

Składniki diety i ksenobiotyki a skład mikrobioty jelitowej

Role of diet and xenobiotics in the composition of gut microbiota

MAŁGORZATA JEZIOREK, BOŻENA REGULSKA-IŁOW

Zakład Dietetyki, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Składniki diety mogą istotnie modyfikować skład mikrobioty. Odpowiedni sposób żywienia obniża ryzyko rozwoju chorób wywołanych dysbiozą jelitową. Błonnik pokarmowy, w tym prebiotyki oraz probiotyki i polifenole regulują liczebność i skład mikrobiomu. Najsilniejsze korzyści w zwiększaniu liczby bakterii kwasu mlekowego są związane ze spożyciem prebiotyków, które stanowią pożywkę dla tych bakterii. Dieta z przewagą produktów pochodzenia roślinnego promuje wzrost względnej liczebności komensalnych drobnoustrojów, a dieta obfitująca w produkty zwierzęce zmniejsza różnorodność w składzie mikrobiomu. W badaniach na zwierzętach wykazano, że wysoka podaż tłuszczów z dietą, głównie nasyconych kwasów tłuszczowych, negatywnie oddziałuje na skład i aktywność mikrobiomu. Jedynie podaż wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z dietą wywiera pozytywny wpływ na skład mikrobiomu, przyczyniając się do wzrostu liczebności *Lactobacillus*. Duże spożycie sacharozы koresponduje z niekorzystnymi zmianami w składzie mikrobioty. Wskazuje się na związek między spożyciem produktów bogatych w L-karnitynę a produkcją N-tlenku trimetyloaminy uznanej za niezależny czynnik rozwoju miażdżycy i innych chorób sercowo-naczyniowych. Drobnoustroje modyfikują aktywność i toksyczność ksenobiotyków w przewodzie pokarmowym człowieka. Potencjalnie rakotwórcze ksenobiotyki pochodzące z żywności mogą zostać przekształcone przez mikrobiotę w mniej szkodliwe związki. Nadmierne spożycie alkoholu związane jest ze zwiększoną przepuszczalnością jelit, wyższą liczebnością chorobotwórczych bakterii jelitowych i zmniejszoną liczebnością komensalnych bakterii w przewodzie pokarmowym.

Słowa kluczowe: dieta, mikrobiom, błonnik pokarmowy, ksenobiotyki

Dietary ingredients can significantly modify the composition of microbiota. A proper diet reduces the risk of diseases caused by intestinal dysbiosis. Dietary fibre, prebiotics, probiotics and polyphenols regulate the number and composition of the microbiome. The consumption of prebiotics, which are food for lactic acid bacteria, has the greatest impact on increasing the number of these bacteria. A plant-based diet increases the relative number of commensal microbes, while food rich in animal products reduces the diversity of the microbiome composition. Studies conducted on animals have shown that a high supply of dietary fats, mainly saturated fatty acids, has a negative effect on the composition and activity of the microbiome. It was only the supply of polyunsaturated fatty acids that has a positive impact on the composition of the microbiome, with an increase in the number of *Lactobacillus*. High sucrose intake corresponds with adverse changes in the composition of microbiota. This indicates the relationship between the consumption of L-carnitine-rich products and the production of trimethylamine N-oxide, which is recognized as an independent factor in the development of atherosclerosis and other cardiovascular diseases. Microorganisms modify the activity and toxicity of xenobiotics in the human digestive tract. Potentially carcinogenic xenobiotics from food can be transformed by the microbiota into less harmful compounds. Excessive alcohol consumption is associated with increased intestinal permeability, a higher number of pathogenic intestinal bacteria, and a reduced number of commensal bacteria.

Key words: diet, microbiome, dietary fibre, xenobiotics

© Hygeia Public Health 2019, 54(3): 131-143

www.h-ph.pl

Nadano: 09.05.2019

Zakwalifikowano do druku: 10.09.2019

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Małgorzata Jeziorek

Zakład Dietetyki, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet

Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ul. Parkowa 34, 51-616 Wrocław

tel. 713483531, e-mail: małgorzata.jeziorek@umed.wroc.pl

Wprowadzenie

Mikrobiota jelitowa człowieka składa się z niezliczonej liczby bakterii, wirusów i grzybów pozostających we współzależności z przewodem pokarmowym. Dominującymi drobnoustrojami w ludzkim mikrobiomie są bakterie typu *Firmicutes* oraz *Bacteroidetes*. Najliczniej zasiedlonym odcinkiem przewodu pokarmowego przez mikroorganizmy jest jelito grube. Drobnoustroje kolonizujące jelito grube pełnią wiele funkcji metabolicznych, m.in. odpowiadają za syntezę niektórych witamin i niezbędnych aminokwasów, jak również wytwarzanie metabolitów z niestrawionych

w jelicie cienkim składników pokarmowych. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (*short chain fatty acids* – SCFA) powstające w wyniku fermentacji polisacharydów przez bakterie jelitowe, są głównym źródłem energii dla komórek nabłonka jelit oraz wzmacniają błonę śluzową jelita. Nieprzyswajalne węglowodany, takie jak błonnik pokarmowy i skrobia oporna, nie ulegają rozkładowi enzymatycznemu w jelicie cienkim, lecz w niezmienionej postaci docierają do jelita grubego, gdzie są poddane fermentacji przez rezydujące tam mikroorganizmy. Produkcja SCFA w przewodzie pokarmowym głównie zależy od dostępnych substratów,

na co największy wpływ ma sposób żywienia [1]. Zaobserwowano, że spożycie 15 g błonnika dziennie, pochodzącego z grochu, przez osoby z nadwagą lub otyłością powoduje znaczny wzrost stężenia SCFA u tych osób [2].

Liczba drobnoustrojów w przewodzie pokarmowym człowieka przewyższa liczbę ludzkich komórek i wynosi 10^{14} komórek, z czego większość stanowią bakterie. Skład mikrobioty jelitowej jest wysoce podatny na zmiany pod wpływem różnych czynników [3]. Na skład mikrobiomu mają wpływ przede wszystkim czynniki środowiskowe, takie jak sposób żywienia, stosowanie leków, w tym antybiotyków, stosowanie probiotyków, czynniki demograficzne oraz genetyczne [4]. Antybiotyki o szerokim spektrum działania mogą znacząco modulować skład mikrobiomu poprzez zmniejszanie jego różnorodności gatunkowej i opóźnianie kolonizacji bakteryjnej przez długi okres po ich zastosowaniu. Stosowanie antybiotykoterapii przyczynia się do krótkotrwałych i długotrwałych zmian w mikrobiomie [5]. Zauważono, że pod wpływem zmian w składzie mikrobiomu wywołanych antybiotykoterapią zwiększa się podatność na kolonizację przewodu pokarmowego przez patogeny. Częsta antybiotykoterapia przyczynia się do zaburzenia funkcji immunologicznych. W jednym z badań oceniono wpływ zastosowania wybranych antybiotyków na skład mikrobiomu zwierząt doświadczalnych w zależności od płci. W tym celu zastosowano Wankomycynę i Cyprofloksacynę w połączeniu z Metronidazolem. Wpływ antybiotykoterapii na zmiany różnorodności mikrobiomu oceniono po 14 dniach od wdrożenia leczenia. Zastosowanie obu leków znacząco zmniejszyło różnorodność w składzie mikrobiomu u samic myszy, ale istotny spadek liczby drobnoustrojów u samców myszy wykryto dopiero po zastosowaniu Wankomycyny. Zaobserwowano, że poziomy SCFA w treści okrężnicy były znacznie obniżone u badanych zwierząt po zastosowaniu leczenia, co wskazywało na zmniejszenie liczebności bakteryjnej w jelicie. W badaniu tym wykazano istotny wpływ antybiotykoterapii na skład bakteryjny jelit, ale także istotny fakt, że zmiany w mikrobiomie wynikające z zastosowania antybiotyków są zależne od płci [6]. Stosowanie dużej liczby antybiotyków doprowadziło do wykształcenia lekoopornych szczepów bakteryjnych. Wykształcenie elementów oporności w populacjach bakteryjnych na wcześniej wrażliwe antybiotyki stało się problemem klinicznym na całym świecie. Mimo, iż podejmowane są próby wyprodukowania nowej generacji antybiotyków, to bakterie bardzo szybko uzyskują odporność na nowo opracowane leki i dominują jako szczepy odporne na wiele stosowanych leków [7].

Poza antybiotykami, szkodliwy wpływ na skład mikrobioty i przepuszczalność jelit wykazują leki

chemioterapeutyczne, przyczyniając się do dysbiozy i wywołania stanu zapalnego [8]. Cong i wsp. [9] po raz pierwszy użyli mikrobiologicznych filogenetycznych molekularnych sieci ekologicznych (pMEN) do badania wpływu chemioterapii na mikrobiotę jelitową pacjentów z nowotworem jelita grubego. Autorzy badania wykazali, że struktura i właściwości sieci wykorzystanej do badania zostały znacząco zmienione przez chemioterapię. Skonstruowane w tym badaniu pMEN przewidywały potencjalny wpływ chemioterapii na mikrobiom jelitowy. Zaobserwowane zmiany mogą mieć wpływ na efekty leczenia tego rodzaju nowotworu.

Mikrobiota odgrywa znaczącą rolę w patogenezie wielu chorób i zaburzeń, w tym nieswoistych zapaleń jelit, nowotworu jelita grubego, otyłości i cukrzycy [10, 11]. Wykazano związek dysbiozy jelitowej z występowaniem przewlekłych chorób zapalnych [3].

