*, „Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii” 2, 2013, 69–77.

Nowość w Rodzinie produktów SANPROBI

Probiotyki
SANPROBI
Stress



Nowość



SANPROBI® Stress to nowoczesny probiotyk dobrany dla osób poszukujących równowagi. Zawiera unikalną kompozycję dwóch szczepów bakterii probiotycznych.

Szczepy bakterii probiotycznych:

Jedna kapsułka zawiera 3×10^9 CFU* żywych szczepów bakterii:

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

*CFU - jednostka tworząca kolonię



SANPROBI 10 lat jakości i zaufania*

Probiotyki
SANPROBI
4 Enteric

probiotyk wieloszczepowy zawiera unikalną kompozycję czterech szczepów bakterii probiotycznych w kapsułkach dojelitowych DRcaps™ – chroniących probiotyki przed działaniem kwasu solnego w żołądku i rozpuszczających się dopiero w jelitach.

Probiotyki
SANPROBI
Active & Sport

probiotyk wieloszczepowy dedykowany sportowcom oraz osobom aktywnym fizycznie, który zawiera unikalną kompozycję pięciu szczepów probiotycznych, starannie dobranych do potrzeb ludzi uprawiających sport.

Probiotyki
SANPROBI
Barrier

zawierają unikalną kompozycję ośmiu szczepów bakterii probiotycznych. Utrzymują ich zawartość w organizmie oraz wspierają mikroflorę.

Probiotyki
SANPROBI
IBS

uzupełnia codzienną dietę o szczep probiotyczny *Lactobacillus plantarum* 299v, który zachowuje i wspiera mikroflorę jelitową.

Probiotyki
SANPROBI
Super Formula

zawierają 7 bakterii probiotycznych i 2 prebiotyki. Utrzymują zawartość tych bakterii i prebiotyków w organizmie oraz wspierają mikroflorę jelitową.

Nowość



Suplementy diety

*Najczęściej rekomendowane przez Farmaceutów probiotyki dla dorosłych w 2018. "Świat Farmacji" Produkty Roku 2018.

facebook.com/sanprobi

www.sanprobi.pl