

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



**Diana Šabatová**

Vliv stresu na střevní mikrobiom  
The Impact of Stress on the Gut Microbiome

Bakalářská práce

Vedoucí práce:

Mgr. Jana Švorcová, Ph.D.

Praha, 2025

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a použitou literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla použita k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 5. 4. 2025

Diana Šabatová

## **Poděkování**

V první řadě bych chtěla nesmírně poděkovat vedoucí mé práce Mgr. Janě Švorcové, Ph.D. za její pozitivní a vlídný přístup, odborné znalosti, a hlavně veškerý čas, který mi věnovala. Obrovské díky patří také mému příteli a rodině za bezmeznou podporu, empatii a donáškovou službu v dobách krize největší. A poslední díky posílám mé čtyřnohé kolegyni, která se mnou vzorně po celou dobu studia navštěvovala přednášky a starala se o udržování dobré nálady na pracovišti. Troufám si tvrdit, že na světě není mnoho takto akademicky vzdělaných psů.

## **Abstrakt**

Střevní mikrobiom představuje komplexní ekosystém tvořený biliony mikroorganismů, které jsou odpovědné za regulaci mnoha tělesných funkcí. V posledních letech roste zájem o zkoumání jeho vlivu nejen na fyzické, ale také na psychické zdraví. Tato bakalářská práce shrnuje dosavadní poznatky o složení lidského střevního mikrobiomu, hlavních bakteriálních kmenech, enterotypech a důsledcích střevní dysbiózy. Dále se zaměřuje na mechanismy, kterými stres může mikrobiotu ovlivňovat, jedná se o neuroendokrinní systém, jehož součástí je HPA osa, dále o imunitní systém a o autonomní nervovou soustavu. Popsána je i obousměrná komunikace na ose střevo-mozek-mikrobiom, jež umožňuje mikroorganismům modulovat stresovou odpověď. Zvláštní pozornost je věnována dopadům akutního a chronického stresu na složení mikrobiomu a s tím souvisejícími riziky rozvoje autoimunitních, kardiovaskulárních, metabolických a psychických onemocnění.

klíčová slova: střevní mikrobiom, mikrobiota, stres, dysbióza, osa střevo-mozek-mikrobiom

## **Abstract**

The gut microbiome is a complex ecosystem composed of trillions of microorganisms that are responsible for the regulation of various body functions. In recent years there has been growing interest in exploring its impact not only on physical but also on mental health. This bachelor's thesis summarizes current knowledge about the composition of the gut microbiome, the main bacterial phyla, their enterotypes and the consequences of gut dysbiosis. It focuses on mechanisms through which stress can influence the microbiome, the neuroendocrine system and its HPA axis, the immune system and the autonomic nervous system. It also discusses the bidirectional communication on the gut-brain-microbiome axis, which enables microorganisms to modulate the response to stress. Special attention is given to the impact of acute and chronic stress on the composition of the gut microbiome and the associated risks of developing autoimmune, cardiovascular, metabolic and mental disorders.

key words: gut microbiome, microbiota, stress, dysbiosis, gut-brain-microbiome axis

## Obsah

Abstrakt.....	4
Seznam zkratk.....	6
1 Úvod – složení střevního mikrobiomu.....	7
1.1 Bakteriální kmeny střevního mikrobiomu.....	8
1.1.1 Firmicutes.....	8
1.1.2 Bacteroidetes.....	9
1.1.3 Actinobacteria.....	10
1.1.4 Proteobacteria.....	10
1.1.5 Verrucomicrobia.....	11
1.1.6 Fusobacteria.....	11
1.1.7 Cyanobacteria.....	11
1.2 Enterotypy.....	12
1.3 Střevní dysbióza.....	13
2 Mechanismy, jakými stres ovlivňuje střevní mikrobiom.....	14
2.1 Neuroendokrinní systém.....	16
2.2 Autonomní nervová soustava.....	17
2.3 Imunitní systém.....	19
3 Role stresu v modulaci střevní mikrobioty.....	22
3.1 Důsledky akutního stresu.....	23
3.2 Důsledky chronického stresu.....	24
4 Závěr.....	26
Seznam literatury.....	28

## Seznam zkratek

**ACTH** adrenokortikotropní hormon

**BG** Brunnerovy žlázy

**CeA** centrální jádra amygdaly

**cNST** kaudální jádro solitárního traktu

**CRF** kortikotropin uvolňující faktor

**DMV** dorsální motorické jádro bloudivého nervu

**GABA** kyselina  $\gamma$ -aminomáselná

**GALT** střevní lymfatická tkáň

**GF** sterilní organismus bez mikrobiálního osídlení

**GLP-2** glukagonu podobný peptid-2

**HPA** hypothalamo-hypofýzo-nadledvinová osa

**IBS** syndrom dráždivého tračníku

**IDO** indolamin-2,3-dioxygenáza

**IgA** imunoglobulin A

**IgE** imunoglobulin E

**ILC** vrozené lymfoidní buňky

**IL-6** interleukin 6

**IL-10** interleukin 10

**IL-22** interleukin 22

**IPAN** intrinzické primární aferentní neurony

**NOD2** protein obsahující doménu pro vazbu nukleotidů a oligomerizaci

**MCP-1** monocytární chemotaktický protein 1

**PRR** receptory rozeznávající patogeny

**PULs** lokusy, které umožňují degradaci polysacharidů

**SCFA** mastné kyseliny s krátkým řetězcem

**SDR** stres ze sociálního narušení

**SIH** stresem indukovaná hypertenze

**SPF** organismus bez specifických patogenů

**TRP** tryptofan

**TNF- $\alpha$**  faktor nádorové nekrózy  $\alpha$ , neboli kachektin

# 1 Úvod – složení střevního mikrobiomu

Většina z 10 až 100 bilionů bakterií, které žijí v lidském gastrointestinálním traktu, obývá naše tlusté střevo (Turnbaugh et al. 2007). Společně s nimi jej sdílí také mnoho mutualistických archeí, hub a virů, které společně vytváří ekosystém, kterému říkáme mikrobiom (Bäckhed et al. 2005).

Mikrobiota, mikrobiom, metagenom, to všechno jsou termíny, které se používají v souvislosti se střevními obyvateli, svým významem se však liší<sup>1</sup>. Termín mikrobiota označuje seskupení mikroorganismů přítomných v určitém prostředí, zatímco mikrobiom je souhrnné označení všech mikroorganismů sídlících v daném prostředí a jejich genů a genomů. Termínem metagenom rozumíme souhrnný genetický materiál vzorku odebraného z prostředí, tj. celková genetická informace komunity organismů například v kapce vody (Marchesi a Ravel 2015).

Mikrobiální komunity se v lidském těle nacházejí ve střevech, na kůži, v dutině ústní a nosní a navzdory dlouholetému přesvědčení o opaku i v plicích (Hilty et al. 2010; Integrative HMP Research Network Consortium 2019). Genom střevní mikrobioty má na 3,3 milionu genů, je tedy stopadesátkrát větší než lidský genom, který má necelých 20 000 genů kódujících proteiny (Qin et al. 2010; Nurk et al. 2022). Celková váha střevního mikrobiomu se odhaduje na 0,2 kg a poměr počtu bakterií v těle ku počtu lidských buněk se ustálil na 1:1 (Sender et al. 2016).

Život je klasifikován do tří základních domén, Bacteria, Archea a Eukaryota a tyto domény se dále dělí na říše, říše na kmeny a kmeny na třídy, řády, čeledi, rody a druhy. Bakteriálních kmenů existuje mnoho, avšak zástupci pouze sedmi z nich kolonizují naše střevo. K těm dominantnějším kolonizátorům patří kmeny Firmicutes a Bacteroidetes, zbytek dotváří Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria a Cyanobacteria (Eckburg et al. 2005). Ke kmenům Bacteroidetes a Firmicutes se řadí přes 90 % všech střevních bakterií (Turnbaugh et al. 2007). Ve střevech se kromě bakterií nacházejí také houby, viry, protista nebo archea (Bäckhed et al. 2005; Gerrick et al. 2024), nicméně tato práce se zaměřuje výhradně na bakteriální složku, a to z důvodu jejího nejvyššího zastoupení

---

<sup>1</sup> Dodnes je přesná definice těchto pojmů předmětem debaty a neustále dochází k ustavování nových definic.

a množství dostupných výzkumů. Střevní mikrobiom bude sledován na savčích modelech, zejména na hlodavcích, opicích a člověku.

## 1.1 Bakteriální kmeny střevního mikrobiomu

### 1.1.1 Firmicutes

Zdravému střevnímu mikrobiomu by měl dominovat společně s kmenem Bacteroidetes bakteriální kmen Firmicutes (Hollister et al. 2014)<sup>2</sup>. Tento kmen tvoří gram-pozitivní bakterie s relativně nízkým obsahem G+C v DNA (Galperin 2013). Soudí se, že je jedním z nejstarších kmenů prokaryot, a že většina dnešních gram-pozitivních i gram-negativních bakterií se v průběhu evoluce vyvinula právě z něj. Tyto morfologicky a fyziologicky velmi rozmanité bakterie se dělí do tří hlavních tříd Bacilli, Clostridia a Mollicutes (Briggs et al. 2012).

Do třídy Bacilli patří jedni z lidově nejnámějších zástupců kmene Firmicutes. Jedná se o rod *Lactobacillus*, do nějž řadíme například *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus* či *L. casei*, rod *Streptococcus*, z nějž nejnámější je *S. pneumoniae* a rod *Staphylococcus* a do něj řazený *S. aureus* (Parte et al. 2020)<sup>3</sup>, v Čechách známý spíše jako zlatý stafylokok.

Clostridia je třída anaerobních bakterií a pro svou velikost se řadí mezi největší bakteriální třídy, náleží k ní na 180 bakteriálních druhů. Clostridia dokáží degradovat cukry, alkoholy, aminokyseliny, puriny, pyrimidiny a polymery jako je škrob či celulóza. (Dürre 2014). *C. leptum* a *C. coccooides* jsou jedny ze čtyř nejabundantnějších bakterií ve střevě dospělých (Mariat et al. 2009). Do třídy Clostridia řadíme též bakterie rodu *Ruminococcus* (Parte et al. 2020).

Třidu Mollicutes tvoří jedna z nejmenších a nejjednodušších forem samostatně žijících organismů (Trachtenberg 2005). V přírodě jsou Mollicutes velmi rozšířené, většinou jako komenzálové, méně jako patogeny. Patří k nejčastějším kontaminátorům laboratorních buněčných kultur či vakcín (Chernova et al. 2021). Šestnáct z celkových 200 druhů žije v těle člověka (Trachtenberg 2005).

---

<sup>2</sup> U kmene Firmicutes se též můžeme setkat s pojmenováním Bacillota. Tento nový termín byl zaveden v roce 2021, ale neujal se (Oren a Garrity 2021).

<sup>3</sup> <https://lpsn.dsmz.de>

### 1.1.2 Bacteroidetes

Bakteriální kmen Bacteroidetes můžeme nalézt prakticky ve všech habitatech Země. Jde o velmi diverzifikovaný kmen, který obývá půdy, oceány, ale i gastrointestinální trakty živočichů. Tyto gram-negativní bakterie se specializují zejména na degradaci proteinů a polysacharidů (Thomas et al. 2011). Degradace komplexních sacharidů na mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFAs), jako je acetát, propionát či butyrát umožňuje hostiteli získávat energii z látek, které by sám nebyl schopen strávit (Kim et al. 2017). Kromě toho se SCFAs účastní např. regulace růstu buněk střevního epitelu (Levy et al. 2015) a stimulace imunitního systému (Smith et al. 2013).

Vedle Firmicutes patří bakterie z kmene Bacteroidetes k nejhojněji zastoupeným jedincům v lidském střevě. Doposud je známých šest tříd spadajících pod tento kmen, Bacteroidia, Chitinophagia, Cytophagia, Flavobacteriia, Saprospira a Sphingobacteriia. Z těchto tříd jsou pro náš mikrobiom důležití zástupci třídy Bacteroidia, bakterie rodu *Prevotella* a rodu *Bacteroides* (Cao et al. 2019).

Rod *Prevotella* v lidském střevě zastupuje zejména *P. copri*, který je zároveň nejprobádanějším druhem tohoto rodu (Yeoh et al. 2022). *P. copri* má lokusy, které umožňují degradaci polysacharidů (PULs), a také produkuje enzymy, které dokáží degradovat sacharidy, tzv. CAZymy. Podobně jako další bakterie z kmene Bacteroidetes díky tomu dokáže *P. copri* přeměňovat vlákninu získanou z potravy na kyselinu jantarovou, SCFAs a další metabolity (Accetto & Avguštin 2015). Druhým dobře prostudovaným druhem rodu *Prevotella* je *P. stercora*, jehož konečnými metabolickými produkty jsou kys. jantarová a kys. octová a v malém množství též kys. isovalerová (Hayashi et al. 2007).