Dowiedziano, że skład mikrobioty jelitowej pacjentów z chorobami jelit różni się od mikrobioty osób zdrowych [12]. W badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów z rozpoznanym zespołem jelita nadwrażliwego zaobserwowano znaczne zmniejszenie liczby bifidobakterii w kale w porównaniu z osobami zdrowymi. W grupie interwencyjnej zalecono ograniczenie spożycia fermentujących węglowodanów (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols* – FODMAP), takich jak oligosacharydy (np. frukto- i galaktooligosacharydy), disacharydy (np. laktoza), monosacharydy (np. fruktoza) i poliole (np. sorbitol). Z diety wyeliminowano m.in. produkty zbożowe, cebulę, gruszki, gumy bezcukrowe, mleko ssaków i miód. Podczas trwania badania zabroniono przyjmowania probiotyków i prebiotyków [13]. Obniżenie zawartości bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* było spowodowane ograniczoną dostępnością frukto- i galaktooligosacharydów dla bakterii fermentujących w przewodzie pokarmowym. Do podobnych wniosków doszli Machiels i wsp. [14] wykazując, że stężenie SCFA było istotnie niższe u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego niż u osób zdrowych, co wiązało się z niższą liczebnością bakterii komensalnych w przewodzie pokarmowym.

Składniki diety mogą istotnie modyfikować skład mikrobioty jelitowej [11, 15, 16]. Stosowanie diety niskowęglowodanowej powoduje zmniejszenie różnorodności w składzie mikrobioty, co przyczynia się do wystąpienia dysbiozy jelitowej. Stosowanie diety o wysokiej zawartości tłuszczów, ale małej zawartości błonnika pokarmowego znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia dysbiozy [17]. Wskazuje się, że dieta o dużej zawartości sacharozy i jednocześnie wysokotłuszczowa istotnie zaburza skład mikrobiomu [18]. Odpowiedni sposób żywienia obniża ryzyko rozwoju chorób wywołanych przez dysbiozę jelitową. Badania wskazują, że błonnik pokarmowy, w tym prebiotyki oraz polifenole

wywierają korzystny wpływ na mikrobiotę jelitową. Błonnik pokarmowy, w szczególności oligosacharydy stymulują wzrost liczebności komensalnych bakterii jelitowych, takich jak bifidobakterie i innych bakterii kwasu mlekowego [11]. Największy wpływ na skład mikrobioty jelitowej wykazują prebiotyki i probiotyki, zawierające żywe kultury bakterii. Obecność tych substancji w przewodzie pokarmowym selektywnie stymuluje wzrost i aktywność niektórych gatunków drobnoustrojów [16].

Mikrobiota jelitowa moduluje procesy metaboliczne w organizmie człowieka, w tym metabolizm ksenobiotyków. Ksenobiotyki, to substancje, które nie są wytwarzane w organizmie człowieka, ale mogą występować w jego środowisku i wywierać liczne efekty toksyczne w organizmie [19]. Do ksenobiotyków należą m.in. związki powstające podczas obróbki żywności, leki oraz alkohol [4, 20]. Wpływ mikrobioty jelitowej na metabolizm, biodostępność, bioaktywność i toksyczność ksenobiotyków nie został w pełni poznany [4].

Celem pracy było scharakteryzowanie wpływu składników diety, takich jak błonnik pokarmowy, prebiotyki i probiotyki, tłuszcz, węglowodany przyswajalne, L-karnityna oraz ksenobiotyków, w tym alkoholu, na skład mikrobioty jelitowej.

Błonnik pokarmowy i prebiotyki

Skuteczność błonnika pokarmowego, w tym prebiotyków w modulowaniu składu mikrobioty jelitowej została udokumentowana wieloma badaniami [17, 21-24]. Błonnik pokarmowy, to nieprzyswajalne węglowodany, odporne na działanie enzymów trawiennych, które częściowo ulegają procesom fermentacyjnym w jelicie grubym [25]. Główne efekty fizjologiczne działania błonnika pokarmowego, to przyspieszanie perystaltyki jelit, zapobieganie zaparciom, usuwanie toksyn i produktów przemiany materii z organizmu oraz wydłużanie uczucia sytości [26]. Według wytycznych FAO/WHO dotyczących spożycia błonnika, zalecana podaż tego składnika z dietą dla zdrowej osoby dorosłej wynosi co najmniej 25 g na dobę [27]. Najwięcej błonnika znajduje się w okrywie owocowo-nasiennej oraz w zarodku rośliny [28]. Produktami bogatymi w błonnik pokarmowy są suche nasiona roślin strączkowych, pełnoziarniste produkty zbożowe, takie jak płatki zbożowe z otrębami, ryż brązowy, makarony pełnoziarniste, większość warzyw i owoców oraz orzechy [29]. Do szczególnie dobrych źródeł błonnika pokarmowego należą: ziarno amarantusa, otręby owsiane, musli wielozbożowe oraz produkty jęczmienne [30, 31]. Najwyższą zawartością włókna pokarmowego charakteryzują się otręby pszenne [28].

Błonnik składa się z frakcji rozpuszczalnej i nierozpuszczalnej [32]. Frakcje błonnika wykazują odmienne funkcje w organizmie. W każdym produkcie roślinnym występują obie frakcje, ale ich zawartość jest zróżnicowana w zależności od produktu [33]. Frakcja rozpuszczalna składa się z pektyn, inuliny, gum, śluzów, β -glukanów, niektórych hemiceluloz. Podstawową funkcją frakcji rozpuszczalnej błonnika jest zdolność do tworzenia żeli. Ponadto frakcja ta przyczynia się do opóźnienia opróżniania żołądka, wydłużenia czasu pasażu treści pokarmowej, opóźnienia wchłaniania składników odżywczych oraz wydłużenia uczucia sytości [25, 32, 34]. Frakcja rozpuszczalna (inulina i pektyny) ulega fermentacji w jelicie grubym, czego konsekwencją jest produkcja krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych SCFA: propionowego, masłowego, octowego [25, 32]. W bardziej dystalnych częściach okrężnicy dostępność włókna pokarmowego jest ograniczona, dlatego fermentacji bakteryjnej ulegają przede wszystkim peptydy i białka [35]. Frakcja rozpuszczalna błonnika przyczynia się także do rozluźnienia mas kałowych, w związku z czym może być wykorzystywana do leczenia zaparcia. Istotne funkcje frakcji rozpuszczalnej, to również zmniejszenie absorpcji glukozy, triacylogliceroli i cholesterolu we krwi oraz wiązanie soli kwasów żółciowych [28]. Frakcja rozpuszczalna zmniejsza ryzyko hipercholesterolemii i zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę [25]. Źródłem pokarmowym frakcji rozpuszczalnej błonnika są warzywa (pietruszka, marchew, bakłażan), owoce (jabłka, truskawki, cytrusy), nasiona roślin strączkowych (fasola), owies (płatki owsiane i otręby) oraz produkty jęczmienne [29, 32, 33].

Frakcja nierozpuszczalna błonnika, to ligniny, celuloza, niektóre hemicelulozy i skrobia oporna. Frakcja ta odpowiada za nasilenie perystaltyki jelit, przyspiesza pasaż jelitowy oraz zwiększa objętość treści pokarmowej w jelicie. Obecność frakcji nierozpuszczalnej błonnika przyczynia się do zwiększenia liczby wypróżnień i zapobiega zaparciom. Frakcja nierozpuszczalna obniża ryzyko wystąpienia żylaków odbytu, nowotworów jelita grubego oraz uchyłkowatości jelit [26, 28, 33]. Głównym źródłem frakcji nierozpuszczalnej błonnika w diecie są pełnoziarniste produkty zbożowe, takie jak otręby, płatki pszenne, orkiszowe, żytnie, jęczmienne, kasza jęczmienna, płatki owsiane, płatki kukurydziane, nasiona i orzechy, warzywa i owoce ze skórką (czarna porzeczka, groszek zielony), groch oraz suszone jabłka [26, 31, 33, 36].

Aoe S. i wsp. [17] zbadali, które produkty będące źródłem włókna pokarmowego oddziałują korzystniej na skład mikrobioty jelitowej u zdrowych osób dorosłych. Ocenie poddano otręby pszenne składające się głównie z nierozpuszczalnej frakcji błonnika oraz jęczmień w formie suplementu, bogaty we fruktany,

skrobię oporną i β -glukany. W badaniu wzięły udział osoby zyczajowo spożywające mniej niż 12 g błonnika pokarmowego dziennie. Badanym zalecono spożywanie zbożowych batoników o masie 40,7 g dwa razy dziennie przez 4 tygodnie jako dodatek do ich normalnej diety. Bazę do przygotowania batoników stanowiły: margaryna, brązowy cukier, ekstrakt z jaj i wanilii. Batoniki zawierały dodatek tylko otrębów pszennych, tylko jęczmienia lub otrębów i jęczmienia jednocześnie. Znaczącą zmianę w liczebności bakterii z rodzaju *Bacteroides* zaobserwowano w 4 tygodniu stosowania interwencji żywieniowej. Spożywanie 12 g jęczmienia dziennie spowodowało znaczny wzrost stężenia SCFA w kale badanych w porównaniu do parametrów wyjściowych. Liczba bakterii produkujących maślan i jego stężenie w kale były istotnie wyższe w grupach stosujących otręby w porównaniu do grupy kontrolnej. Podaż frakcji nierozpuszczalnej błonnika z dietą wynosiła 4,8 g/dzień, a ogólna podaż błonnika pokarmowego była równa 5,1 g/dzień. Zarówno stosowanie otrębów, jak i jęczmienia, przyczyniło się do korzystnych zmian w składzie mikrobioty jelitowej.