Bakterie rodu *Bacteroides* jsou z celého kmene zastoupeny nejhojněji (Sghir et al. 2000). Velmi dobře prostudovaný je zástupce *B. thetaiotaomicron*, prominentní člen lidské mikrobioty, který se živí hostitelskými O-glykany mucinového typu. Tato vlastnost patrně představuje velmi důležitou evoluční složku jejich adaptace na střevní prostředí (Martens et al. 2009). Nepostradatelným druhem spadajícím pod tento rod je též *B. fragilis*. *Bacteroides fragilis* (ve spolupráci s *Bacillus subtilis*) je významným aktérem při formování GALT (střevní lymfatické tkáně). Protože zprostředkovávají správnou imunitní odpověď, musejí být přítomné obě (Rhee et al. 2004; Mazmanian et al. 2005; Bouskra et al.

2008). O dalších interakcích mezi *Bacteroides fragilis* a hostitelem bude pojednáno v kapitole 2.3.

### 1.1.3 Actinobacteria

Actinobacteria jsou gram pozitivní bakterie s vysokým obsahem G+C v DNA. V hledáčku vědců se pohybují již dlouhou dobu díky svým schopnostem produkovat bioaktivní látky, které mají rozmanité využití v medicíně. Poslední dobou se mluví též o jejich potenciálnímu využití při léčbě rakoviny, kvůli jejich schopnosti syntetizovat protirakovinné sloučeniny (Pongen et al. 2023).

Proslulým rodem kmene Actinobacteria je rod *Bifidobacterium*. Mezi hlavní benefity, které nám *Bifidobacteria* zprostředkovávají patří ochrana před infekcemi, konkrétně za pomoci acetátu, který tyto bakterie produkují a který zlepšuje intestinální obranyschopnost (Fukuda et al. 2011). Dále modulují náš imunitní systém indukcí regulačních T lymfocytů (Verma et al. 2018) a mají též sacharolytickou funkci. První plně dekodovaný bifidobakteriální genom patří komenzální bakterii *B. longum* (Schell et al. 2002). Některé komplexní cukry, které jsou v mateřském mléce, nedokáže strávit novorozenec, ale jsou určeny pro bakteriální symbionty, jako jsou *Bifidobacteria*. Genom *B. longum subspecies infantis* obsahuje oblast s geny, jejichž produkty se podílejí na metabolismu těchto komplexních cukrů. U příbuzných bifidobakterií, které nejsou součástí lidského střeva, je však nenajdeme, což ukazuje na koevoluci mezi bifidobakterií a hostitelem (Roger et al. 2010). Nedávná studie ukázala, že 9 z 10 amerických kojenců tuto symbiotickou bakterii postrádá (Casaburi et al. 2021). Dalším významným zástupcem je v probiotických přípravcích hojně zastoupený *B. bifidum*, o němž bude pojednáno kapitole 2.3.

### 1.1.4 Proteobacteria

Tyto gram negativní bakterie, jejichž vnější membrána obsahuje lipopolysacharidy (LPS) se dělí do šesti tříd, které jsou si příbuzné na molekulární úrovni, nicméně morfologicky ani fyziologicky si podobné nejsou. Patří mezi ně i několik významných lidských patogenů, jako je např. *Brucella*, *Rickettsia*, *Escherichia*, *Salmonella* či *Helicobacter* (Rizzatti et al. 2017).

Nejnámějším zástupcem tohoto kmene je výše zmíněná *E. coli*, jejíž výskyt v lidském střevě může mít na hostitele kladný i záporný vliv. Brzy po porodu kolonizují tyto fakultativně anaerobní bakterie dětské střevo a vytvářejí vhodné prostředí pro bakterie kmene

Bacteroides či pro *Bifidobacteria*, které jsou striktně anaerobní (Mueller et al. 2015). *E. coli* také syntetizuje vitamín B<sub>12</sub> (Li et al. 2020).

### 1.1.5 Verrucomicrobia

Nejvýznamnějším a nejlépe probádaným členem tohoto kmene je bakterie *Akkermansia muciniphila*, která je zároveň jediným zástupcem tohoto kmene obývajícím lidské střevo. *A. muciniphila* žije v těle hostitele symbioticky, signalizuje imunitním a metabolickým drahám a produkuje enzymy, které degradují střevní mucin převážně na propionovou a octovou kyselinu, čímž způsobují nastartování adaptačního mechanismu střevní bariéry a její zesílení. V nedávné době vzbudila *A. muciniphila* značnou pozornost díky své schopnosti chránit hostitele před obezitou vyvolanou špatným stravováním, která byla pozorována u myších modelů (de Vos 2017; Ottman et al. 2017).

### 1.1.6 Fusobacteria

Kmen gram negativních, fakultativně anaerobních bakterií, které se rovněž běžně vyskytují v lidském gastrointestinálním traktu (Gupta et al. 2014). Ovšem existují i zástupci, kteří mají na svého hostitele patogenní vliv. Je jím např. *F. nucleatum*, který je asociován s revmatoidní artritidou a pozitivně koreluje se závažností nemoci (Hong et al. 2023). Ve srovnání se zdravou tkání byl zaznamenán zvýšený výskyt těchto bakterií v kolorektálních adenomech. Na rozdíl od jiných bakterií spojovaných s kolorektálními karcinomy ovšem *F. nucleatum* nezhoršuje kolitidu ani enteritidu, nicméně data naznačují, že Fusobacteria prostřednictvím nábory imunitních buněk infiltrujících nádor vytvářejí prozánětlivé mikroprostředí, které podporuje progresi nádorů (Kostic et al. 2013).

### 1.1.7 Cyanobacteria

Cyanobacteria patří k nejstarším organismům na zemi, přičemž fosilní nálezy tohoto bakteriálního kmene jsou datovány do období před 3,5 miliardami let (Schopf a Packer 1987). V lidském střevě se vyskytuje především třída Melainabacteria. Studie z roku 2019 ukázala negativní korelaci mezi výskytem cyanobakterií ve střevě a obezitou. Ačkoli tvoří důležitou součást střevního mikrobiomu, konkrétnější informace o jejich vlivu na hostitele jsou stále předmětem výzkumu (Soo et al. 2014; Hu a Rzymiski 2022).

## 1.2 Enterotypy

Rozsáhlá studie publikovaná v roce 2011 v časopise *Nature* dokázala existenci tzv. enterotypů. Enterotypy můžeme definovat jako shluky střevních bakterií o specifickém složení, které lze rozdělit do tří stabilních skupin na základě převládajících bakteriálních druhů. Objev enterotypů poukázal na existenci limitovaného počtu dobře vyvážených symbiotických stavů mezi hostitelem a mikroby, které mohou odlišně reagovat na stravu a užívání léků, a které nejsou závislé na etnickém původu či geografii (Arumugam et al. 2011).

Jsou rozlišovány tři enterotypy, Bacteroidetes, Prevotella a Ruminococcus. Enterotyp 1, Bacteroidetes, se skládá převážně z bakterií rodu *Bacteroides* (společně např. s *Parabacteroides* či *Alistipes*). Čerpá energii zejména z fermentace sacharidů a proteinů, neboť bakterie tohoto rodu se vyznačují vysokým sacharolytickým potenciálem a mají zvýšený počet genů kódujících enzymy degradující tyto substráty (galaktosidázy, proteázy). Tento enterotyp je asociován s tzv. západní dietou, stravou bohatou na živočišné bílkoviny, jednoduché cukry, aminokyseliny a nasycené mastné kyseliny, a naopak chudou na potraviny rostlinného původu (Arumugam et al. 2011; G. D. Wu et al. 2011).

Enterotyp 2 sestává z bakterií rodu *Prevotella* a *Desulfovibrio*, které synergicky působí na degradaci mucinových glykoproteinů. Je pro něj charakteristická přítomnost *Paraprevotella* (kmen Bacteroidetes) a *Catenibacterium* (kmen Firmicutes). Bakterie rodu *Prevotella* velmi dobře štěpí rostlinné polysacharidy a fermentují vlákninu na butyrát. Tento enterotyp je spojován se stravou bohatou na vlákninu a komplexní sacharidy, je proto typický pro vegetariány či společnosti s jídelníčkem středomořského typu (Arumugam et al. 2011; De Filippis et al. 2016).

Enterotyp 3 je tvořený bakteriemi *Ruminococcus* a *Akkermansia*, dokáže vázat muciny, indukovat jejich hydrolýzu a následně vstřebávat vzniklé jednoduché cukry. Ačkoliv jsou všechny metabolické dráhy vitamínů zastoupeny ve všech vzorcích, enterotypy 1 a 2 jsou obohaceny o biosyntézu biotinu, riboflavinu, folátu či askorbátu. Tyto fylogenetické a funkční rozdíly mezi enterotypy tak odrážejí různé kombinace mikrobiálních trofických řetězců, které pravděpodobně ovlivňují synergické interakce s lidským hostitelem (Arumugam et al. 2011; G. D. Wu et al. 2011).

### 1.3 Střevní dysbióza

Jak napovídá etymologie slova, pojem střevní dysbióza označuje nerovnováhu ve složení a funkci střevního mikrobiomu. Dys- (δυσ) znamenající „špatný“ nebo „porušený“, bióza (βίωση) pocházející z řeckého bíos (βίος), což znamená „život“. Střevní mikroorganismy hrají klíčovou roli nejen při trávení, ale pomáhají koordinovat také imunitní systém a udržovat celkovou homeostázu střeva a nakonec i těla. Při narušení správného poměru bakterií vlivem stravy, konzumace antibiotik, umělých sladidel, léků či potravinových aditiv, infekcí, zánětů a v neposlední řadě také hygieny může docházet k rozvoji zdravotních problémů a onemocnění (Russell et al. 2012; Ma et al. 2014; Hrnčirova et al. 2019; Hrnčir 2022). Dysbióza je zpravidla charakterizována snížením počtu či úplnou absencí komenzálních bakterií vedoucím ke snížení mikrobiální diverzity (Mosca et al. 2016) a naopak zvýšeným výskytem potenciálně patogenních bakterií z kmene Proteobacteria (Larsen et al. 2010; Zhu et al. 2013). Ideální poměr střevních bakterií se různí, vždy by však ve střevě dospělých měly převládat bakterie kmenů Bacteroidetes a Firmicutes v závěsu s kmenem Actinobacteria. Proteobacteria se v lidském střevě také běžně vyskytují, jak ovšem bylo zmíněno výše, jejich počty by neměly být vysoké.

Poměr střevních bakterií kmene Firmicutes a Bacteroidetes se během života vyvíjí a liší. Za pomoci metody kvantitativní PCR byly zjištěny následující rozdíly. U kojenců ve věku 3 týdnů až 10 měsíců byl poměr roven 0.4, udávající nižší proporcii Firmicutes ku Bacteroidetes. Jejich mikrobiotě dominovaly bakterie rodu *Bifidobacteria* z kmene Actinobacteria, které jsou esenciální pro trávení mateřského mléka. U dospělých starých 25 až 45 let se tento poměr změnil na hodnotu 10.9 ku prospěchu Firmicutes. Konkrétně došlo ke zvýšení výskytu *C. leptum* a *C. coccoides*. U seniorů ve věku 70 až 90 let však poměr opět klesl na hodnotu 0.6, indikující vyšší zastoupení Bacteroidetes. Ke stáří se též vázala snížená celková mikrobiální diverzita a zvýšený výskyt *E. coli*. Počet střevních bakterií byl u dospělých mnohonásobně vyšší, než u kojenců a seniorů (Mariat et al. 2009).

Dodnes není zcela jasná kauzalita mezi dysbiózou a onemocněním hostitele, tj. zda je dysbióza příčinou, nebo důsledkem konkrétního onemocnění, jisté však je, že spolu úzce souvisejí. Existuje několik příkladů, kde změny ve složení střevního mikrobiomu předcházejí vzniku onemocnění. Je tomu tak například u cukrovky 1. typu (Kostic et al. 2015) či

u Parkinsonovy choroby (Scheperjans et al. 2015). Výsledky experimentů, při kterých vědci přenášeli mikrobiotu gnotobiotických myší do tzv. germ-free myší bez bakteriálního osídlení ukázaly, že pokud se přenesou mikrobiota z nemocné myši na zdravou, může původně zdravá myš začít vykazovat stejné příznaky, jako nemocná myš. Dysbiotický mikrobiom tedy zřejmě příčinou onemocnění být může (Turnbaugh et al. 2006; Schaubeck et al. 2016).

Dysbióza je spojena i s dalšími poruchami a onemocněními, jako je cukrovka 2. typu (Larsen et al. 2010), idiopatický střevní zánět (IBD) (Zhou et al. 2018), endometrióza (Jiang et al. 2021) či syndrom dráždivého tračníku (IBS) (Ait-Belgnaoui et al. 2005). U lidí s diagnostikovanou cukrovkou druhého typu byl zjištěn snížený poměr bakterií kmene Firmicutes a třídy Clostridia, ve srovnání s kontrolní skupinou (Larsen et al. 2010). Snížený počet Firmicutes, který je asociován také s idiopatickým střevním zánětem (IBD) negativně koreluje se závažností zánětu (Zhou et al. 2018). V posledních letech vědci zkoumají vliv střevní dysbiózy také na onemocnění endometriózou, které spojují se sníženým počtem bakterií rodu *Lactobacillus* a zvýšeným výskytem oportunistických patogenů. Přestože jsou tyto poznatky teprve v počátcích, antibiotika a probiotika se ukazují jako perspektivní možnost léčby endometriózy a otevírají dveře dalšímu zkoumání (Jiang et al. 2021). Onemocněním vznikajícím na základě stresem indukované střevní dysbiózy se dále bude věnovat kapitola 3.

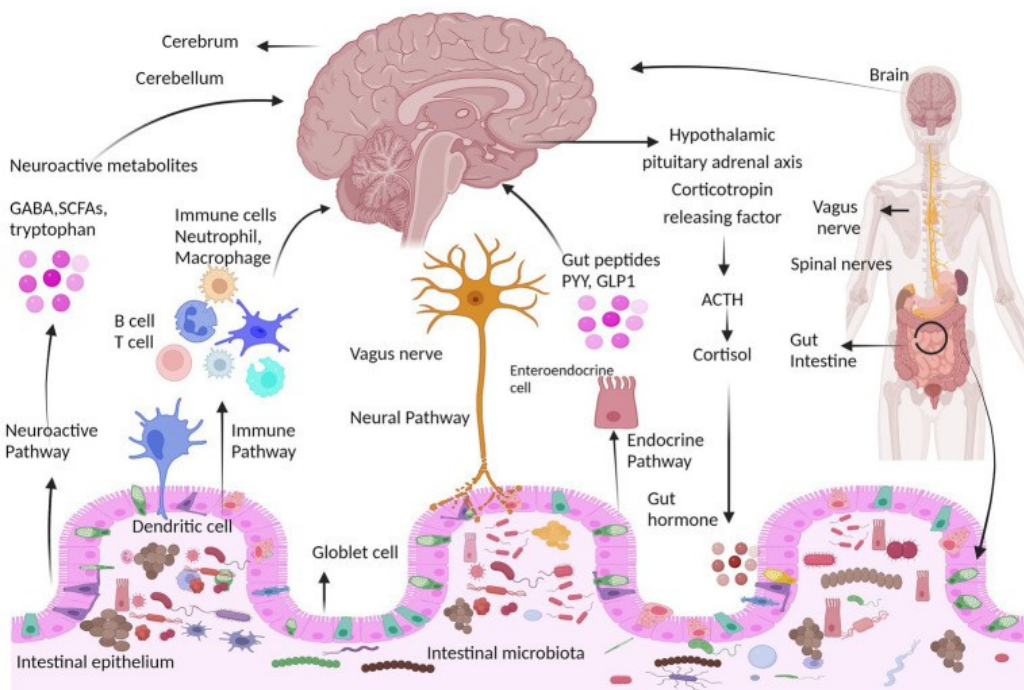
## **2 Mechanismy, jakými stres ovlivňuje střevní mikrobiom**

Stres je silným faktorem v rámci fyziologických změn u mnoha organismů, a má vliv i na střevní mikrobiom. Lze jej definovat jako nespécifickou odpověď organismu na jakýkoliv požadavek, který je na něj kladen (Selye 1938). Mozek rozlišuje mezi dvěma typy stresorů, fyzickými, které způsobují skutečné narušení fyziologického stavu organismu, jako je např. infekce či krvácení a psychickými, které ohrožují aktuální stav jedince, tedy např. sociální konflikt, nepříjemné podněty z prostředí či signály související s predátory (Dickerson a Kemeny 2004; Crielaard et al. 2021).

Výzkumy naznačují, že střevní mikrobiota může interagovat s mozkem hostitele a hrát klíčovou roli v patogenezi neuropsychiatrických poruch. Postupně jsou odhalovány mechanismy vzájemné komunikace na ose střevo-mozek-mikrobiom, avšak značná část

těchto procesů zůstává nejasná. Vitalisté<sup>4</sup> počali systematictěji zkoumat možnost propojení střeva a mozku v 18. století (Haigh 1975), nicméně vliv zažívání na mysl a emoce byl znám již ve starověkém Řecku či Číně. Již tehdy se v medicíně např. používala transplantace stolice jako metoda léčby (Zhang et al. 2012).

Tato kapitola se bude věnovat třem hlavním osám, na kterých, mnohdy oboustranně, funguje interakce mezi stresem hostitele a jeho střevním mikrobiomem. Jedná se o propojení mikrobiomu a neuroendokrinního systému, dále o propojení symbiontů s autonomní nervovou soustavou a vzájemné ovlivňování mikrobiomu a imunitního systému hostitele (obr. 1). Přestože je pro přehlednost pojednáváno o každé z těchto os samostatně, nejedná se o oddělené entity. Osy společně interagují, a je těžké je kategorizovat jako samostatně fungující, neboť účinky stresu se často promítají do všech těchto drah současně. V sekcích 2.1 až 2.3 bude pojednáno o fyziologii těchto os, zatímco konkrétní dopady stresu na jejich fungování budou rozebrány dále v kapitole 3.



**Obrázek 1** Zobrazuje komunikační osy mezi mozkem a střevní mikrobiotou. Jde o imunitní dráhu (cytokiny, imunitní a dendritické buňky, krátkořetězcové mastné kyseliny a mikrobiální metabolity); neurální dráhu (enterický nervový systém, bloudivý nerv, míšní nervy); neuroendokrinní dráhu (hypothalamo-hypofýzo-nadledvinová osa (HPA osa) a neurotransmitery. Aktivace HPA osy spouští uvolnění kortikotropin uvolňujícího

<sup>4</sup> Filozofický a přírodovědecký směr, který se zakládá na přesvědčení, že organismy vznikají za přispění specifické životní síly, lat. vis vitalis (Coulter et al. 2019).

faktoru (CRF), díky čemuž dochází k uvolnění adrenokortikotropní hormonu (ACTH) a produkci kortizolu. Ten hraje klíčovou roli v regulaci neuroimunitních reakcí. Také bloudivý nerv zprostředkovává obousměrnou komunikaci mezi střevem a mozkiem a je aktivován mj. neurotransmitery a cytokiny (převzato od Ullah et al. 2023).

## 2.1 Neuroendokrinní systém

Hlavním znakem stresové odpovědi je aktivace hypothalamo-hypofýzo-nadledvinové osy (HPA osy) (Dayas et al. 2001). Ta je tvořena třemi hlavními strukturami, hypothalamem, hypofýzou a kůrou nadledvin. Při stresovém podnětu začne hypothalamus produkovat kortikotropin uvolňující faktor (CRF). V reakci na CRF hypofýza uvolní do krevního oběhu adrenokortikotropní hormon (ACTH) (Rivier a Vale 1983), a ten aktivuje kůru nadledvin, která začne produkovat kortizol. Kortizol zvyšuje hladinu glukózy v krvi, potlačuje imunitní odpověď a ovlivňuje paměť a emoce. Jakmile je hladina kortizolu dostatečně vysoká, dojde k inhibici uvolňování CRF a ACTH a regulaci produkce tohoto stresového hormonu (Smith a Vale 2006).

První důkaz o obousměrné komunikaci mezi mozkiem a střevním mikrobiomem přišel na začátku tohoto tisíciletí. Vědci zjistili, že kolonizující mikrobiota pozměňuje odpověď HPA osy na stres z omezení pohybu. Svou hypotézu testovali na dvou skupinách myší: (a) myších bez střevní mikrobioty a (b) myších se specifickou mikrobiotou bez patogenů. U skupiny (a) byla HPA odpověď na stres z omezení pohybu citlivější než u skupiny (b) a u obou skupin nebyl pozorován rozdíl v reakci na stres vyvolaný éterem. HPA odpověď na znehybnění je ovlivňována limbickým systémem a vyžaduje zpracování mnoha sensorických signálů, kdežto odpověď na stres způsobený éterem toto nevyžaduje. Tyto výsledky naznačují, že kognitivní zpracování v limbickém systému může být zapojeno do zesílené odpovědi u myší bez střevní mikrobioty. Komenzální střevní mikrobiota tedy reguluje vývoj stresové odpovědi HPA osy (Sudo et al. 2004). Novější studie ukazují, že např. potkani, jejichž mikrobiota byla vlivem stresu pozměněna, vykazují oproti kontrolní skupině bez střevní mikrobioty hyperaktivaci HPA osy a zvýšené hladiny ACTH a kortizolu (Wu et al. 2020).

Modulace opačným směrem, tedy od hostitelova mozku skrze osu HPA až ke střevu může mít vliv na střevní dysbiózu či prozánětlivé stavy. Aktivace HPA osy vedoucí ke zvýšené hladině kortizolu způsobila u testovaných jedinců nárůst zastoupení kmene Proteobacteria

ve srovnání s týmiž jedinci před aktivací HPA osy a tedy normální hladinou kortizolu (Šik Novak et al. 2022). Snížená funkce HPA osy činí hlodavce náchylnější k rozvoji gastrointestinálního zánětu při stresových situacích (Mawdsley a Rampton 2005).

Komunikace mezi střevním mikrobiomem a mozkiem skrze HPA osu úzce souvisí i s dalšími systémy, jako je imunitní systém, enterická nervová soustava či s produkcí signálních molekul v podobě hormonů, neurotransmiterů a mastných kyselin s krátkým řetězcem, jímž se věnuje další část této kapitoly.

## **2.2 Autonomní nervová soustava**

Nervová soustava a střevní mikrobiota spolu intenzivně komunikují a ovlivňují excitabilitu střevních neuronů, a podobně jako u imunitního systému dochází k obousměrné komunikaci. Přítomnost mikrobioty je nezbytná pro normální funkci střevních sensorických neuronů, konkrétně intrinzických primárních aferentních neuronů, které jsou součástí střevního nervového systému. Studie na myších ukázaly, že její absence vede ke snížení dráždivosti těchto neuronů – mikrobiota přispívá k udržení jejich normální aktivity (McVey Neufeld et al. 2013).

Kromě ovlivnění sensorických neuronů reguluje střevní mikrobiota také sympatické nervové dráhy. Deplece mikrobioty vede ke zvýšené expresi cFos, což je transkripční faktor a marker neuronální aktivity, v sympatických střevních gangliích. Naopak kolonizace germ-free myší bakteriemi produkujícími krátkořetězcové mastné kyseliny (SCFAs) vedla k potlačení exprese cFos. Deplece mikrobioty se dále projevila aktivací sensorických jader mozkového kmene a eferentních sympatických premotorických neuronů, které regulují střevní motilitu. Tyto výsledky ukazují, že aktivace sympatické inervace střeva závisí na přítomnosti mikrobioty (Muller et al. 2020). Epinefrin se váže na beta-adrenergní receptory a zpomaluje motilitu střeva. Pokud jsou tyto receptory blokovány, alfa-adrenergní receptory zůstávají aktivní a motilitu střeva urychlují. U chronicky stresovaných potkanů, kteří mají vlivem stresu zvýšenou cirkulaci norepinefrinu, došlo ke zvýšení genové exprese pro Ca<sup>2+</sup> L-tyt kanálů v hladké svalovině střeva, což také vedlo ke zvýšené motilitě střeva (Hirst a Silinsky 1975; Choudhury et al. 2009).

Parasympatický vliv na gastrointestinální trakt je zprostředkováván především bloudivým nervem. Jeho dorsální motorické jádro (DMV) obsahuje různé podtypy neuronů, z nichž každý cílí na specifické enterické neurony v odlišných částech trávicího traktu. Tato organizace umožňuje přesnou regulaci různých trávicích funkcí, jako je kontrakce a relaxace žaludku, sekrece trávicích enzymů a střevní motilita. Hypotézu, že specifické vagální neurony ovlivňují funkce GI selektivně potvrdila nedávná studie, využívající transkriptomiku DMV neuronů (Tao et al. 2021).

Centrální jádra amygdaly (CeA), která je spojována s emočními prožitky a regulací stresových odpovědí, jsou skrze bloudivý nerv spojena s Brunnerovými žlázami (BG) v tenkém střevě. Vědci zjistili, že díky tomuto propojení dokáže amygdala modulovat střevní mikrobiom. Chronický stres inhibuje neurální aktivitu na ose CeA-DMV-BG. Stejný, avšak méně výrazný efekt měl i akutní stres. Stresovaným jedincům se vytvořily léze na Brunnerových žlázách, což je vystavilo vyššímu riziku střevních infekcí, zvýšené střevní permeabilitě a pozměněnému imunitnímu profilu. Brunnerovy žlázy také přestaly vylučovat hlen, který je nezbytný pro proliferaci střevní mikrobioty, obzvláště pro bakterie rodu *Lactobacillus*, jejichž počty se tak výrazně snížily. Vědci pomocí chemogenetické stimulace CeA a DMV přišli na to, že aktivace centrální amygdaly nebo vagálního parasympatického nervového systému postačí ke zvrácení negativních efektů stresu na mikrobiom a imunitu. Studie dále ukazuje, že je tato komunikace obousměrná a mikrobiom dokáže ovlivňovat mozek za pomoci senzoričkových vláken bloudivého nervu. Ta jsou schopna detekovat bakteriální metabolity a na jejich základě spouštět autonomní odpovědi (Chang et al. 2024).

Nová studie z roku 2024 odhalila systém neurálního okruhu, který prostřednictvím bloudivého nervu reguluje rovnováhu mezi prozánětlivými a protizánětlivými reakcemi. Vědci prokázali, že cytokiny samy zprostředkovávají aktivaci osy bloudivého nervu a mozku. Dále identifikovali populaci neuronů bloudivého nervu, která reaguje na prozánětlivé signály a další populaci neuronů, která reaguje na protizánětlivé signály. Kaudální jádro solitárního traktu (cNST) poté reguluje rozsah zánětlivé odpovědi a zajišťuje homeostatickou rovnováhu mezi jednotlivými stavy (Jin et al. 2024).