W badaniu przeprowadzonym przez Kaczmarek i wsp. [22] wykazano wpływ spożycia brokułów na mikrobiotę jelitową u zdrowych osób dorosłych. Brokuły są dobrym źródłem błonnika pokarmowego oraz glukozynolanów. Glukozynolany, to związki fitochemiczne, składające się z cząsteczek glukozy i siarkoorganicznego łańcucha bocznego. Bakterie jelitowe wykazują zdolność przekształcania nieaktywnych glukozynolanów do bioaktywnych izotiocyjanianów (ITC). Brokuły wykorzystane do tego badania zawierały średnio 5 g błonnika w 200 g brokułów, z czego 3,5 g stanowiła frakcja nierozpuszczalna. Wykazano, że spożycie 200 g porcji gotowanych brokułów dziennie wpływało pozytywnie na skład mikrobioty jelitowej, co powiązano ze zwiększoną podażą włókna pokarmowego. U osób spożywających brokuły zaobserwowano także wzrost stężenia metabolitów glukozynolanów. Badacze wnioskowali, że zmiany w składzie mikrobiomu mogły być związane ze zwiększeniem biodostępności metabolitów glukozynolanów.

W amerykańskim badaniu dowiedziono, że większy wpływ na zmianę w składzie mikrobioty jelitowej miała dieta składająca się z produktów zwierzęcych niż roślinnych. Autorzy badania zastosowali dwa rodzaje diet wśród zdrowych osób dorosłych, z czego jedna składała się głównie z produktów roślinnych, takich jak nasiona roślin strączkowych, owoce i warzywa oraz produkty zbożowe, a druga z produktów zwierzęcych: mięsa, jaj i serów. Uczestnicy badania zostali poinstruowani, aby spożywać tylko pokarmy dostarczone przez badaczy. Każdy rodzaj diety zastosowano przez 6 kolejnych dni u wszystkich badanych. Dieta składająca się z produktów zwierzęcych dostarczała 69,5%

energii z tłuszczów i 30,1% energii z białka. Dieta z przeważającą zawartością produktów pochodzenia roślinnego zawierała 43,5 g błonnika, podczas gdy podaż tłuszczów i białka z dietą wynosiła odpowiednio 22,1% i 10,0% wartości energetycznej diety. Zmiany w składzie mikrobiomu zaobserwowano w pierwszym dniu po przemieszczeniu się pokarmu do dystalnej części przewodu pokarmowego. W próbkach kału uczestników badania stosujących dietę z przewagą produktów pochodzenia zwierzęcego wykazano dużą liczebność bakterii stosowanych jako kultury starterowe do żywności fermentowanej, takich jak *Lactobacillus lactis*. Mikrobiom uczestników badania powrócił do pierwotnej struktury dwa dni po zakończeniu stosowania diety zawierającej produkty pochodzenia zwierzęcego. Zaobserwowano dodatnią korelację między spożyciem błonnika pokarmowego a zawartością bakterii komensalnych w przewodzie pokarmowym, jak również stężeniem SCFA. Stosowanie diety o dużej zawartości produktów zwierzęcych skutkowało obniżeniem zawartości produktów fermentacji węglowodanów i wyższym stężeniem produktów fermentacji aminokwasów w badanych próbkach kału. Ponadto zaobserwowano, że stosowanie diety składającej się z produktów pochodzenia zwierzęcego przyczyniło się do kolonizacji przewodu pokarmowego przez grzyby [23].

Zhong H i wsp. [24] przeprowadzili badanie wśród duńskich dzieci i zaobserwowali, że karmienie piersią i sposób żywienia w okresie przedszkolnym korelowały ze składem mikrobioty jelitowej u tych dzieci w wieku 6-9 lat. Dane dotyczące sposobu żywienia i aktywności fizycznej badanych dzieci zostały zebrane przez rodziców od okresu ciąży do momentu ukończenia 5 r.ż. dzieci. Wyniki badania potwierdziły korzystny wpływ diety składającej się głównie z produktów roślinnych na skład mikrobioty jelitowej dzieci w wieku szkolnym.

Stosowanie diety śródziemnomorskiej przez zdrowych dorosłych Włochów przyczyniło się do korzystnych zmian w składzie mikrobioty jelitowej. W badaniu wzięło udział 51 wegetarian, 51 wegan i 51 osób niestosujących żadnej eliminacyjnej diety. Na podstawie informacji uzyskanych od uczestników badania ustalono, że 88% z nich stosowało wszystkie lub prawie wszystkie zasady diety śródziemnomorskiej. Zaobserwowano, że osoby spożywające więcej owoców, warzyw, nasion roślin strączkowych i dostarczający więcej błonnika ogółem z dietą charakteryzowali się zwiększoną zawartością krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kale (octowego, propanowego i butanowego) niż osoby deklarujące częstsze spożycie produktów pochodzenia zwierzęcego. Stężenie tych kwasów było wprost proporcjonalne do stopnia realizacji zaleceń żywieniowych diety śródziemnomorskiej

oraz do spożycia produktów pochodzenia roślinnego. Z kolei wyższe stężenie walerianianu i kapronianu było związane ze spożywaniem pokarmów pochodzenia zwierzęcego bogatych w białko i tłuszcz [21].

Prebiotyki, to nietrawione składniki żywności, będące składową błonnika pokarmowego, które korzystnie wpływają na zdrowie człowieka poprzez selektywne stymulowanie wzrostu lub aktywności bakterii bytujących w okrężnicy [37]. Podaż prebiotyków z dietą jest jednym ze sposobów modulowania składu mikrobioty jelitowej [38]. Prebiotyki ulegają fermentacji przez mikrobiotę jelitową i stanowią źródło energii dla drobnoustrojów kolonizujących jelito grube. Występują one naturalnie w wielu produktach spożywczych, ale mogą być także izolowane z roślin, syntetyzowane z laktozy lub sacharozy metodami enzymatycznymi [37]. Do najbardziej znanych prebiotyków należą fruktany, takie jak inulina, fruktooligosacharydy (FOS), galaktooligosacharydy (GOS) i laktuloza. Inulina powszechnie występuje w wielu produktach pochodzenia roślinnego, w tym w cykori, cebuli, porze, czosnku, karczochach, pomidorach i bananach. Źródłem pokarmowym FOS są: surowa cebula, banany, karczochy, cykoria, czosnek oraz pszenica, natomiast GOS i laktuloza występują w mleku i produktach mlecznych. Oprócz fruktanów funkcje prebiotyczne wykazuje skrobia oporna. Jest to składowa błonnika pokarmowego obejmująca wszystkie produkty degradacji skrobi, które nie są wchłaniane i trawione w jelicie cienkim [30]. Występuje ona w produktach zbożowych (pieczywie, płatkach zbożowych), nasionach roślin strączkowych, niektórych orzechach i nasionach, niedojrzałych bananach. Efekt bifidogenny prebiotyków zależy od jego rodzaju i zawartości oraz od liczebności bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* w jelicie [37].

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano, że dodatek skrobi odpornej do diety spowodował istotne zwiększenie liczebności *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* w kale zwierząt, co było wprost proporcjonalne do podaży skrobi odpornej z dietą [39].

Inulina i fruktooligosacharydy, to prebiotyki o szczególnie udokumentowanym prozdrowotnym działaniu. Inulina istotnie przyczynia się do zwiększenia liczebności bakterii kwasu mlekowego w przewodzie pokarmowym. W badaniu przeprowadzonym przez Ramirez-Farias i wsp. [38] zbadano zmiany w składzie mikrobioty jelitowej w odpowiedzi na stosowanie 10 g/dzień suplementów inuliny. Stwierdzono wyższą względną liczebność bakterii kwasu mlekowego u badanych przyjmujących inulinę w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną w poziomach SCFA u tych osób.

Zastosowanie diety z dodatkiem niemodyfikowanej skrobi ekstrahowanej z bulw ziemniaka oraz diety z dodatkiem inuliny wśród studentów zwiększyło 6,5-krotnie liczebność *Bifidobacterium faecale*, *Bifidobacterium adolescentis* i *Bifidobacterium stercoris* w badanych próbkach, co spowodowało znaczne podwyższenie całkowitego stężenia SCFA [40].

Polifenole

Szczególne znaczenie w stymulowaniu wzrostu komensalnych drobnoustrojów wykazują produkty będące zarówno źródłem błonnika pokarmowego, jak i polifenoli [11, 41, 42]. Polifenole są słabo wchłaniane w jelicie cienkim, dzięki czemu docierają do okrężnicy, gdzie są katabolizowane do kwasów fenolowych przez mikrobiotę jelitową. Szczególnie dobrym źródłem pokarmowym polifenoli są produkty roślinne, takie jak kakao, owoc granatu, owoce jagodowe, cytrusy, morele, jabłka, pełnoziarniste płatki zbożowe, karczochy, daktyl, pomidory, cebula, jarmuż, herbata, kawa [11, 42]. Błonnik pokarmowy może znacząco wpływać na metabolizm polifenoli w okrężnicy. Wykazano, że raftilina (oligosacharyd) oraz pektyna hamowały rozkład rutyny do kwasów fenolowych przez bakterie jelitowe, podczas gdy rutyna i kwercetyna nie wpływały na produkcję SCFA z fermentacji tych włókien w badaniach przeprowadzonych na hodowlach komórkowych *in vitro* [42].