Také neurotransmitery produkované střevní mikrobiotou působí na enterický nervový systém, který prostřednictvím bloudivého nervu přenáší signály do mozku. Jedná se

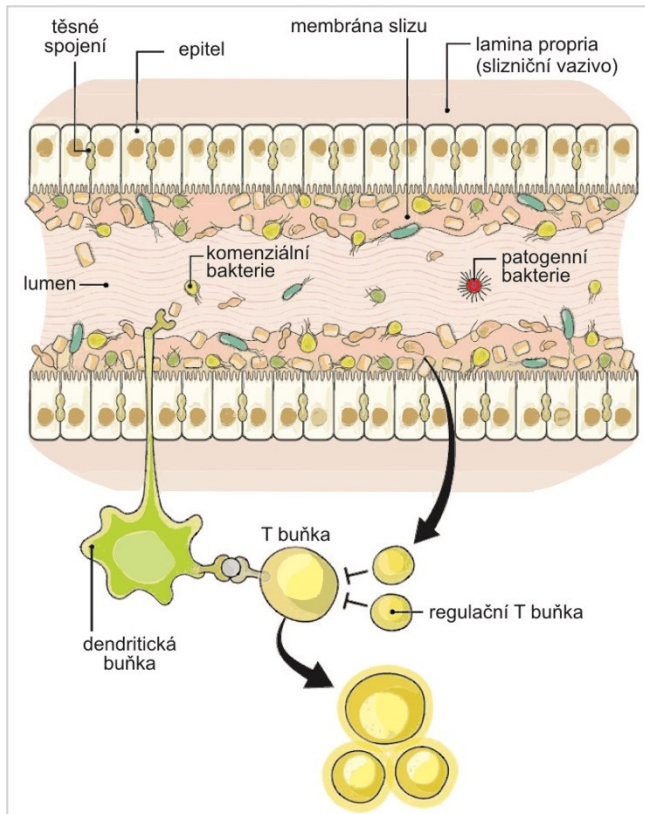
o serotonin (produkují bakterie rodu *Streptococcus*, *Escherichia*), acetylcholin (*Lactobacillus*), dopamin (*Bacillus*), kyselinu  $\gamma$ -aminomáselnou (GABA; *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*) či norepinefrin (*Escherichia*, *Bacillus*) (Lyte 2011; Yano et al. 2015; Strandwitz et al. 2018). Přes 90 % serotoninu je syntetizováno ve střevě, střevní bakterie jsou důležitými regulátory hostitelské produkce serotoninu (Yano et al. 2015). Tento neurotransmitter není významný jen svou nejznámější schopností pozitivně ovlivňovat náladu, ovlivňuje též regeneraci tkání (Lesurtel et al. 2006), koagulaci krevních destiček (White 1970) či produkci kostní hmoty (Ducy 2011). Střevní mikroorganismy vytváří kromě dopaminu také prekurzor dopaminu L-DOPA (Wang et al. 2021) a *Lactobacillus reuteri* reguluje produkci oxytocinu svého hostitele (Danhof et al. 2023) a také tryptofanu, prekurzoru serotoninu (Chen et al. 2022).

Dalším neurotransmiterem produkovaném ve střevě je GABA. Za její produkci je zodpovědný zejména bakteriální rod *Bacteroides*, pak také *Parabacteroides* a *Escherichia*. Bylo zjištěno, že u pacientů s depresivní poruchou, která je spojována s pozměněnou GABA-mediovanou odpovědí, relativní zastoupení bakterií rodu *Bacteroides* negativně korelovalo s mozkovými znaky spojenými s depresí (Strandwitz et al. 2018). GABA je hlavním inhibičním neurotransmiterem, který pomáhá redukovat stres a úzkosti (Abdou et al. 2006). Ovlivňuje také řadu imunologických procesů, jako je migrace monocytů, proliferace T buněk a sekrece prozánětlivých cytokinů (Yang et al. 2013). Norepinefrin neboli noradrenalin pocházející ze střeva zvyšuje expresi prozánětlivého cytokinu IL-1 $\beta$  a protizánětlivého cytokinu IL-10 (Zhou et al. 2005). Chybí bližší zmínka o acetylcholinu, co dělá dopamin. Nahoře máte jednoduchý výčet, pak zaměření na serotonin a GABA, doplnila bych dvě věty, ať je to konzistentní.

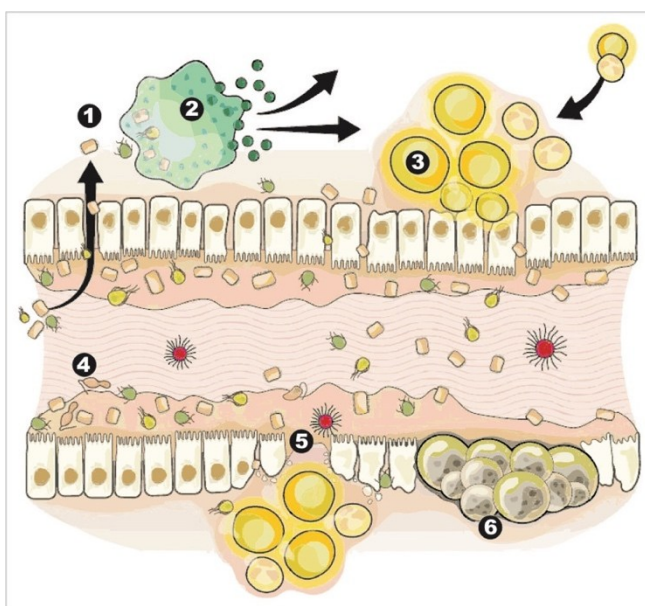
## 2.3 Imunitní systém

Střevní mikrobiota a imunitní systém hostitele se navzájem ovlivňují v obousměrném vztahu. O modulaci ze strany hostitele svědčí v základu skutečnost, že přirozená střevní mikrobiota může v trávicím traktu přetrvávat, aniž by vyvolávala zánětlivou odpověď. To je možné díky intestinální bariéře, tvořené dvěma vrstvami hlenu, která zabraňuje kontaktu mezi lumenální mikrobiotou a epitelální vrstvou střeva. Hlen je složený z mucinových glykoproteinů, vnitřní vrstva je hustá a neumožňuje průchod žádným mikroorganismům, zatímco vnější vrstva je komenzální mikrobiotou osídlena. Její glykany slouží nejen jako zdroj živin, ale také jako vazebná místa pro komenzální bakterie (Johansson et al. 2011). Mezi imunitním systémem

hostitele a symbionty ve střevě však dochází k neustálému aktivnímu sjednávání, na kterém se podílejí bakterie se svými signály v interakci s dendritickými buňkami hostitelova imunitního systému, které mohou aktivovat další imunitní reakce (viz obr. 2 a 3).



**Obrázek 2** Bakterie hrají klíčovou roli v regulaci imunitního systému, mimo jiné prostřednictvím interakce s dendritickými buňkami, které se nacházejí pod epitelem střevní sliznice. Tyto buňky jsou schopné pronikat skrze epitel až do střevního lumenu, kde monitorují přítomnost patogenů. Pokud je detekován cizorodý agens, spouštějí aktivaci T lymfocytů a tím i imunitní odpověď. Při narušení této rovnováhy, například poškozením epitelové bariéry, však mohou mikroorganismy pronikat skrz a vyvolat nepřiměřenou zánětlivou reakci, do níž se zapojují makrofágy, dendritické buňky a následně i T buňky, čímž dochází k jejímu dalšímu zesílení (Eisenstein 2018).



**Obrázek 3** Pokud dojde k narušení těsných spojení (1) začnou bakterie pronikat mimo lumen střeva. Tam je pohlty makrofágy (2) a začnou vysílat prozánětlivé signály. Dojde k aktivaci T buněk (3), které svou aktivitou dále naruší epiteliální bariéru (5). Pokud stav přetrvává, může dojít až ke kritickému narušení epiteliální bariéry (6) a zvýšenému riziku vzniku rakoviny (Eisenstein 2018).

Udržovat bakterie v lumen střeva a zamezit jejich úniku do hostitelských tkání napomáhá také imunoglobulin A (IgA) tím, že se v lumen střeva váže na jejich antigeny, čímž zabraňuje

jejich úniku do okolních tkání (Macpherson et al. 2000). V roce 2018 byla v časopise *Science* zveřejněna studie pojednávající o komunikaci mezi bakterií *B. fragilis* a imunitním systémem novorozence. *B. fragilis* je schopna měnit svůj povrch tak, aby se na něj mohl navázat imunoglobulin A hostitele, což bakterii usnadní spojení se střevní sliznicí, a to vede ke snadnější kolonizaci střeva (Donaldson et al. 2018). Výzkum prováděný v roce 2020 ukázal, že suplementace *B. bifidum* u kojenců alergických na bílkovinu kravského mléka snížila projevy alergie, hladinu IgE v krvi kojenců a zlepšila protizánětlivou odpověď (Jing et al. 2020). Další výzkumy ukázaly, že *B. bifidum* společně s *B. breve* dokáží zmírnit příznaky průjmu, způsobeného enterotoxigenní *E. coli*. Oba kmeny významně snížily obsah vody ve stolici postižených jedinců, potlačily produkci faktoru nádorové nekrózy  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) a obnovily nevyváženou střevní mikroflóru. *B. bifidum* také ovlivnil imunitní odpověď zvýšením produkce interleukinu 10 (IL-10) (Yang et al. 2021).

Antimikrobiální proteiny představují další mechanismus, kterým disponuje imunitní systém založený na vztahu hostitel-bakterie, a který pomáhá udržovat bakterie tam, kde jsou hostiteli prospěšné. Některé antimikrobiální proteiny jsou syntetizovány v tenkém střevě bez pomoci střevních bakterií (Pütsep et al. 2000), jiné k expresi potřebují bakteriální signály, zprostředkované aktivací receptorů rozeznávající patogeny (PRRs) (Vaishnava et al. 2008). Mezi tyto receptory patří např. Toll-like receptory a proteiny obsahující doménu pro vazbu nukleotidů a oligomerizaci (NOD2), rozpoznávající mikrobiální molekulární vzory. Antimikrobiální proteiny následně eliminují bakterie, které proniknou k epiteliální vrstvě střeva, nezávisle na tom, zda jsou to komenzální či patogenní organismy (Hooper et al. 2003; Kobayashi et al. 2005; Vaishnava et al. 2008).

Imunosupresi v oblasti střevního epitelu se věnovali američtí vědci. Jejich studie ukázala, že symbiotické bakterie dokáží blokovat aktivaci signální kaskády, vedoucí k produkci antimikrobiálních proteinů, a to tak, že zamezí transkripčnímu faktoru NF- $\kappa$ B, aby se odpojil ze svého inhibičního komplexu. Patogenní bakterie rodu *Salmonella* toto nedokáží (Neish et al. 2000; Kelly et al. 2004). Jiná studie zas poukázala na fakt, že symbiotické bakterie, jako *B. thetaiotaomicron* spouštějí expresi TLR-dependentního antimikrobiálního faktoru i přes absenci patogenních organismů. Imunosuprese v oblasti střevních epiteliálních buněk stále zůstává otevřenou otázkou (Vaishnava et al. 2008). Imunomodulační aktivita střevní

mikrobioty zahrnuje schopnost stimulovat vrozené lymfoidní buňky (ILC) ke transkripci interleukinu 22. Výsledná IL-22 dependentní mukózní odpověď umožňuje přežití mikrobiálních komunit, zároveň však chrání sliznici před zánětem (Zelante et al. 2013). Komenzální bakterie přispívají též ke snížené propustnosti střev a zlepšené integritě těsných spojů díky zvýšení produkce glukagonu podobného peptidu-2 (GLP-2) (Cani et al. 2009). Bakterie rodu *B. fragilis* také řídí vývoj Foxp3+ regulačních T buněk imunitního systému a jejich absence je asociována se zvýšeným výskytem úzkosti (Round a Mazmanian 2010; Hsiao et al. 2013).

Studie českých vědců se zaměřila na to, jak přítomnost mikrobioty ovlivňuje steroidní odpověď organismu na imunitní stresory. Experiment byl prováděn na myších se specifickou mikrobiotou bez patogenů (SPF) a na germ-free myších, tedy myších bez mikrobioty (GF). Obě skupiny byly vystaveny akutnímu imunitnímu stresoru v podobě injekce anti-CD3 protilátky, která stimuluje adaptivní imunitní odpověď. SPF myši vykazovaly zvýšení hladiny kortikosteronu, naopak kortikosteronová odpověď GF myší byla oslabena. To poukázalo na fakt, že absence střevní mikrobioty omezuje schopnost HPA osy reagovat na akutní imunitní stres. SPF myši dále vykazovaly vyšší expresi steroidogenních enzymů v nadledvinách. Tyto enzymy jsou nezbytné pro biosyntézu steroidních hormonů, střevní mikrobiota tak napomáhá modulovat i hormonální odpovědi těla (Vagnerová et al. 2024).