W innym badaniu przeprowadzonym na hodowlach komórkowych *in vitro* zaobserwowano, że β -glukany i czarna herbata synergicznie wpływały na całkowitą produkcję kwasów fenolowych i SCFA przez mikrobiotę jelitową [41].

Eid i wsp. [11] zbadali wpływ spożycia daktyli charakteryzujących się wysoką zawartością frakcji nierozpuszczalnej błonnika oraz polifenoli na zmiany w składzie mikrobioty jelitowej zdrowych osób dorosłych. Badanie polegało na przeprowadzeniu eksperymentu na hodowlach komórkowych *in vitro* z wykorzystaniem próbek kału pobranych od ludzi. W tym celu zastosowano świeże daktyl oraz przygotowany ekstrakt z daktyli z dodatkiem wyciągu z polifenoli. Już po 5 i 10 godzinach od spożycia samych daktyli znacząco zwiększyła się liczba bifidobakterii w badanych próbkach. Spożycie ekstraktu z daktyli z dodatkiem wyciągu z polifenoli skutkowało znacznym wzrostem bifidobakterii po 5 godzinie, ale po 48 godzinie od ich spożycia obniżyła się całkowita liczba bakteroidów w badanych próbkach kału. Zmniejszenie liczebności bakterii mogło wynikać z zastosowania czystych ekstraktów polifenolowych, w których polifenole wykazują zdolność wiązania się z błonami komórek bakteryjnych, hamując w ten sposób ich wzrost. Wyniki badania wskazywały, że spożycie daktyli znacząco stymulowało wzrost bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*

w próbkach kału pobranych od badanych. Mimo, że spożycie daktyli wywołało efekt bifidogenny, to był on znacznie mniejszy niż pod wpływem podaży fruktooligosacharydów z dietą.

Węglowodany przyswajalne

Węglowodany przyswajalne wykazują odmienne działanie w stosunku do mikrobioty jelitowej niż polisacharydy nieprzyswajalne. Dostarczanie dużych ilości glukozy, fruktozy i sacharozy z dietą przyczynia się do zwiększenia względnej liczebności bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i zmniejszenia liczby bakterii z rodzaju *Bacteroides* [1]. Sen i wsp. [43] porównali skład mikrobioty jelitowej zwierząt doświadczalnych w zależności od podaży węglowodanów i tłuszczów z dietą. Zwierzęta zostały podzielone na 3 grupy i przez 4 tygodnie podawano im karmę o odmiennej zawartości tłuszczów i sacharozy. W grupach interwencyjnych zastosowano karmę o wysokiej zawartości tłuszczów i sacharozy oraz karmę o wysokiej zawartości sacharozy, ale niskiej zawartości tłuszczów. Natomiast w grupie kontrolnej karma charakteryzowała się niską zawartością tłuszczów i sacharozy. Zaobserwowano, że zastosowanie diety wysokowęglowodanowej u zwierząt doświadczalnych, niezależnie od zawartości tłuszczów wywołało gwałtowną zmianę w składzie mikrobioty jelitowej. Stosowanie diety o wysokiej zawartości węglowodanów skutkowało znacznym zmniejszeniem różnorodności drobnoustrojów w ciągu jednego tygodnia od wprowadzenia diety. Obniżenie zróżnicowania w składzie mikrobioty obserwowano w obu grupach interwencyjnych przez cały okres trwania badania. Najbardziej istotne zmiany zaobserwowano w zmianie względnej liczebności bakterii z rodzaju *Lactobacillus*. Wyraźniejsze zmiany w składzie mikrobioty zaobserwowano w grupie, w której zastosowano dietę o wysokiej zawartości zarówno sacharozy i tłuszczu. Ponadto wykazano, że dieta bogata w węglowodany indukowała stan zapalny jelit, zwiększała przepuszczalność jelit i zaburzała funkcjonowanie osi mózgowo-jelitowej w porównaniu z grupą kontrolną.

Sztuczne środki słodzące stanowią częstą alternatywę dla naturalnego cukru. Zaobserwowano, że spożycie sztucznych środków słodzących, takich jak sacharyna, aspartam i sukraloza, może indukować nietolerancję glukozy w większym stopniu niż spożywanie sacharozy i glukozy. Uważa się, że sztuczne słodziki pośredniczą w tym procesie oddziałując na mikrobiotę jelitową. W badaniu na zwierzętach zaobserwowano dysbiozę jelitową u myszy karmionych sacharyną, związaną ze zwiększoną względną liczebnością bakterii z rodzaju *Bacteroides* i zmniejszoną liczbą *Lactobacillus reuteri*. Spożycie sztucznych słodzików, jako zamienników cukru, również jest związane z niekorzystnymi zmianami w składzie mikrobioty [1].

Probiotyki

Probiotyki, to żywe, bezpieczne dla ludzi mikroorganizmy, które pozytywnie oddziałują na zdrowie człowieka [44]. Najpopularniejsze szczepy probiotyczne, to *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* [44, 45]. Probiotyki wpływają na proliferację i różnicowanie komórek nabłonka jelitowego, wzmocnienie bariery jelitowej, wykazują działanie immunomodulujące, a także oddziałują na skład mikrobioty jelitowej. Bakterie probiotyczne produkują związki przeciwdrobnoustrojowe, które hamują wzrost patogennych drobnoustrojów, konkurując z nimi o receptory i miejsce kolonizacji w jelicie [45]. Produkty probiotyczne są zaliczane do żywności funkcjonalnej ze względu na korzystane oddziaływanie na skład mikrobiomu, potencjalne działanie antykancerogenne i hipocholesterolemiczne, ułatwianie wchłaniania laktozy w przewodzie pokarmowym oraz zmniejszanie objawów alergii [46]. Probiotyki pomagają również przywrócić skład mikrobiomu gospodarza podczas antybiotykoterapii [47].

Źródłem pokarmowym probiotyków są fermentowane produkty mleczne, takie jak jogurt, kefir, mleko acidofilne oraz sery [48]. Korzystny efekt wynikający z zastosowania probiotyków jest zależny od jego dawki. Zalecana dawka dobową, która jest uznana za najbardziej skuteczną w zasiedlaniu przewodu pokarmowego człowieka przez komensalne bakterie wynosi 10^6 - 10^9 szczepów bakteryjnych zdolnych do przeżycia w organizmie człowieka. Spożycie różnych produktów mlecznych zawierających 10^7 - 10^9 jednostek tworzących kolonie wywołuje zwiększenie liczebności bakterii kwasu mlekowego i bifidobakterii w kale, czemu towarzyszy spadek liczby bakterii z grupy coli i łagodzenie objawów niektórych chorób u ludzi. W celu pokrycia sugerowanej dziennej podaży probiotyków w ilości powyżej 10^8 /g, należy spożywać regularnie produkty probiotyczne w ilości 300-400 g/tydzień. Na żywotność bakterii kwasu mlekowego wpływa pH żołądka, enzymy trawienne, sole żółciowe, w związku z czym tylko 20-40% kultur probiotycznych zawartych w produktach mlecznych przeżywa w żołądku i jest w stanie dotrzeć do dalszych odcinków przewodu pokarmowego. Konieczne jest zatem utrzymanie żywotności organizmów probiotycznych, zarówno podczas przetwarzania, przechowywania, jak i przeżywalności w przewodzie pokarmowym, w celu uzyskania efektów profilaktycznych [46]. Najczęściej wykorzystywanymi szczepami do produkcji żywności probiotycznej są: *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Saccharomyces cerevisiae* [48]. Jednym ze szczepów o najlepiej udokumentowanym działaniu probiotycznym jest *Lactobacillus casei* DN 114001 [47].

Źródłem probiotyków w żywności oprócz fermentowanych produktów mlecznych są także produkty

kwaszone [49]. Kwaszone warzywa są szczególnie dobrym źródłem bakterii kwasu mlekowego, dlatego dieta obfitująca w fermentowane warzywa kapustne może promować wzrost *Lactobacillus* w okrężnicy. Kellingray i wsp. [50] przeprowadzili badanie, w którym oceniali wpływ spożycia świeżych warzyw kapustnych, bogatych w związki siarkowe, na obecność bakterii kwasu mlekowego u zdrowych osób dorosłych. Zastosowano dwa rodzaje diet, z czego jedna charakteryzowała się niską, a druga wysoką zawartością warzyw kapustnych. Dieta o niskiej zawartości warzyw kapustnych składała się z jednej 84 g porcji mrożonych brokułów lub jednej 84 g porcji mrożonego kalafiora. Uczestnikom polecono spożywać porcję jednego warzywa w ciągu pierwszego tygodnia i porcję drugiego warzywa w następnym tygodniu. Dieta o wysokiej zawartości warzyw kapustnych składała się z sześciu porcji po 84 g mrożonych brokułów każda, sześciu porcji po 84 g mrożonego kalafiora każda oraz sześciu 300 g porcji zup z brokułów i słodkich ziemniaków zawierających 84 g brokułów na jedną porcję. Trzy porcje brokułów, trzy porcje kalafiora i trzy porcje zupy spożywano w ciągu jednego tygodnia. Badani zastosowali każdą z diet przez okres 14 dni. Stwierdzono, że spożycie warzyw kapustnych z dietą nie miało wpływu na wzrost bakterii kwasu mlekowego w przewodzie pokarmowym, natomiast pod wpływem stosowania diety o wysokiej zawartości warzyw kapustnych doszło do zwiększenia liczby bakterii siarkowych.

W badaniu Kushida i wsp. [51] wdrożenie tradycyjnej diety japońskiej z 1975 r. spowodowało zwiększenie liczby bakterii komensalnych w przewodzie pokarmowym zdrowych dorosłych osób. Sposób żywienia Japończyków w 1975 r. charakteryzował się urozmaiceniem oraz dużym spożyciem produktów fermentowanych w porównaniu do ich współczesnej diety. Ponadto dieta ta odznaczała się wysoką zawartością błonnika pokarmowego. Głównym źródłem błonnika w tradycyjnej diecie Japończyków były nasiona soi, ziemniaki, warzywa, grzyby i wodorosty. Wysokie spożycie fermentowanych produktów sojowych, takich jak miso, sos sojowy i natto, przyczyniło się do zwiększenia zawartości bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* w jelicie, jednocześnie zmniejszając liczbę bakterii patogennych z rodzaju *Clostridium*. W japońskiej diecie z 1975 r. stosowano techniki kulinarne, takie jak gotowanie tradycyjne i gotowanie na parze. Smażenie na oleju było rzadko wykorzystywaną metodą obróbki termicznej żywności. Mieszkańcy Japonii spożywali bardzo dużo produktów w formie surowej. Struktura energetyczna diety Japończyków z 1975 r. różniła się od struktury energetycznej ich współczesnej diety pod względem zawartości tłuszczów i węglowodanów. Współczesna dieta Japończyków charakteryzuje się wyższym udziałem

tłuszczów i niższym udziałem węglowodanów niż tradycyjna dieta z lat 70. XX w. Wyniki te sugerują, że zmiany w składzie mikrobiomu Japończyków wynikały z prozdrowotnych właściwości japońskiej diety sprzed 40 lat, w tym w dużej mierze ze spożycia fermentowanych produktów spożywczych.

Tłuszcze

W badaniach z udziałem zwierząt doświadczalnych wykazano, że dieta wysokotłuszczowa indukuje zwiększenie względnej liczebności bakterii *Firmicutes* oraz zmniejsza względną liczebność *Bacteroidetes* w przewodzie pokarmowym. Wyniki badania Evans i wsp. [52] wskazują, że zastosowanie diety z zawartością tłuszczów na poziomie 60% wartości energetycznej diety sprzyja niekorzystnym zmianom w składzie mikrobioty jelitowej w porównaniu do zwierząt karmionych dietą dostarczającą 10% energii z tłuszczów. Autorzy badania wskazują, że skład mikrobiomu jest zależny od udziału poszczególnych kwasów tłuszczowych w diecie. W badaniu tym źródłem tłuszczu był smalec o zawartości 32,0% kwasów tłuszczowych nasyconych, 35,9% kwasów tłuszczowych jednonienasyconych i 32,0% kwasów tłuszczowych wielonienasyconych wartości energetycznej diety. Ponadto zwierzęta, u których zastosowano dietę niskotłuszczową przebiegały na kole zawieszonym w klatce średnio 82 km/tydzień, a w przypadku diety wysokotłuszczowej 89 km/tydzień. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy aktywnością fizyczną a zmianami w składzie mikrobioty badanych zwierząt. Zaobserwowano, że aktywność fizyczna wpływała korzystnie na skład mikrobioty jelitowej, niezależnie od zawartości tłuszczów w zastosowanej diecie.

W badaniu przeprowadzonym przez Lecomte i wsp. [16] potwierdzono te wyniki i wykazano, że u zwierząt doświadczalnych karmionych dietą z wysoką zawartością tłuszczów ogółem, istotnie obniżyła się liczba bakterii *Lactobacillus*, a zwiększyła się liczba bakterii patogennych. W pierwszej grupie interwencyjnej dieta składała się z granulatu składającego się z 43% energii z tłuszczów. W drugiej grupie zastosowano sproszkowaną karmę z dodatkiem słodzonego skondensowanego mleka i tłuszczu zwierzęcego wyekstrahowanego ze smalcu o ogólnej zawartości tłuszczów wynoszącej 51% wartości energetycznej diety. W grupie kontrolnej zawartość tłuszczów w diecie stanowiła 12% struktury energetycznej diety. Interwencje żywieniowe zastosowano przez 16 tygodni. Względna liczebność bakterii *Lactobacillus* była wyższa u zwierząt z niską zawartością masy tkanki tłuszczowej i niską masą ciała. Badacze wnioskowali, że obecność *Lactobacillus* w przewodzie pokarmowym była skorelowana z obniżeniem lub przyrostem masy ciała badanych zwierząt.

Zastosowanie 10-tygodniowej diety wysokotłuszczowej i wysokowęglowodanowej u zwierząt doświadczalnych spowodowało ilościowe zmiany w składzie mikrobioty. Przez pierwsze 12 tygodni interwencji zwierzęta otrzymywały karmę zawierającą tylko 6,2% energii z tłuszczów, następnie zastosowano dietę wysokotłuszczową, w której 35% wartości energetycznej diety stanowił tłuszcz. Konsekwencją wdrożenia interwencji żywieniowej było zmniejszenie liczebności *Bacteroidetes* oraz *Lactobacillus* w przewodzie pokarmowym [3].

W badaniu przeprowadzonym na modelach zwierzęcych wykazano, że poszczególne kwasy tłuszczowe mogą modulować skład mikrobioty jelitowej. Caesar i wsp. [53] zaobserwowali istotne zmniejszenie różnorodności drobnoustrojów u zwierząt karmionych smalcem w porównaniu do zwierząt karmionych olejem rybnym. W 11 tygodniu interwencji żywieniowej wykazano istotnie większą zawartość bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* i *Streptococcus* po zastosowaniu oleju rybnego niż smalcu. Znaczący wzrost *Lactobacillus* w przewodzie pokarmowym wystąpił już po 3 tygodniach stosowania oleju rybnego. Pomimo znaczących różnic w składzie mikrobioty jelitowej, zawartość SCFA pozostała niezmienna w obu grupach przez cały okres trwania badania.

L-karnityna

Coraz więcej doniesień sugeruje, że mikrobiota jelitowa odgrywa znaczącą rolę w rozwoju chorób układu krążenia. Podaż niektórych składników odżywczych i ich metabolizowanie przez mikrobiotę może przyczyniać się do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [54-56]. Wykazano, że cholina, fosfatydylocholina, karnityna i inne składniki diety o strukturze trimetyloaminy znajdujące się w różnych rodzajach mięsa, żółtku jaja i innych produktach pochodzenia zwierzęcego są metabolizowane przez mikrobiotę jelitową [54]. Konsekwencją tego procesu jest wytworzenie związku o nazwie trimetyloamina (TMA), który jest utleniany przez wątrobowe flawiny monoooksygenazy, tworząc N-tlenek trimetyloaminy (TMAO). Jest to toksyczny metabolit mikrobioty, który wykazuje działanie proaterogenne i zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe [55]. Ponadto promuje tworzenie komórek piankowatych makrofagów, przyczynia się do nadreaktywności płytek krwi, zmienionego transportu kwasów żółciowych i cholesterolu oraz powoduje aktywację szlaku zapalnego [56]. Odkrycia te wskazują, że inne składniki diety o strukturze trimetyloaminy mogą również stymulować produkcję TMAO z udziałem mikrobioty i promować rozwój miażdżycy.

L-karnityna występuje w dużych ilościach w czerwonym mięsie i posiada strukturę podobną do choliny. W ostatnim czasie znacznie wzrosło spoży-

cie i suplementacja L-karnityny w społeczeństwach uprzemysłowionych [55]. W badaniu Park i wsp. [54] oceniono wpływ diet z różną zawartością tłuszczu na poziomy TMAO w organizmie badanych. Badani zastosowali dietę z dużą zawartością nasyconych kwasów tłuszczowych pochodzenia zwierzęcego (Atkinsa), dietę o umiarkowanej zawartości tłuszczu na styl diety śródziemnomorskiej (South Beach) oraz dietę niskotłuszczową z przewagą produktów pochodzenia roślinnego (Ornisha). Wszystkie rodzaje diet były stosowane przez badanych przez 4 tygodnie następując po sobie z 4 tygodniowymi okresami przerw pomiędzy poszczególnymi dietami. Znacznie wyższe poziomy TMAO zaobserwowano podczas stosowania diety o wysokiej zawartości tłuszczu zwierzęcego w porównaniu z dietą niskotłuszczową. Wnioskowano, że było to związane ze zwiększoną podażą L-karnityny występującej w czerwonym mięsie oraz fosfatydylocholinie występującej głównie w żółtku jaja, które stanowią substrat do produkcji TMAO przez mikrobiotę jelitową. Nawet krótkotrwałe stosowanie diety o wysokiej zawartości tłuszczu, głównie pochodzenia zwierzęcego, w porównaniu z dietą opartą głównie na produktach roślinnych, jest związane ze zwiększeniem produkcji TMAO przez bakterie jelitowe.

W innym badaniu zaobserwowano istotnie wyższe stężenie TMAO w moczu u osób spożywających więcej produktów mięsnych niż u wegetarian i wegan. Podwyższony poziom TMAO był związany z obecnością drobnoustrojów zdolnych do produkcji tego związku w przewodzie pokarmowym, których liczebność zwiększała się pod wpływem konsumpcji produktów zwierzęcych [21].

Wyniki badań sugerują, że poziom TMAO w organizmie koreluje z rozmiarem blaszki miażdżycowej i zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar oraz zgon niezależnie od innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [54, 55].