### **3 Role stresu v modulaci střevní mikrobioty**

Dospělí, ale i velmi mladí lidé a děti jsou vystavováni mnohým stresorům a žijí ve velmi náročném prostředí přesyceném podněty. Právě raný životní stres je predispozičním faktorem pro rozvoj chronických střevních poruch v dospělosti, neboť může vést např. k narušení střevní bariéry a jejímu trvalému poškození (F. Smith et al. 2010). Tato kapitola se věnuje vlivu akutního a chronického stresu na střevní mikrobiom a potenciálnímu rozvoji mnohých onemocnění v důsledku stresem indukované dysbiózy. Pro čitelnost a jednoduchost jsou uváděny všechny osy v kapitole společně, neboť jsou vzájemně propojené.

Vliv stresu na modulaci střevní mikrobioty se ukazuje být stejně důležitý, jako vliv modulace střevní mikrobioty na stresovou odpověď. Nová studie z kraje roku 2025 uvádí, že střevní mikrobiota hraje klíčovou roli v regulaci rytmicity HPA osy a ovlivňuje stresovou odpověď

v průběhu dne. Střevní dysbióza vede k narušení sekrece glukokortikoidů a výsledná hyperaktivace HPA osy způsobuje časově specifické poruchy stresové odpovědi a chování. Je pravděpodobné, že ústřední roli hraje *Lactobacillus reuteri*. Studie tak poskytla důkazy o tom, že mikrobiota cirkadiálně reguluje stresovou odpověď a je nezbytná pro adaptivní reakce na stresory v průběhu dne (Tofani et al. 2025). Kromě toho bylo prokázáno, že zdravý střevní mikrobiom dokáže zvýšit motivaci k fyzické aktivitě. Produkuje metabolity, které aktivují sensorické neurony a zvyšují produkci dopaminu, díky němuž se zintenzivňují příjemné pocity při pohybu. To vede k lepšímu fyzickému výkonu a větší motivaci k pohybu (Dohnalová et al. 2022). Vzhledem k tomu, že se tyto poznatky týkají každodenní běžné regulace stresové odpovědi, ne přímo akutního či chronického stresu, byly zařazeny samostatně.

### 3.1 Důsledky akutního stresu

Akutní stres je krátkodobá reakce těla na specifický podnět, který trvá jen omezenou dobu. U lidí může být příkladem zkouška z biochemie, setkání se zvědavým vlkem či nečekaná kolona na D1. U laboratorních pokusů na zvířatech je obvykle akutní stres simulován znehybněním, hlukem či elektrickými šoky. V reakci na stresor dochází k aktivaci HPA osy, uvolnění ACTH do krevního oběhu (Rivier a Vale 1983) a produkci kortizolu. Ten zvýší hladinu glukózy v krvi, potlačí imunitní odpověď a ovlivní paměť a emoce (Smith a Vale 2006).

Mezi dopady akutního stresu patří zvýšená propustnost střeva, která může vést až k jeho hypersenzitivitě a rozvoji syndromu dráždivého tračníku (IBS) (Ait-Belgnaoui et al. 2005). Toto onemocnění vzniká na základě změn ve složení střevního mikrobiomu a má několik podtypů, které se dělí podle jednotlivých příznaků – podtyp projevující se průjmy IBS-D, zácpou IBS-C a nekonzistentními symptomy IBS-U. Každý podtyp tohoto onemocnění je spojen s unikátním složením mikrobioty. Pro lidi s IBS-D a IBS-U je charakteristická snížená bakteriální diverzita spojená s úbytkem Firmicutes, Actinobacteria a Verrucomicrobia a zvýšeným počtem Proteobacteria. Lidé s IBS-C mívají zvýšené počty Verrucomicrobia a Desulfobacterota. U všech podtypů IBS byl zjištěn zvýšený počet oportunistických patogenních bakterií, např. rodu *Escherichia* ve srovnání se zdravými kontrolami. Ruku v ruce se změnou složení jdou i funkční změny střevní mikrobioty. U pacientů s IBS-D a IBS-U

dochází ke snížení aktivity dráhy, která je odpovědná za degradaci laktózy a galaktózy, naopak u pacientů s IBS-C byla aktivita této dráhy zvýšená. Pokud dojde u pacientů s IBS k rozvoji deprese, která IBS často doprovází (Umrani et al. 2021) projevuje se snížením počtu komenzálních bakterií *Bifidobacterium* a snížením syntézy SCFAs (Su et al. 2023).

Mezi další dopady akutního stresu na organismus lze zařadit i zvýšení hladiny prozánětlivých cytokinů v důsledku změny složení mikrobioty. Testované myši byly krátkodobě vystaveny stresu způsobenému narušením sociálních vztahů (SDR). Expozice SDR vedla k výrazným změnám ve složení střevní mikrobioty, a to zejména tehdy, byla-li hodnocena bezprostředně po působení stresoru. U myši došlo ke snížení zastoupení bakterií rodu *Bacteroides* a zvýšení počtu zástupců třídy Clostridia. Kromě toho stresor způsobil nárůst hladin prozánětlivých cytokinů IL-6 a MCP-1, které korelovaly se zvýšeným výskytem tří bakteriálních rodů *Coprococcus*, *Pseudobutyrvibrio* a *Dorea*, rovněž náležících ke třídě Clostridia. V navazujícím experimentu byla myším mikrobiota odstraněna pomocí antibiotického koktejlu, aby bylo možné ověřit, zda má přímý vliv na zvýšení hladin cytokinů. U myši, které prošly antibiotickou kúrou, nedošlo po vystavení SDR k žádnému zvýšení hladin IL-6 a MCP-1. Tato studie tedy poukazuje na významný vliv stresu na složení mikrobioty a současně ukazuje, že přítomnost mikrobioty je odpovědná za zvyšování hladin cytokinů v reakci na stres (Bailey et al. 2011).

### **3.2 Důsledky chronického stresu**

Chronický stres vzniká opakovanou a dlouhodobou přítomností stresoru. Pokud je organismus dlouhodobě vystavován různým a nepředvídatelným stresovým situacím, může dojít ke chronické hyperaktivitě HPA osy, zvýšení hladiny kortikosteronu, rozvoji úzkostných a depresivních stavů a deregulaci imunitního systému (Monteiro et al. 2015; Nair et al. 2021). Zvýšené hladiny kortikosteronu dále ovlivňují stravovací návyky a zvyšují chuť na energeticky bohatá jídla - na sladké, tučné a výrazně slané pokrmy (Dallman et al. 2003). Konzumace tučných a sladkých jídel pak mění složení mikrobiomu ve prospěch enterotypu Bacteroidetes, který je charakteristický vysokým zastoupením bakterií rodu *Bacteroides*. Současně s tím dochází ke ztrátě bakterií rodu *Lactobacillus*, které zlepšují metabolismus glukózy (Rodrigues et al. 2021). Lidé stravující se tzv. západní dietou, pro které je typický

právě tento bakteriální enterotyp jsou náchylní k rozvoji obezity, cukrovky, autoimunitních a kardiovaskulárních onemocnění (Lindeberg et al. 1999; Verboven et al. 2018; DiNicolantonio a O'Keefe 2021). U makaků jávských výrazně zvyšuje chronický psychosociální stres v kombinaci se západní dietou riziko vzniku cukrovky druhého typu (Silverstein-Metzler et al. 2022).

Chronický stres také způsobuje dysfunkci střevní bariéry v podobě úbytku mucinu a zvýšení makromolekulární propustnosti, čímž narušuje slizniční obranyschopnost střeva proti patogenním bakteriím a může tak iniciovat vznik zánětu. Po vystavení chronickému stresu byla ve střevní sliznici pozorována hyperplazie a aktivace žírných buněk, infiltrace neutrofilů a zvýšená aktivita myeloperoxidázy (Söderholm et al. 2002). Dále potkani, kteří byli vystavováni chronickému stresu vykazovali zvýšené hladiny IgA (Reyna-Garfias et al. 2010), což může vést ke vzniku idiopatického zánětu střeva. To proto, že excesivní opláštění bakterií IgA protilátkami obvykle značí zvýšenou přítomnost rezidentních patogenních bakterií (Bamias et al. 2023).

Čínští vědci v roce 2021 provedli experiment na myším modelu za účelem prozkoumání vlivu metabolické signalizace tryptofanové neurotransmise u deprese. Testované myši byly vystavovány chronickému stresu ze znehybnění (CRS) a brzy se u nich začaly projevovat úzkostné a depresivní stavy. Chronický stres narušil metabolismus tryptofanu (Trp), čímž zapříčinil zvýšenou produkci kynureninu (Kyn), jehož toxické účinky se projeví zejména ve střevě. Klíčový enzym této dráhy indolamin-2,3-dioxygenáza (IDO) byl u jedinců vystavených CRS výrazně zvýšen, což dále posilovalo přesměrování Trp metabolismu směrem ke Kyn signalizaci, namísto k produkci serotoninu. Zvýšila se propustnost střeva a mikrobiom CRS myši vykazoval změny ve skladbě, ubylo např. komenzálních *Parabacteroides*. Vzájemná komunikace mezi střevem a mozkem byla dále potvrzena léčbou pomocí antidepresiva citalopram, podáním inhibitoru IDO a mikrobiální intervencí. Všechny tyto zásahy pomohly zmírnit příznaky deprese a obnovit rovnováhu metabolismu Trp (Deng et al. 2021).

Změna ve složení střevní mikrobioty vlivem chronického stresu dále může vést k dysfunkci HPA osy a tím přispět k rozvoji stresem indukované hypertenze (SIH). SIH byla pozorována u potkanů, kteří byli vystavováni elektrickým šokům spojeným s hlukem. Tito potkani s dysbiotickým mikrobiomem, vzniklým právě působením chronického stresu, vykazovali

hyperaktivaci HPA osy a zvýšené hladiny ACTH a kortizolu. Druhá skupina potkanů, kterým byla antibiotickým koktejlem odstraněná střevní mikrobiota vykazovala zmírněnou hyperaktivaci HPA osy a nižší krevní tlak, což naznačuje příčinnou souvislost mezi SIH a střevní mikrobiotou, zprostředkovanou aktivitou HPA osy (Wu et al. 2020).

Stres ovšem může mít i důsledky přesahující hranice vlastního organismu. Pokud jsou matky během těhotenství vystavovány vyšší míře stresu, dochází u jejich potomků ke střevní dysbióze a s ní spojeným zánětlivým stavům, alergickým reakcím a gastrointestinálním obtížím. Tito kojenci mají vyšší zastoupení bakterií kmene Proteobacteria, mezi něž se řadí mnoho patogenních druhů, a naopak nižší zastoupení komenzálních *Bifidobacteria* a *Lactobacillus* (Zijlmans et al. 2015).

## 4 Závěr

Lidé už od starověku věděli, že střevo hraje důležitou roli v celkovém zdraví, ovšem až technologie moderní doby umožnily nahlédnout do fascinujícího světa obývaného biliony střevních mikroorganismů mnohem důkladněji. I přes to, že se střevo a mikrobiom těší velké popularitě mezi vědci i veřejností, zůstává i nadále prostor pro zodpovězení mnoha otázek. Provázanost mozku, střeva a mikrobiomu je nesmírně komplexní a stále se odkrývají další a další mechanismy jejího fungování.

Cílem této práce bylo shrnout dosavadní poznatky o lidském střevním mikrobiomu a nastínit, jakým způsobem může stres ovlivňovat jeho složení a funkci. V úvodu byly představeny nejvýznamnější bakteriální kmeny, tři hlavní enterotypy a potenciální dopady nerovnováhy v jejich skladbě, tzv. střevní dysbiózy. Ta hraje klíčovou roli při vzniku mnoha onemocnění.

Druhá kapitola byla věnována mechanismům, které umožňují stresovým podnětům modulovat střevní mikrobiom. Zaměřila se na neuroendokrinní systém, jehož součástí je HPA osa či produkce hormonů a neurotransmiterů, autonomní nervovou soustavu a dále byl popsán vztah hostitelského imunitního systému a symbiotických bakterií. Nejnovější studie poukázaly na skutečnost obousměrné komunikace na ose střevo-mozek-mikrobiom a na schopnost střevní mikrobioty regulovat odpověď na stresory.

Na závěr bylo diskutováno, jaké důsledky může mít akutní a chronický stres. Zdravý střevní mikrobiom dokáže zvýšit kvalitu života, jeho rovnováha je však velmi křehká a snadno

dochází k disturbancím právě vlivem stresu a stresem indukovaných změn v chování a stravovacích návycích. Rizika spojená se stresem jsou značná, stresem indukovaná střevní dysbióza může přispět ke vzniku závažných onemocnění, jako je cukrovka druhého typu, autoimunitní a kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, obezita, rozvoj úzkostných a depresivních stavů či zvýšení střevní permeability. Zásadní roli hraje i správná funkce střevní bariéry, která je důležitá pro prevenci zánětu a vzniku chronických onemocnění, jako je IBS nebo IBD. Vzhledem k vysoké stresové zátěži moderní populace je důležité porozumět jejímu vlivu na lidský mikrobiom a s ním spojenému zdraví člověka. Homeostázu může pomoci udržet vyvážená strava bohatá na vlákninu a komplexní sacharidy, pravidelná fyzická aktivita a minimalizace stresových faktorů. Velký potenciál při prevenci a léčbě mnohých onemocnění spojených se střevní dysbiózou má také konzumace probiotik.