Aktywność fizyczna

Wysoki wskaźnik aktywności fizycznej połączony z podażą białka na poziomie 22% (248 g) wartości energetycznej diety, co stanowi 2,36 g białka na kilogram masy ciała, to czynniki zwiększające różnorodność mikrobioty jelitowej. W badaniu Clarke i wsp. [57] wykazano istotne statystycznie różnice w składzie mikrobioty jelitowej profesjonalnych zawodników rugby w porównaniu z osobami niewykazującymi aktywności fizycznej. Zawodnicy spożywali znacznie więcej produktów będących źródłem białka, tłuszczu ogółem, jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, a także węglowodanów ogółem i błonnika pokarmowego niż w grupie kontrolnej. Podaż węglowodanów ogółem z dietą sportowców wynosiła

49% (572 g) wartości energetycznej diety, a zawartość błonnika pokarmowego była równa 39 g/dzień przy wartości energetycznej diety na poziomie 4449 kcal. Głównym źródłem białka we wszystkich badanych grupach było mięso i produkty mięsne. Istotnym źródłem białka w diecie zawodników były odżywki białkowe. Wykazano dodatnią korelację między różnorodnością drobnoustrojów w badanej próbie a podażą białka z dietą. Odnotowano, że w grupie sportowców spożywano większe ilości warzyw i owoców niż w grupie kontrolnej, z kolei w tej drugiej zaobserwowano wyższe spożycie przetworzonych, słodkich przekąsek niż w grupie zawodników. Różnorodność i liczebność drobnoustrojów w przewodzie pokarmowym sportowców była znacznie większa niż w grupie kontrolnej. Jednakże niższa względna liczebność bakterii *Bacteroides* i *Lactobacillus* była w grupie sportowców niż w grupie kontrolnej.

Ksenobiotyki

Mikrobiota jelitowa może wpływać na metabolizm i biodostępność ksenobiotyków w ludzkim organizmie [4]. Ksenobiotyki mogą oddziaływać na mikrobiotę, jednak zarówno wpływ mikrobioty jelitowej na metabolizm ksenobiotyków, jak i wpływ ksenobiotyków na mikrobiotę nie został w pełni poznany. Obecnie wiadomo, że mikrobiota moduluje biodostępność, bioaktywność i toksyczność leków w ludzkim organizmie [4, 58]. Niektóre mikroorganizmy przewodu pokarmowego mogą zmniejszać toksyczne działanie ksenobiotyków w organizmie człowieka. Do ksenobiotyków należą związki powstające pod wpływem obróbki termicznej żywności. Należą do nich heterocykliczne aminy (HCA), wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA) oraz nitrozaminy. Heterocykliczne aminy powstają w żywności pod wpływem obróbki termicznej, takiej jak smażenie, grillowanie lub prażenie. WWA powstają w wielu produktach spożywczych pod wpływem smażenia, grillowania i pieczenia. Do wytworzenia WWA dochodzi podczas obróbki żywności w wysokich temperaturach, poprzez bezpośredni kontakt kropelek tłuszczów ze źródłem ciepła, np. z dymem wytwarzanym podczas grillowania żywności. Najwyższe stężenia WWA stwierdzono w wędzonych produktach i grillowanych mięsach [58].

Benzo[a]piren jest rakotwórczym związkiem należącym do WWA. Głównym jego źródłem są produkty spożywcze po obróbce termicznej w wysokich temperaturach oraz palenie tytoniu. Zaobserwowano, że mikrobiota wykazuje zdolność do degradacji benzo[a]pirenu. W jednym z badań oceniono wpływ benzo[a]pirenu na skład mikrobioty kałowej. W tym celu zainkubowano dwie różne mikrobioty kałowe z dodatkiem oleju słonecznikowego zawierającego benzo[a]piren w odmiennych stężeniach. Wykazano, że ekspozycja

na benzo[a]piren nie wpłynęła znacząco na strukturę mikrobioty jelitowej, jednak dowiedziono, że obecność tego związku przyczyniła się do zmian w aktywności bakterii jelitowych [59]. Badania z udziałem ludzi wskazują wyłącznie na zmiany aktywności mikrobiomu pod wpływem ekspozycji na ten związek. Badania na zwierzętach doświadczalnych wskazują, że spożycie żywności zawierającej benzo[a]piren wpływa także na skład mikrobioty [58]. Przewlekła ekspozycja na dym papierosowy znacząco wpływa na mikrobiom jelitowy. W jednym z badań zwierzęta doświadczalne poddano ekspozycji na dym papierosowy przez 24 tygodnie. Wykazano, że aktywność bakteryjna i struktura mikrobioty zostały znacząco zmienione w okrężnicy z powodu narażenia na dym. Zaobserwowano zwiększenie aktywności bakterii *Lachnospiraceae* spp. w okrężnicy [60].

Akrylamid, to substancja potencjalnie rakotwórcza powstająca pod wpływem obróbki termicznej żywności. Do wytworzenia akrylamidu dochodzi w przypadku smażenia, pieczenia oraz prażenia produktów przy przekroczeniu temperatury 120°C. Najwięcej akrylamidu powstaje przy produkcji płatków śniadaniowych i innych produktów zbożowych, kawy, chipsów i frytek. Największych ilości akrylamidu dostarcza do organizmu spożycie kawy. Wchłanianie akrylamidu w organizmie następuje szybko, a jego usuwanie z moczem następuje w ciągu 24 godzin. Jedną z możliwości rozkładu akrylamidu jest jego degradacja przez amidazy drobnoustrojowe. Akrylamid może być deaminowany w procesie katalizowanym przez amidazę lub amidohydrolazę, czego konsekwencją jest wytworzenie amoniaku i kwasu akrylowego. Następnie kwas akrylowy może zostać zredukowany do propionianu lub przekształcony do β -hydroksypropionianu, mleczanu lub CO₂. Amidazy są najważniejszymi enzymami zaangażowanymi w degradację akryloamidu. Zdolność do syntezy amidaz przez bakterie bytujące w przewodzie pokarmowym oznacza, że potencjalnie może istnieć mechanizm prowadzący do degradacji akrylamidu w ludzkim organizmie. Bakteriami zdolnymi do produkcji amidaz są: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus clausii*, *Helicobacter pylori*. Bakterie kwasu mlekowego potencjalnie wykazują zdolność do wykorzystywania akrylamidu, jako źródła energii, jednak wymaga to dalszych badań [61].

Interakcje pomiędzy ksenobiotykami pochodzącymi z żywności, a mikrobiotą jelitową zostały uznane za modyfikowalny czynnik rozwoju nowotworu jelita grubego. Wykazano, że spożycie przetworzonego mięsa znacznie zwiększa ryzyko rozwoju tego rodzaju nowotworu. Szacuje się, że ryzyko wystąpienia choroby wzrasta o 17% z każdą 100 g porcją czerwonego mięsa spożywanego dziennie, a jeszcze bardziej zwiększa się w przypadku spożycia czerwonego mięsa poddanego obróbce. Obróbka termiczna mięsa przyczynia się do

powstania związków potencjalnie rakotwórczych, takich jak HCA, WWA oraz nitrozaminy, z których powstają w organizmie N-nitrozaminy. Dodawanie azotynów i soli do mięsa, a także poddawanie go działaniu dymu i stosowanie różnych temperatur w zależności od metody obróbki termicznej, dodatkowo zwiększa ryzyko rozwoju nowotworu jelita grubego [58]. W związku z tym potrzebne są dalsze badania w celu określenia długoterminowego wpływu ksenobiotyków pochodzących z przetwarzania żywności na rozwój tego rodzaju nowotworu.

W przypadku większości stosowanych leków doustnych, przed ich wchłonięciem dochodzi do interakcji z mikrobiotą jelitową. Jednak enzymy bakteryjne wykazujące zdolność do metabolizowania leków są w dużej mierze nieznane. W 1983 r. amerykańscy naukowcy zidentyfikowali bakterię jelitową *Eggerthella lenta* zdolną do zredukowania aktywnej digoksyny do nieaktywnej dihydrodigoksyny, a także zasugerowali potencjalną zdolność do metabolizowania leków przez inne gatunki bakterii jelitowych. Na tej podstawie wnioskowano, że mikrobiota jelitowa może modyfikować aktywność i toksyczność leków w przewodzie pokarmowym człowieka [4, 62]. Wykazano, że drobnoustroje mogą także syntetyzować cząsteczki, które wpływają na poziom ekspresji enzymów modyfikujących metabolizm leków, np. cytochromu P450 [62].

W badaniu Das i wsp. [62] po raz pierwszy opisano metabolizm ksenobiotyków z udziałem bakterii w oparciu o ich genom. Zaobserwowano, że obecność bakterii jelitowych zdolnych do metabolizowania ksenobiotyków była zależna od czynników geograficznych i wieku badanych. Ponadto stwierdzono, że im więcej homologów enzymów metabolizujących ksenobiotyki w ludzkim mikrobiomie, tym większa zdolność do metabolizowania ksenobiotyków. Zwiększenie zdolności metabolicznych ksenobiotyków przez bakterie jelitowe może spowodować zmniejszenie ich biodostępności w organizmie. To z kolei może prowadzić do zwiększenia toksyczności niektórych leków.

Sharma i wsp. [4] opracowali nowatorską obliczeniową metodą do przewidywania enzymów metabolicznych i gatunków bakterii jelitowych, zdolnych do metabolizowania ksenobiotyków i leków. W tym celu skonstruowali bazę substratów dla enzymów metabolicznych z 491 dostępnych ludzkich bakterii jelitowych. Skonstruowane przez badaczy narzędzie zwane *DrugBug*, na podstawie budowy ksenobiotyku umożliwia przewidywanie sposobu jego metabolizowania i zaangażowanych w ten proces enzymów i bakterii. Dostępność większej liczby ludzkich genomów sekwencji drobnoustrojów jelitowych i odpowiadających im enzymów metabolicznych, w przyszłości prawdopodobnie poprawi dokładność, czułość i zakres przewidywania przy użyciu narzędzia *DrugBug*.

Interwencje żywieniowe mogą również oddziaływać na metabolizm leków z udziałem drobnoustrojów. Haiser i wsp. [63] oceniali zdolność do inaktywacji digoksyny przez drobnoustroje w zależności od diety. Stwierdzono, że wzrost *Eggerthella lenta* wymagał obecności argininy, która stanowiła główne źródło azotu i węgla dla tej bakterii. Mimo, że arginina wzmacniała wzrost *E. lenta*, to także hamowała inaktywację digoksyny. W badaniu przeprowadzonym w USA na zwierzętach doświadczalnych zaobserwowano, że można zapobiec niepożądanemu aktywności drobnoustrojów wykorzystując do tego argininę ze źródeł pokarmowych. Haiser i wsp. [64] wykazali również, że zwiększenie ilości białka w diecie znacząco podnosiło poziom digoksyny w surowicy i moczu tylko u zwierząt skolonizowanych szczepem *E. lenta*.

Alkohol

Przewlekłe nadmierne spożywanie alkoholu istotnie oddziałuje na mikrobiotę jelitową. Jednak zmiany w składzie mikrobioty jelitowej stwierdzono w niewielkiej grupie uzależnionych. Nadmierne spożycie alkoholu było związane ze zwiększoną przepuszczalnością jelit, wyższą liczebnością chorobotwórczych bakterii jelitowych i zmniejszoną liczebnością komensalnych bakterii w przewodzie pokarmowym [65]. W badaniu przeprowadzonym przez Wang i wsp. [66] wykazano, że przewlekłe spożywanie alkoholu przyczyniało się do zmniejszenia liczby komensalnych drobnoustrojów w przewodzie pokarmowym. W dwóch innych badaniach zaobserwowano wyłącznie zwiększenie przepuszczalności jelit u osób uzależnionych od alkoholu [67, 68]. Tych wyników nie potwierdzili Stadlbauer i wsp. [69], którzy zbadali wpływ jednorazowego spożycia 2 ml wódki o stężeniu 40% etanolu na kilogram masy ciała na przepuszczalność bariery jelitowej, skład mikrobiomu oraz na zwiększenie translokacji bakteryjnej. Wykazano, że pojedyncza dawka alkoholu spożyta przez młode zdrowe osoby dorosłe nie wpływała na przepuszczalność jelit, translokację bakteryjną i skład mikrobioty jelitowej. Zasugerowano, że zauważalne zmiany w składzie mikrobiomu mogłyby wystąpić po długotrwałym spożyciu alkoholu.

Podsumowanie

Najbardziej korzystnie na skład mikrobioty wpływa stosowanie diety z ograniczoną ilością mięsa, o dużej zawartości produktów roślinnych, takich jak warzywa, owoce, pełnoziarniste produkty zbożowe oraz nasiona roślin strączkowych, dostarczających błonnika pokarmowego. Do zwiększenia produkcji SCFA najbardziej przyczynia się spożycie produktów będących źródłem nieprzyswajalnych polisacharydów, które zostają poddane fermentacji w jelicie grubym. Inulina i fruktooligosacharydy, to prebiotyki o najle-

piej udokumentowanym prozdrowotnym działaniu. Skrobia oporna istotnie zwiększa liczebność bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* w jelicie grubym. Podaż polifenoli z dietą jest dodatnio skorelowana ze względną liczebnością bakterii kwasu mlekowego w przewodzie pokarmowym. Probiotyki pełnią znaczącą rolę w przywracaniu składu mikrobiomu gospodarza podczas antybiotykoterapii, a ich źródłem pokarmowym są fermentowane produkty mleczne, takie jak jogurt, kefir, mleko acidofilne oraz produkty kwaszone. Korzystny efekt wynikający z zastosowania probiotyków jest zależny od jego dawki oraz od zdolności przeżycia w przewodzie pokarmowym. W badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wykazano, że dieta z wysoką zawartością tłuszczów i węglowodanów przyswajalnych przyczynia się do obniżenia całkowitej zawartości *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* w okrężnicy oraz sprzyja rozwojowi drobnoustrojów patogennych. Ponadto zastosowanie diety składającej się z dużej zawartości sacharozy niezależnie od podaży tłuszczów z dietą, może doprowadzić do wystąpienia stanu zapalnego jelit, zwiększonej przepuszczalności jelit i zaburzeń funkcjonowania osi mózgowo-jelitowej. Sztuczne substancje słodzące wpływają na zmiany w mikrobiomie w podobnym stopniu do węglowodanów przyswajalnych. Wysoka zawartość tłuszczów w diecie wynosząca 35% i więcej wartości energetycznej diety przyczynia się do spadku całkowitej liczby bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, ale nie wpływa na stężenie SCFA w przewodzie pokarmowym. Szczególnie negatywne znaczenie w zmniejszaniu zawartości bakterii kwasu mlekowego w jelicie przypisywane jest nasyconym kwasom tłuszczowym. Zastosowanie oleju rybnego będącego źródłem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych promuje wzrost *Lactobacillus* w okrężnicy. Podaż L-karnityny i innych składników o strukturze trimetyloaminy przyczynia się do produkcji TMAO w organizmie przy udziale mikrobioty. Stężenie TMAO w organizmie wzrasta po zastosowaniu diety z dużą zawartością produktów po-

chodzenia zwierzęcego bogatych w tłuszcze. Głównym źródłem L-karnityny w diecie jest czerwone mięso, w związku z tym jego spożycie uznano za czynnik ryzyka miażdżycy tętnic i zakrzepicy. Stosowanie diety śródziemnomorskiej lub wegetariańskiej przyczynia się do zmniejszenia produkcji TMAO przez bakterie jelitowe.

Wpływ ksenobiotyków powstałych pod wpływem przetwarzania żywności na zdrowie człowieka zależy od przyjmowanej dawki oraz częstotliwości narażenia na dany związek. Do najbardziej szkodliwych ksenobiotyków należą HCA, WWA oraz N-nitrozaminy powstające w organizmie z nitrozamin pochodzących z żywności. Związki te powstają pod wpływem smażenia, grillowania, pieczenia i prażenia produktów spożywczych. Niektóre bakterie kwasu mlekowego i inne mikroorganizmy obecne w jelicie mogą wiązać lub metabolizować ksenobiotyki pochodzące z diety, przyczyniając się do ich wydalania z kałem lub przekształcania w mniej szkodliwe związki.

Mikrobiota jelitowa znacząco oddziałuje na metabolizm leków stosowanych doustnie. Brak jest jednak danych uzasadniających dokładny wpływ drobnoustrojów bytujących w przewodzie pokarmowym na losy leków w organizmie człowieka.

Wykazano, że spożywane jednorazowe, niskie dawki alkoholu nie zmieniają składu ani aktywności mikrobiomu człowieka. Mimo doniesień na temat wpływu spożycia alkoholu na skład i aktywność mikrobioty jelitowej, brak jest wystarczających dowodów potwierdzających skutki przewlekłego spożywania alkoholu na mikrobiom człowieka.

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

1. Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* 2017, 15(1): 73.
2. Mayengbam S, Lambert JE, Parnell JA, et al. Impact of dietary fiber supplementation on modulating microbiota-host-metabolic axes in obesity. *J Nutr Biochem* 2019, 64: 228-236.
3. Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, et al. Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PLoS One* 2014, 9(5): e97500.
4. Sharma AK, Jaiswal SK, Chaudhary N, Sharma VK. A novel approach for the prediction of species-specific biotransformation of xenobiotic/ drug molecules by the human gut microbiota. *Sci Rep* 2017, 7: 9751.
5. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2019, 16: 108.
6. Gao H, Shu Q, Chen J, et al. Antibiotic exposure has sex-dependent effects on the gut microbiota and metabolism of short-chain fatty acids and amino acids in mice. *mSystems* 2019, 4(4): e00048-19.
7. Brown ED, Wright GD. Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature* 2016, 529: 336-343.
8. Zhong S, Zhou Z, Liang Y, et al. Targeting strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: does gut microbiota play a role? *Crit Rev Microbiol* 2019, 45(4): 369-393.