## Seznam literatury

- Abdou, Adham M., S. Higashiguchi, K. Horie, Mujo Kim, H. Hatta, a H. Yokogoshi. 2006. „Relaxation and Immunity Enhancement Effects of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid (GABA) Administration in Humans". *BioFactors* 26 (3): 201–8. <https://doi.org/10.1002/biof.5520260305>.
- Accetto, Tomaž, a Gorazd Avguštin. 2015. „Polysaccharide Utilization Locus and CAZYme Genome Repertoires Reveal Diverse Ecological Adaptation of *Prevotella* Species". *Systematic and Applied Microbiology* 38 (7): 453–61. <https://doi.org/10.1016/j.syapm.2015.07.007>.
- Ait-Belgnaoui, Afifa, Sylvie Bradesi, Jean Fioramonti, Vassilia Theodorou, a Lionel Bueno. 2005. „Acute Stress-Induced Hypersensitivity to Colonic Distension Depends upon Increase in Paracellular Permeability: Role of Myosin Light Chain Kinase". *Pain* 113 (1): 141–47. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.10.002>.
- Arumugam, Manimozhiyan, Jeroen Raes, Eric Pelletier, Denis Le Paslier, Takuji Yamada, Daniel R. Mende, Gabriel R. Fernandes, et al. 2011. „Enterotypes of the Human Gut Microbiome". *Nature* 473 (7346): 174–80. <https://doi.org/10.1038/nature09944>.
- Bäckhed, Fredrik, Ruth E. Ley, Justin L. Sonnenburg, Daniel A. Peterson, a Jeffrey I. Gordon. 2005. „Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine". *Science (New York, N.Y.)* 307 (5717): 1915–20. <https://doi.org/10.1126/science.1104816>.
- Bailey, Michael T., Scot E. Dowd, Jeffrey D. Galley, Amy R. Hufnagle, Rebecca G. Allen, a Mark Lyte. 2011. „Exposure to a Social Stressor Alters the Structure of the Intestinal Microbiota: Implications for Stressor-Induced Immunomodulation". *Brain, Behavior, and Immunity* 25 (3): 397–407. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.023>.
- Bamias, Giorgos, Konstantina Kitsou, a Jesús Rivera-Nieves. 2023. „The Underappreciated Role of Secretory IgA in IBD". *Inflammatory Bowel Diseases* 29 (8): 1327–41. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad024>.
- Bouskra, Djahida, Christophe Brézillon, Marion Bérard, Catherine Werts, Rosa Varona, Ivo Gomperts Boneca, a Gérard Eberl. 2008. „Lymphoid Tissue Genesis Induced by Commensals through NOD1 Regulates Intestinal Homeostasis". *Nature* 456 (7221): 507–10. <https://doi.org/10.1038/nature07450>.
- Briggs, Geoffrey S., Wiep Klaas Smits, a Panos Soultanas. 2012. „Chromosomal Replication Initiation Machinery of Low-G+C-Content Firmicutes". *Journal of Bacteriology* 194 (19): 5162–70. <https://doi.org/10.1128/JB.00865-12>.
- Cani, P. D., S. Possemiers, T. Van De Wiele, Y. Guiot, A. Everard, O. Rottier, L. Geurts, et al. 2009. „Changes in Gut Microbiota Control Inflammation in Obese Mice through a Mechanism Involving GLP-2-Driven Improvement of Gut Permeability". *Gut* 58 (8): 1091–1103. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.165886>.
- Cao, Shi-Yu, Cai-Ning Zhao, Xiao-Yu Xu, Guo-Yi Tang, Harold Corke, Ren-You Gan, a Hua-Bin Li. 2019. „Dietary Plants, Gut Microbiota, and Obesity: Effects and Mechanisms". *Trends in Food Science & Technology* 92 (říjen):194–204. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.08.004>.
- Casaburi, Giorgio, Rebecca M. Duar, Heather Brown, Ryan D. Mitchell, Sufyan Kazi, Stephanie Chew, Orla Cagney, et al. 2021. „Metagenomic Insights of the Infant Microbiome Community

- Structure and Function across Multiple Sites in the United States". *Scientific Reports* 11 (1): 1472. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80583-9>.
- Coulter, Ian, Pamela Snider, a Amy Neil. 2019. „Vitalism-A Worldview Revisited: A Critique Of Vitalism And Its Implications For Integrative Medicine". *Integrative Medicine (Encinitas, Calif.)* 18 (3): 60–73.
- Crielaard, Loes, Mary Nicolaou, Alexia Sawyer, Rick Quax, a Karien Stronks. 2021. „Understanding the Impact of Exposure to Adverse Socioeconomic Conditions on Chronic Stress from a Complexity Science Perspective". *BMC Medicine* 19 (1): 242. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02106-1>.
- Dallman, Mary F., Norman Pecoraro, Susan F. Akana, Susanne E. La Fleur, Francisca Gomez, Hani Houshyar, M. E. Bell, Seema Bhatnagar, Kevin D. Laugero, a Sotara Manalo. 2003. „Chronic Stress and Obesity: A New View of “Comfort Food”". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (20): 11696–701. <https://doi.org/10.1073/pnas.1934666100>.
- Danhof, Heather A., Jihwan Lee, Aanchal Thapa, Robert A. Britton, a Sara C. Di Rienzi. 2023. „Microbial Stimulation of Oxytocin Release from the Intestinal Epithelium via Secretin Signaling". *Gut Microbes* 15 (2): 2256043. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2256043>.
- Dayas, C.V., K.M. Buller, J.W. Crane, Y. Xu, a T.A. Day. 2001. „Stressor Categorization: Acute Physical and Psychological Stressors Elicit Distinctive Recruitment Patterns in the Amygdala and in Medullary Noradrenergic Cell Groups". *European Journal of Neuroscience* 14 (7): 1143–52. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01733.x>.
- De Filippis, Francesca, Nicoletta Pellegrini, Lucia Vannini, Ian B. Jeffery, Antonietta La Storia, Luca Laghi, Diana I. Serrazanetti, et al. 2016. „High-Level Adherence to a Mediterranean Diet Beneficially Impacts the Gut Microbiota and Associated Metabolome". *Gut* 65 (11): 1812–21. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957>.
- Deng, Yuanyuan, Manfei Zhou, Junfeng Wang, Jiayi Yao, Jing Yu, Wenwei Liu, Linlin Wu, Jun Wang, a Rong Gao. 2021. „Involvement of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Chronic Restraint Stress: Disturbances of the Kynurenine Metabolic Pathway in Both the Gut and Brain". *Gut Microbes* 13 (1): 1869501. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1869501>.
- Dickerson, Sally S., a Margaret E. Kemeny. 2004. „Acute Stressors and Cortisol Responses: A Theoretical Integration and Synthesis of Laboratory Research". *Psychological Bulletin* 130 (3): 355–91. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.3.355>.
- DiNicolantonio, James J., a James O’Keefe. 2021. „The Importance of Maintaining a Low Omega-6/Omega-3 Ratio for Reducing the Risk of Autoimmune Diseases, Asthma, and Allergies". *Missouri Medicine* 118 (5): 453–59.
- Dohnalová, Lenka, Patrick Lundgren, Jamie R. E. Carty, Nitsan Goldstein, Sebastian L. Wenski, Pakjira Nanudorn, Sirinthra Thiengmag, et al. 2022. „A Microbiome-Dependent Gut-Brain Pathway Regulates Motivation for Exercise". *Nature* 612 (7941): 739–47. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05525-z>.
- Donaldson, G. P., M. S. Ladinsky, K. B. Yu, J. G. Sanders, B. B. Yoo, W.-C. Chou, M. E. Conner, et al. 2018. „Gut Microbiota Utilize Immunoglobulin A for Mucosal Colonization". *Science* 360 (6390): 795–800. <https://doi.org/10.1126/science.aag0926>.

- Ducy, Patricia. 2011. „5-HT and Bone Biology". *Current Opinion in Pharmacology* 11 (1): 34–38. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2011.01.007>.
- Dürre, Peter. 2014. „Physiology and Sporulation in Clostridium". *Microbiology Spectrum* 2 (4): TBS-0010-2012. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TBS-0010-2012>.
- Eckburg, Paul B., Elisabeth M. Bik, Charles N. Bernstein, Elizabeth Purdom, Les Dethlefsen, Michael Sargent, Steven R. Gill, Karen E. Nelson, a David A. Relman. 2005. „Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora". *Science (New York, N.Y.)* 308 (5728): 1635–38. <https://doi.org/10.1126/science.1110591>.
- Eisenstein, Michael. 2018. „Ulcerative Colitis: Towards Remission". *Nature* 563 (7730): S33–S33. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-07276-2>.
- Fukuda, Shinji, Hidehiro Toh, Koji Hase, Kenshiro Oshima, Yumiko Nakanishi, Kazutoshi Yoshimura, Toru Tobe, et al. 2011. „Bifidobacteria Can Protect from Enteropathogenic Infection through Production of Acetate". *Nature* 469 (7331): 543–47. <https://doi.org/10.1038/nature09646>.
- Galperin, Michael Y. 2013. „Genome Diversity of Spore-Forming Firmicutes". *Microbiology Spectrum* 1 (2): TBS-0015-2012-. <https://doi.org/10.1128/microbiolspectrum.TBS-0015-2012>.
- Gerrick, Elias R., Soumaya Zlitni, Patrick T. West, Matthew M. Carter, Claire M. Mechler, Matthew R. Olm, Elisa B. Caffrey, et al. 2024. „Metabolic Diversity in Commensal Protists Regulates Intestinal Immunity and Trans-Kingdom Competition". *Cell* 187 (1): 62-78.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.018>.
- Gomez De Agüero, Mercedes, Stephanie C. Ganal-Vonarburg, Tobias Fuhrer, Sandra Rupp, Yasuhiro Uchimura, Hai Li, Anna Steinert, et al. 2016. „The Maternal Microbiota Drives Early Postnatal Innate Immune Development". *Science* 351 (6279): 1296–1302. <https://doi.org/10.1126/science.aad2571>.
- Gupta, Radhey S., a Mohit Sethi. 2014. „Phylogeny and Molecular Signatures for the Phylum Fusobacteria and Its Distinct Subclades". *Anaerobe* 28 (srpen):182–98. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.06.007>.
- Haigh, E. 1975. „The Roots of the Vitalism of Xavier Bichat". *Bulletin of the History of Medicine* 49 (1): 72–86.
- Hayashi, Hidenori, Kensaku Shibata, Mitsuo Sakamoto, Shinichi Tomita, a Yoshimi Benno. 2007. „Prevotella Copri Sp. Nov. and Prevotella Stercorea Sp. Nov., Isolated from Human Faeces". *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 57 (Pt 5): 941–46. <https://doi.org/10.1099/ij.s.0.64778-0>.
- Hilty, Markus, Conor Burke, Helder Pedro, Paul Cardenas, Andy Bush, Cara Bossley, Jane Davies, et al. 2010. „Disordered Microbial Communities in Asthmatic Airways". *PLoS ONE* 5 (1): e8578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008578>.
- Hirst, G D, a E M Silinsky. 1975. „Some Effects of 5-hydroxytryptamine, Dopamine and Noradrenaline on Neurons in the Submucous Plexus of Guinea-pig Small Intestine." *The Journal of Physiology* 251 (3): 817–32. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1975.sp011124>.
- Hollister, Emily B., Chunxu Gao, a James Versalovic. 2014. „Compositional and Functional Features of the Gastrointestinal Microbiome and Their Effects on Human Health". *Gastroenterology* 146 (6):

1449–58. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.052>.

Hong, Mukeng, Zhuang Li, Haihua Liu, Songyuan Zheng, Fangling Zhang, Junqing Zhu, Hao Shi, et al. 2023. „Fusobacterium Nucleatum Aggravates Rheumatoid Arthritis through FadA-Containing Outer Membrane Vesicles". *Cell Host & Microbe* 31 (5): 798-810.e7. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.03.018>.

Hooper, Lora V., Thaddeus S. Stappenbeck, Chieu V. Hong, a Jeffrey I. Gordon. 2003. „Angiogenins: A New Class of Microbicidal Proteins Involved in Innate Immunity". *Nature Immunology* 4 (3): 269–73. <https://doi.org/10.1038/ni888>.

Hrncir, Tomas. 2022. „Gut Microbiota Dysbiosis: Triggers, Consequences, Diagnostic and Therapeutic Options". *Microorganisms* 10 (3): 578. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10030578>.

Hrncirova, Lucia, Vladimira Machova, Eva Trckova, Jan Krejsek, a Tomas Hrncir. 2019. „Food Preservatives Induce Proteobacteria Dysbiosis in Human-Microbiota Associated Nod2-Deficient Mice". *Microorganisms* 7 (10): 383. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7100383>.

Hsiao, Elaine Y., Sara W. McBride, Sophia Hsien, Gil Sharon, Embriette R. Hyde, Tyler McCue, Julian A. Codelli, et al. 2013. „Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders". *Cell* 155 (7): 1451–63. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>.

Hu, Chenlin, a Piotr Rzymiski. 2022. „Non-Photosynthetic Melainabacteria (Cyanobacteria) in Human Gut: Characteristics and Association with Health". *Life (Basel, Switzerland)* 12 (4): 476. <https://doi.org/10.3390/life12040476>.

Chang, Hao, Matthew H. Perkins, Leonardo S. Novaes, Feng Qian, Tong Zhang, Peter H. Neckel, Simon Scherer, Ruth E. Ley, Wenfei Han, a Ivan E. De Araujo. 2024. „Stress-Sensitive Neural Circuits Change the Gut Microbiome via Duodenal Glands". *Cell* 187 (19): 5393-5412.e30. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.019>.

Chen, Wen, Liang Wen, Yingying Bao, Zengwei Tang, Jianhui Zhao, Xiaozhen Zhang, Tao Wei, et al. 2022. „Gut Flora Disequilibrium Promotes the Initiation of Liver Cancer by Modulating Tryptophan Metabolism and Up-Regulating SREBP2". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 119 (52): e2203894119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2203894119>.

Chernova, Olga A., Vladislav M. Chernov, Alexey A. Mouzykantov, Natalya B. Baranova, Inna A. Edelstein, a Rustam I. Aminov. 2021. „Antimicrobial Drug Resistance Mechanisms among Mollicutes". *International Journal of Antimicrobial Agents* 57 (2): 106253. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106253>.

Choudhury, Barun K., Xuan-Zheng Shi, a Sushil K. Sarna. 2009. „Norepinephrine Mediates the Transcriptional Effects of Heterotypic Chronic Stress on Colonic Motor Function". *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 296 (6): G1238–47. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90712.2008>.

Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. 2019. „The Integrative Human Microbiome Project". *Nature* 569 (7758): 641–48. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1238-8>.

Jiang, Irene, Paul J. Yong, Catherine Allaire, a Mohamed A. Bedaiwy. 2021. „Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis". *International Journal of Molecular Sciences* 22 (11):

5644. <https://doi.org/10.3390/ijms22115644>.

Jin, Hao, Mengtong Li, Eric Jeong, Felipe Castro-Martinez, a Charles S. Zuker. 2024. „A Body–Brain Circuit That Regulates Body Inflammatory Responses". *Nature* 630 (8017): 695–703. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07469-y>.

Jing, Wei, Qingbin Liu, a Wei Wang. 2020. „*Bifidobacterium Bifidum* TMC3115 Ameliorates Milk Protein Allergy in by Affecting Gut Microbiota: A Randomized Double-blind Control Trial". *Journal of Food Biochemistry* 44 (11). <https://doi.org/10.1111/jfbc.13489>.

Johansson, Malin E. V., Jessica M. Holmén Larsson, a Gunnar C. Hansson. 2011. „The Two Mucus Layers of Colon Are Organized by the MUC2 Mucin, Whereas the Outer Layer Is a Legislator of Host–Microbial Interactions". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108 (supplement\_1): 4659–65. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006451107>.

Kelly, Denise, Jamie I Campbell, Timothy P King, George Grant, Emmelie A Jansson, Alistair G P Coutts, Sven Pettersson, a Shaun Conway. 2004. „Commensal Anaerobic Gut Bacteria Attenuate Inflammation by Regulating Nuclear-Cytoplasmic Shuttling of PPAR- $\gamma$  and RelA". *Nature Immunology* 5 (1): 104–12. <https://doi.org/10.1038/ni1018>.

Kim, Sohn, April Covington, a Eric G. Pamer. 2017. „The Intestinal Microbiota: Antibiotics, Colonization Resistance, and Enteric Pathogens". *Immunological Reviews* 279 (1): 90–105. <https://doi.org/10.1111/imr.12563>.

Kobayashi, Koichi S., Mathias Chamaillard, Yasunori Ogura, Octavian Henegariu, Naohiro Inohara, Gabriel Nuñez, a Richard A. Flavell. 2005. „Nod2-Dependent Regulation of Innate and Adaptive Immunity in the Intestinal Tract". *Science* 307 (5710): 731–34. <https://doi.org/10.1126/science.1104911>.

Kostic, Aleksandar D., Dirk Gevers, Heli Siljander, Tommi Vatanen, Tuulia Hyötyläinen, Anu-Maaria Hämäläinen, Aleksandr Peet, et al. 2015. „The Dynamics of the Human Infant Gut Microbiome in Development and in Progression toward Type 1 Diabetes". *Cell Host & Microbe* 17 (2): 260–73. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.01.001>.

Kostic, Aleksandar D., Eunyong Chun, Lauren Robertson, Jonathan N. Glickman, Carey Ann Gallini, Monia Michaud, Thomas E. Clancy, et al. 2013. „*Fusobacterium Nucleatum* Potentiates Intestinal Tumorigenesis and Modulates the Tumor-Immune Microenvironment". *Cell Host & Microbe* 14 (2): 207–15. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.007>.

Larsen, Nadja, Finn K. Vogensen, Frans W. J. van den Berg, Dennis Sandris Nielsen, Anne Sofie Andreassen, Bente K. Pedersen, Waleed Abu Al-Soud, Søren J. Sørensen, Lars H. Hansen, a Mogens Jakobsen. 2010. „Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults". *PloS One* 5 (2): e9085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>.

Lesurtel, Mickael, Rolf Graf, Boris Aleil, Diego J. Walther, Yinghua Tian, Wolfram Jochum, Christian Gachet, Michael Bader, a Pierre-Alain Clavien. 2006. „Platelet-Derived Serotonin Mediates Liver Regeneration". *Science* 312 (5770): 104–7. <https://doi.org/10.1126/science.1123842>.

Levy, Maayan, Christoph A. Thaiss, David Zeevi, Lenka Dohnalová, Gili Zilberman-Schapira, Jemal Ali Mahdi, Eyal David, et al. 2015. „Microbiota-Modulated Metabolites Shape the Intestinal Microenvironment by Regulating NLRP6 Inflammasome Signaling". *Cell* 163 (6): 1428–43.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.048>.

Li, Dong, Huan Fang, Yuanming Gai, Jing Zhao, Pingtao Jiang, Lei Wang, Qun Wei, Dayu Yu, a Dawei Zhang. 2020. „Metabolic Engineering and Optimization of the Fermentation Medium for Vitamin B12 Production in Escherichia Coli". *Bioprocess and Biosystems Engineering* 43 (10): 1735–45. <https://doi.org/10.1007/s00449-020-02355-z>.

Lindeberg, Staffan, Mats Eliasson, Bernt Lindahl, a Bo Ahrén. 1999. „Low Serum Insulin in Traditional Pacific Islanders—The Kitava Study". *Metabolism* 48 (10): 1216–19. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(99\)90258-5](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(99)90258-5).

Lyte, Mark. 2011. „Probiotics Function Mechanistically as Delivery Vehicles for Neuroactive Compounds: Microbial Endocrinology in the Design and Use of Probiotics". *BioEssays* 33 (8): 574–81. <https://doi.org/10.1002/bies.201100024>.

Ma, Jun, Amanda L. Prince, David Bader, Min Hu, Radhika Ganu, Karalee Baquero, Peter Blundell, et al. 2014. „High-Fat Maternal Diet during Pregnancy Persistently Alters the Offspring Microbiome in a Primate Model". *Nature Communications* 5 (1): 3889. <https://doi.org/10.1038/ncomms4889>.

Macpherson, Andrew J., Dominique Gatto, Elizabeth Sainsbury, Gregory R. Harriman, Hans Hengartner, a Rolf M. Zinkernagel. 2000. „A Primitive T Cell-Independent Mechanism of Intestinal Mucosal IgA Responses to Commensal Bacteria". *Science* 288 (5474): 2222–26. <https://doi.org/10.1126/science.288.5474.2222>.

Marchesi, Julian R., a Jacques Ravel. 2015. „The Vocabulary of Microbiome Research: A Proposal". *Microbiome* 3:31. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0094-5>.

Mariat, D., O. Firmesse, F. Levenez, Vd Guimarães, H. Sokol, J. Doré, G. Corthier, a J.-P. Furet. 2009. „The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio of the Human Microbiota Changes with Age". *BMC Microbiology* 9 (červen):123. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123>.

Martens, Eric C., Nicole M. Koropatkin, Thomas J. Smith, a Jeffrey I. Gordon. 2009. „Complex Glycan Catabolism by the Human Gut Microbiota: The Bacteroidetes Sus-like Paradigm". *The Journal of Biological Chemistry* 284 (37): 24673–77. <https://doi.org/10.1074/jbc.R109.022848>.

Mawdsley, J. E., a D. S. Rampton. 2005. „Psychological Stress in IBD: New Insights into Pathogenic and Therapeutic Implications". *Gut* 54 (10): 1481–91. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.064261>.

Mazmanian, Sarkis K., Cui Hua Liu, Arthur O. Tzianabos, a Dennis L. Kasper. 2005. „An Immunomodulatory Molecule of Symbiotic Bacteria Directs Maturation of the Host Immune System". *Cell* 122 (1): 107–18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.007>.

McVey Neufeld, K. A., Y. K. Mao, J. Bienenstock, J. A. Foster, a W. A. Kunze. 2013. „The Microbiome Is Essential for Normal Gut Intrinsic Primary Afferent Neuron Excitability in the Mouse". *Neurogastroenterology & Motility* 25 (2): 183. <https://doi.org/10.1111/nmo.12049>.

Monteiro, Susana, Susana Roque, Daniela De SÃ¡-CalÃ§ada, Nuno Sousa, Margarida Correia-Neves, a JoÃ£o JosÃ© Cerqueira. 2015. „An Efficient Chronic Unpredictable Stress Protocol to Induce Stress-Related Responses in C57BL/6 Mice". *Frontiers in Psychiatry* 6 (únor). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00006>.

Mosca, Alexis, Marion Leclerc, a Jean P. Hugot. 2016. „Gut Microbiota Diversity and Human

Diseases: Should We Reintroduce Key Predators in Our Ecosystem?" *Frontiers in Microbiology* 7 (březen). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00455>.

Mueller, Noel T., Elizabeth Bakacs, Joan Combellick, Zoya Grigoryan, a Maria G. Dominguez-Bello. 2015. „The Infant Microbiome Development: Mom Matters". *Trends in Molecular Medicine* 21 (2): 109–17. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.002>.

Muller, Paul A., Marc Schneeberger, Fanny Matheis, Putianqi Wang, Zachary Kerner, Anoj Ilanges, Kyle Pellegrino, et al. 2020. „Microbiota Modulate Sympathetic Neurons via a Gut-Brain Circuit". *Nature* 583 (7816): 441–46. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2474-7>.

Nair, Betina B., Zin Khant Aung, Robert Porteous, Melanie Prescott, Kelly A. Glendining, Danielle E. Jenkins, Rachael A. Augustine, et al. 2021. „Impact of Chronic Variable Stress on Neuroendocrine Hypothalamus and Pituitary in Male and Female C57BL/6J Mice". *Journal of Neuroendocrinology* 33 (5): e12972. <https://doi.org/10.1111/jne.12972>.

Neish, Andrew S., Andrew T. Gewirtz, Hui Zeng, Andrew N. Young, Michael E. Hobert, Vinit Karmali, Anjali S. Rao, a James L. Madara. 2000. „Prokaryotic Regulation of Epithelial Responses by Inhibition of I $\kappa$ B- $\alpha$  Ubiquitination". *Science* 289 (5484): 1560–63. <https://doi.org/10.1126/science.289.5484.1560>.

Nurk, Sergey, Sergey Koren, Arang Rhie, Mikko Rautiainen, Andrey V. Bzikadze, Alla Mikheenko, Mitchell R. Vollger, et al. 2022. „The Complete Sequence of a Human Genome". *Science* 376 (6588): 44–53. <https://doi.org/10.1126/science.abj6987>.

Oren, Aharon, a George M. Garrity. 2021. „Valid Publication of the Names of Forty-Two Phyla of Prokaryotes". *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 71 (10). <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.005056>.

Ottman, Noora, Mark Davids, Maria Suarez-Diez, Sjeff Boeren, Peter J. Schaap, Vitor A. P. Martins Dos Santos, Hauke Smidt, Clara Belzer, a Willem M. de Vos. 2017. „Genome-Scale Model and Omics Analysis of Metabolic Capacities of Akkermansia Muciniphila Reveal a Preferential Mucin-Degrading Lifestyle". *Applied and Environmental Microbiology* 83 (18): e01014-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.01014-17>.

Parte, Aidan C., Joaquim Sardà Carbasse, Jan P. Meier-Kolthoff, Lorenz C. Reimer, a Markus Göker. 2020. „List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature (LPSN) Moves to the DSMZ". *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 70 (11): 5607–12. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004332>.

Pongen, Yimtar L., Durairaj Thirumurugan, Ramasamy Ramasubburayan, a Santhiyagu Prakash. 2023. „Harnessing Actinobacteria Potential for Cancer Prevention and Treatment". *Microbial Pathogenesis* 183 (říjen):106324. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106324>.

Pütsep, Katrin, Lars-Göran Axelsson, Anita Boman, Tore Midtvedt, Staffan Normark, Hans G. Boman, a Mats Andersson. 2000. „Germ-Free and Colonized Mice Generate the Same Products from Enteric Prodefensins". *Journal of Biological Chemistry* 275 (51): 40478–82. <https://doi.org/10.1074/jbc.M007816200>.