9. Cong J, Zhu J, Zhang C, et al. Chemotherapy alters the phylogenetic molecular ecological networks of intestinal microbial communities. *Front Microbiol* 2019, 10: 1008.
10. Earley ZM, Akhtar S, Green SJ, et al. Burn injury alters the intestinal microbiome and increases gut permeability and bacterial translocation. *PLoS One* 2015, 10(7): e0129996.
11. Eid N, Enani S, Walton G, et al. The impact of date palm fruits and their component polyphenols, on gut microbial ecology, bacterial metabolites and colon cancer cell proliferation. *J Nutr Sci* 2014, 3: e46.
12. Schäffler H, Herlemann DPR, Alberts C, et al. Mucosa-attached bacterial community in Crohn's disease coheres with the clinical disease activity index. *Environ Microbiol Rep* 2016, 8(5): 614-621.
13. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012, 142(8): 1510-1518.
14. Machiels K, Joossens M, Sabino J, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014, 63(8): 1275-1283.
15. Baxter NT, Lesniak NA, Sinani H, et al. The glucoamylase inhibitor acarbose has a diet-dependent and reversible effect on the murine gut microbiome. *mSphere* 2019, 4(1): e00528-18.
16. Lecomte V, Kaakoush NO, Maloney CA, et al. Changes in gut microbiota in rats fed a high fat diet correlate with obesity-associated metabolic parameters. *PLoS One* 2015, 10(5): e0126931.
17. Aoe S, Nakamura F, Fujiwara S. Effect of wheat bran on fecal butyrate-producing bacteria and wheat bran combined with barley on bacteroides abundance in japanese healthy adults. *Nutrients* 2018, 10(12): E1980.
18. Org E, Parks BW, Joo JW, et al. Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions. *Genome Res* 2015, 25(10): 1558-1569.
19. Starosta M, Tyszka-Czochara M, Bukowska-Strakova K, Dołhańczuk-Śródka A. Natural xenobiotics inducing apoptosis in hepatoma cells: in vitro study. *Proc ECoPole* 2018, 12(2): 335-343.
20. Bukowska B. Addukty hemoglobiny jako biomarkery narażenia człowieka na wybrane ksenobiotyki. *Postepy Hig Med Dosw* 2015, 69: 668-680.
21. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut* 2016, 65(11): 1812-1821.
22. Kaczmarek JL, Liu X, Charron CS, et al. Broccoli consumption affects the human gastrointestinal microbiota. *J Nutr Biochem* 2019, 63: 27-34.
23. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014, 505(7484): 559-563.
24. Zhong H, Penders J, Shi Z, et al. Impact of early events and lifestyle on the gut microbiota and metabolic phenotypes in young school-age children. *Microbiome* 2019, 7: 2.
25. Mohamed AB, Rémond D, Chambon C, et al. A mix of dietary fermentable fibers improves lipids handling by the liver of overfed minipigs. *J Nutr Biochem* 2019, 65: 72-82.
26. Śmiechowska M, Jurasz M. Zawartość włókna surowego w wybranych produktach zbożowych. *Probl Hig Epidemiol* 2014, 95(2): 429-432.
27. Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO technical report series 916. WHO, Geneva 2003.
28. Filipiak-Florkiewicz A, Florkiewicz A, Dereń K. Zawartość składników bioaktywnych w wybranych przetworach zbożowych. *Bromat Chem Toksykol* 2016, 49(2): 194-202.
29. Cichon R, Wądołowska L. Węglowodany. [w:] *Żywność człowieka. Podstawy nauki o żywieniu*. T. I. Gawęcki J (red). PWN, Warszawa 2010: 155-180.
30. Krejpcio Z, Suliburska J, Staniek H i wsp. Ocena zawartości i potencjalnej biodostępności składników mineralnych z wybranych produktów wysokobiałkowych. *Probl Hig Epidemiol* 2015, 96(4): 812-815.
31. Wirkijowska A, Rzedzicki Z, Sobota A i wsp. Jęczmień w żywieniu człowieka. *Polish J Agron* 2016, 25: 41-50.
32. Salleh SN, Fairus AAH, Zahary MN, et al. Unravelling the effect of soluble dietary fibre supplementation of energy intake and perceived satiety in healthy adults: evidence from systematic review and meta-analysis of randomized – controlled trials. *Foods* 2019, 8(1): E15.
33. Wojtasik A, Kunachowicz H, Pietras E. Błonnik pokarmowy (włókno pokarmowe). [w:] *Normy żywienia dla populacji Polski*. Jarosz M (red). IŻŻ, Warszawa 2017: 115-129.
34. Skotnicka M, Ociecek A. Wpływ dodatku błonnika witalnego na poziom sytości w jogurtach naturalnych. *Probl Hig Epidemiol* 2016, 97(2): 125-128.
35. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol* 2019, 15: 261-273.
36. Achremowicz B, Haber T, Kaszuba J i wsp. Płatki zbożowe – ocena porównawcza. Część I. Porównanie składu chemicznego i mineralnego. *PTPS* 2016, 2: 97-102.
37. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Ares I, et al. Prebiotics: safety and toxicity considerations. [in:] *Nutraceuticals. efficacy, safety and toxicity*. Gupta RC (ed). Academic Press, USA 2016: 757-775.
38. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, et al. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr* 2009, 101(4): 541-550.
39. Tousein Y, Matsumoto Y, Nagahata Y, et al. Resistant starch attenuates bone loss in ovariectomised mice by regulating the intestinal microbiota and bone-marrow inflammation. *Nutrients* 2019, 11(2): 297.
40. Baxter NT, Schmidt AW, Venkataraman A, et al. Dynamics of human gut microbiota and short-chain fatty acids in response to dietary interventions with three fermentable fibers. *MBio* 2019, 10(1): e02566-18.
41. Jalil AM, Combet E, Edwards CA, Garcia AL. Effect of β -Glucan and black tea in a functional bread on short chain fatty acid production by the gut microbiota in a gut digestion/fermentation model. *Int J Environ Res Public Health* 2019, 16(2): 227.
42. Mansoorian B, Combet E, Alkhalidy A, et al. Impact of fermentable fibres on the colonic microbiota metabolism of dietary polyphenols rutin and quercetin. *Int J Environ Res Public Health* 2019, 16(2): E292.
43. Sen T, Cawthon CR, Ihde BT, et al. Diet-driven microbiota dysbiosis is associated with vagal remodeling and obesity. *Physiol Behav* 2017, 173: 305-317.
44. Duarte C, Al-Yagoob A, Al-Ani A. Efficacy of probiotics used as a periodontal treatment aid: a pilot study. *Saudi Dent J* 2019, 31(1): 143-147.

45. Gupta S, Fečkaninová A, Lokesh J, et al. Lactobacillus dominate in the intestine of atlantic salmon fed dietary probiotics. *Front Microbiol* 2019, 9: 3247.
46. Sarkar S, Sur A, Sarkar K, et al. Probiotics: a way of value addition in functional food. *Int J Food Sci Nutr Diet* 2016, 5(4): 290-293.
47. Pithva S, Shekh S, Dave J, Vyas BR. Probiotic attributes of autochthonous Lactobacillus rhamnosus strains of human origin. *Appl Biochem Biotechnol* 2014, 173(1): 259-277.
48. Mojka K. Charakterystyka mlecznych napojów fermentowanych. *Probl Hig Epidemiol* 2013, 94(4): 722-729.
49. Wong A, Ngu DYS, Dan LA, et al. Detection of antibiotic resistance in probiotics of dietary supplements. *Nutr J* 2015, 14: 95.
50. Kellingray L, Tapp HS, Saha S, et al. Consumption of a diet rich in Brassica vegetables is associated with a reduced abundance of sulphate-reducing bacteria: a randomised crossover study. *Mol Nutr Food Res* 2017, 61(9): 1600992.
51. Kushida M, Sugawara S, Asano M, et al. Effects of the 1975 Japanese diet on the gut microbiota in younger adults. *J Nutr Biochem* 2019, 64: 121-127.
52. Evans CC, LePard KJ, Kwask JW, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One* 2014, 9(3): e92193.
53. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, et al. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metab* 2015, 22(4): 658-668.
54. Park JE, Miller M, Rhyne J, et al. Differential effect of short-term popular diets on TMAO and other cardio-metabolic risk markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019, 29(5): 513-517.
55. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013, 19(5): 576-585.
56. Nam HS. Gut Microbiota and Ischemic Stroke: The Role of Trimethylamine N-oxide. *J Stroke* 2019, 21(2): 151-159.
57. Clarke SE, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* 2014, 63(12): 1913-1920.
58. Nogacka AM, Gómez-Martín M, Suárez A, et al. Xenobiotics formed during food processing: their relation with the intestinal microbiota and colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2019, 20(8): E2051.
59. Defois C, Ratel J, Denis S, et al. Environmental pollutant benzo[a]pyrene impacts the volatile metabolome and transcriptome of the human gut microbiota. *Front Microbiol* 2017, 8: 1562.
60. Allais L, Karckhof FM, Verschuere S, et al. Chronic cigarette smoke exposure induces microbial and inflammatory shifts and mucin changes in the murine gut. *Environ Microbiol* 2016, 18(5): 1352-1363.
61. Duda-Chodak A, Wajda Ł, Tarko T, et al. A review of the interactions between acrylamide, microorganisms and food components. *Food Funct* 2016, 7(3): 1282-1295.
62. Das A, Srinivasan M, Ghosh TS, Mande SS. Xenobiotic metabolism and gut microbiomes. *PLoS One* 2016, 11(10): e0163099.
63. Haiser HJ, Seim KL, Balskus EP, Turnbaugh PJ. Mechanistic insight into digoxin inactivation by Eggerthella lenta augments our understanding of its pharmacokinetics. *Gut Microbes* 2014, 5(2): 233-238.
64. Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K, et al. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium Eggerthella lenta. *Science* 2013, 341(6143): 295-298.
65. Jadhav KS, Peterson VL, Halfon O, et al. Gut microbiome correlates with altered striatal dopamine receptor expression in a model of compulsive alcohol seeking. *Neuropharmacology* 2018, 141: 249-259.
66. Wang G, Liu Q, Guo L, et al. Gut microbiota and relevant metabolites analysis in alcohol dependent mice. *Front Microbiol* 2018, 9: 1874.
67. Jimenez V Jr, Moreno R, Settles E, et al. A mouse model of binge alcohol consumption and Burkholderia infection. *PLoS One* 2018, 13(11): e0208061.
68. Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014, 111(42): E4485-E4493.
69. Stadlbauer V, Horvath A, Komarova I, et al. A single alcohol binge impacts on neutrophil function without changes in gut barrier function and gut microbiome composition in healthy volunteers. *PLoS One* 2019, 14(2): e0211703.