Qin, Junjie, Ruiqiang Li, Jeroen Raes, Manimozhiyan Arumugam, Kristoffer Solvsten Burgdorf, Chaysavanh Manichanh, Trine Nielsen, et al. 2010. „A Human Gut Microbial Gene Catalogue

Established by Metagenomic Sequencing". *Nature* 464 (7285): 59–65.  
<https://doi.org/10.1038/nature08821>.

Reyna-Garfias, Humberto, Angel Miliar, Adriana Jarillo-Luna, Víctor Rivera-Aguilar, Judith Pacheco-Yepez, Isabel Baeza, a Rafael Campos-Rodríguez. 2010. „Repeated Restraint Stress Increases IgA Concentration in Rat Small Intestine". *Brain, Behavior, and Immunity* 24 (1): 110–18.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.09.005>.

Rhee, Ki-Jong, Periannan Sethupathi, Adam Driks, Dennis K. Lanning, a Katherine L. Knight. 2004. „Role of Commensal Bacteria in Development of Gut-Associated Lymphoid Tissues and Preimmune Antibody Repertoire". *The Journal of Immunology* 172 (2): 1118–24.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.2.1118>.

Rivier, Catherine, a Wylie Vale. 1983. „Modulation of Stress-Induced ACTH Release by Corticotropin-Releasing Factor, Catecholamines and Vasopressin". *Nature* 305 (5932): 325–27.  
<https://doi.org/10.1038/305325a0>.

Rizzatti, G., L. R. Lopetuso, G. Gibiino, C. Binda, a A. Gasbarrini. 2017. „Proteobacteria: A Common Factor in Human Diseases". *BioMed Research International* 2017:9351507.  
<https://doi.org/10.1155/2017/9351507>.

Rodrigues, Richard R., Manoj Gurung, Zhipeng Li, Manuel García-Jaramillo, Renee Greer, Christopher Gaulke, Franziska Bauchinger, et al. 2021. „Transkingdom Interactions between Lactobacilli and Hepatic Mitochondria Attenuate Western Diet-Induced Diabetes". *Nature Communications* 12 (1): 101. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20313-x>.

Roger, Laure C., Adele Costabile, Diane T. Holland, Lesley Hoyles, a Anne L. McCartney. 2010. „Examination of Faecal Bifidobacterium Populations in Breast- and Formula-Fed Infants during the First 18 Months of Life". *Microbiology* 156 (11): 3329–41. <https://doi.org/10.1099/mic.0.043224-0>.

Round, June L., a Sarkis K. Mazmanian. 2010. „Inducible Foxp3<sup>+</sup> Regulatory T-Cell Development by a Commensal Bacterium of the Intestinal Microbiota". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107 (27): 12204–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909122107>.

Russell, Shannon L, Matthew J Gold, Martin Hartmann, Benjamin P Willing, Lisa Thorson, Marta Wlodarska, Navkiran Gill, et al. 2012. „Early Life Antibiotic-driven Changes in Microbiota Enhance Susceptibility to Allergic Asthma". *EMBO Reports* 13 (5): 440–47.  
<https://doi.org/10.1038/embor.2012.32>.

Selye, Hans. 1938. „Adaptation Energy". *Nature* 141 (3577): 926–926.  
<https://doi.org/10.1038/141926a0>.

Sender, Ron, Shai Fuchs, a Ron Milo. 2016. „Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body". *PLoS Biology* 14 (8): e1002533.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>.

Sghir, A., G. Gramet, A. Suau, V. Rochet, P. Pochart, a J. Dore. 2000. „Quantification of Bacterial Groups within Human Fecal Flora by Oligonucleotide Probe Hybridization". *Applied and Environmental Microbiology* 66 (5): 2263–66. <https://doi.org/10.1128/AEM.66.5.2263-2266.2000>.

Schaubeck, Monika, Thomas Clavel, Jelena Calasan, Ilias Lagkouvardos, Sven Bastiaan Haange, Nico

- Jehmlich, Marijana Basic, et al. 2016. „Dysbiotic Gut Microbiota Causes Transmissible Crohn’s Disease-like Ileitis Independent of Failure in Antimicrobial Defence". *Gut* 65 (2): 225–37. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309333>.
- Schell, Mark A., Maria Karmirantzou, Berend Snel, David Vilanova, Bernard Berger, Gabriella Pessi, Marie-Camille Zwahlen, et al. 2002. „The Genome Sequence of *Bifidobacterium Longum* Reflects Its Adaptation to the Human Gastrointestinal Tract". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (22): 14422–27. <https://doi.org/10.1073/pnas.212527599>.
- Scheperjans, Filip, Velma Aho, Pedro A. B. Pereira, Kaisa Koskinen, Lars Paulin, Eero Pekkonen, Elena Haapaniemi, et al. 2015. „Gut Microbiota Are Related to Parkinson’s Disease and Clinical Phenotype". *Movement Disorders* 30 (3): 350–58. <https://doi.org/10.1002/mds.26069>.
- Schopf, J. William, a Bonnie M. Packer. 1987. „Early Archean (3.3-Billion to 3.5-Billion-Year-Old) Microfossils from Warrawoona Group, Australia". *Science* 237 (4810): 70–73. <https://doi.org/10.1126/science.11539686>.
- Silverstein-Metzler, Marnie G., Brett M. Frye, Jamie N. Justice, Thomas B. Clarkson, Susan E. Appt, J. Jeffrey Carr, Thomas C. Register, Mays Abu-Shamah, Hossam A. Shaltout, a Carol A. Shively. 2022. „Psychosocial Stress Increases Risk for Type 2 Diabetes in Female *Cynomolgus* Macaques Consuming a Western Diet". *Psychoneuroendocrinology* 139 (květen):105706. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105706>.
- Smith, Feli, Jessica E. Clark, Beth L. Overman, Christena C. Tozel, Jennifer H. Huang, Jean E. F. Rivier, Anthony T. Blisklager, a Adam J. Moeser. 2010. „Early Weaning Stress Impairs Development of Mucosal Barrier Function in the Porcine Intestine". *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 298 (3): G352–63. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00081.2009>.
- Smith, Patrick M., Michael R. Howitt, Nicolai Panikov, Monia Michaud, Carey Ann Gallini, Mohammad Bohlooly-Y, Jonathan N. Glickman, a Wendy S. Garrett. 2013. „The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis". *Science (New York, N.Y.)* 341 (6145): 569–73. <https://doi.org/10.1126/science.1241165>.
- Smith, Sean M., a Wylie W. Vale. 2006. „The Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Neuroendocrine Responses to Stress". *Dialogues in Clinical Neuroscience* 8 (4): 383–95. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith>.
- Söderholm, Johan D., Ping–Chang Yang, Peter Ceponis, Angeli Vohra, Robert Riddell, Philip M. Sherman, a Mary H. Perdue. 2002. „Chronic Stress Induces Mast Cell–Dependent Bacterial Adherence and Initiates Mucosal Inflammation in Rat Intestine". *Gastroenterology* 123 (4): 1099–1108. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.36019>.
- Soo, Rochelle M., Connor T. Skennerton, Yuji Sekiguchi, Michael Imelfort, Samuel J. Paech, Paul G. Dennis, Jason A. Steen, Donovan H. Parks, Gene W. Tyson, a Philip Hugenholtz. 2014. „An Expanded Genomic Representation of the Phylum Cyanobacteria". *Genome Biology and Evolution* 6 (5): 1031–45. <https://doi.org/10.1093/gbe/evu073>.
- Strandwitz, Philip, Ki Hyun Kim, Darya Terekhova, Joanne K. Liu, Anukriti Sharma, Jennifer Levering, Daniel McDonald, et al. 2018. „GABA-Modulating Bacteria of the Human Gut Microbiota". *Nature Microbiology* 4 (3): 396–403. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0307-3>.

- Su, Qi, Hein M. Tun, Qin Liu, Yun Kit Yeoh, Joyce Wing Yan Mak, Francis Kl Chan, a Siew C. Ng. 2023. „Gut Microbiome Signatures Reflect Different Subtypes of Irritable Bowel Syndrome". *Gut Microbes* 15 (1): 2157697. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2157697>.
- Sudo, Nobuyuki, Yoichi Chida, Yuji Aiba, Junko Sonoda, Naomi Oyama, Xiao-Nian Yu, Chiharu Kubo, a Yasuhiro Koga. 2004. „Postnatal Microbial Colonization Programs the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal System for Stress Response in Mice". *The Journal of Physiology* 558 (1): 263–75. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>.
- Šik Novak, Karin, Nives Bogataj Jontez, Saša Kenig, Matjaž Hladnik, Alenka Baruca Arbeiter, Dunja Bandelj, Maša Černelič Bizjak, Ana Petelin, Nina Mohorko, a Zala Jenko Pražnikar. 2022. „The Effect of COVID-19 Lockdown on Mental Health, Gut Microbiota Composition and Serum Cortisol Levels". *Stress* 25 (1): 246–57. <https://doi.org/10.1080/10253890.2022.2082280>.
- Tao, Jenkang, John N. Campbell, Linus T. Tsai, Chen Wu, Stephen D. Liberles, a Bradford B. Lowell. 2021. „Highly Selective Brain-to-Gut Communication via Genetically Defined Vagus Neurons". *Neuron* 109 (13): 2106-2115.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.05.004>.
- Thomas, François, Jan-Hendrik Hehemann, Etienne Rebuffet, Mirjam Czjzek, a Gurvan Michel. 2011. „Environmental and Gut Bacteroidetes: The Food Connection". *Frontiers in Microbiology* 2. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00093>.
- Tofani, Gabriel S.S., Sarah-Jane Leigh, Cassandra E. Gheorghe, Thomaz F.S. Bastiaanssen, Lars Wilmes, Paromita Sen, Gerard Clarke, a John F. Cryan. 2025. „Gut Microbiota Regulates Stress Responsivity via the Circadian System". *Cell Metabolism* 37 (1): 138-153.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.10.003>.
- Trachtenberg, Shlomo. 2005. „Mollicutes". *Current Biology* 15 (13): R483–84. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.06.049>.
- Turnbaugh, Peter J., Ruth E. Ley, Micah Hamady, Claire M. Fraser-Liggett, Rob Knight, a Jeffrey I. Gordon. 2007. „The Human Microbiome Project". *Nature* 449 (7164): 804–10. <https://doi.org/10.1038/nature06244>.
- Turnbaugh, Peter J., Ruth E. Ley, Michael A. Mahowald, Vincent Magrini, Elaine R. Mardis, a Jeffrey I. Gordon. 2006. „An Obesity-Associated Gut Microbiome with Increased Capacity for Energy Harvest". *Nature* 444 (7122): 1027–31. <https://doi.org/10.1038/nature05414>.
- Ullah, Hanif, Safia Arbab, Yali Tian, Chang-qing Liu, Yuwen Chen, Li Qijie, Muhammad Inayat Ullah Khan, Inam Ul Hassan, a Ka Li. 2023. „The gut microbiota–brain axis in neurological disorder". *Frontiers in Neuroscience* 17 (srpen):1225875. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1225875>.
- Umrani, Salman, Waleed Jamshed, a Amber Rizwan. 2021. „Association Between Psychological Disorders and Irritable Bowel Syndrome". *Cureus*, duben. <https://doi.org/10.7759/cureus.14513>.
- Vagnerová, Karla, Tařána Gazárková, Martin Vodička, Peter Ergang, Petra Klusoňová, Tomáš Hudcovic, Dagmar Šrůtková, Petra Petr Hermanová, Lucie Nováková, a Jiří Pácha. 2024. „Microbiota Modulates the Steroid Response to Acute Immune Stress in Male Mice". *Frontiers in Immunology* 15:1330094. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1330094>.
- Vaishnava, Shipra, Cassie L. Behrendt, Anisa S. Ismail, Lars Eckmann, a Lora V. Hooper. 2008.

„Paneth Cells Directly Sense Gut Commensals and Maintain Homeostasis at the Intestinal Host-Microbial Interface". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (52): 20858–63. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808723105>.

Verboven, Maxim, Dorien Deluyker, Vesselina Ferferieva, Ivo Lambrichts, Dominique Hansen, Bert O Eijnde, a Virginie Bito. 2018. „Western Diet given to Healthy Rats Mimics the Human Phenotype of Diabetic Cardiomyopathy". *The Journal of Nutritional Biochemistry* 61 (listopad):140–46. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.08.002>.

Verma, Ravi, Changhon Lee, Eun-Ji Jeun, Jaew Yi, Kwang Soon Kim, Ambarnil Ghosh, Seohyun Byun, et al. 2018. „Cell Surface Polysaccharides of Bifidobacterium Bifidum Induce the Generation of Foxp3+ Regulatory T Cells". *Science Immunology* 3 (28): eaat6975. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aat6975>.

Vos, Willem M. de. 2017. „Microbe Profile: Akkermansia Muciniphila: A Conserved Intestinal Symbiont That Acts as the Gatekeeper of Our Mucosa". *Microbiology (Reading, England)* 163 (5): 646–48. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000444>.

Wang, Yan, Qian Tong, Shu-Rong Ma, Zhen-Xiong Zhao, Li-Bin Pan, Lin Cong, Pei Han, et al. 2021. „Oral Berberine Improves Brain Dopa/Dopamine Levels to Ameliorate Parkinson’s Disease by Regulating Gut Microbiota". *Signal Transduction and Targeted Therapy* 6 (1). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00456-5>.

White, James G. 1970. „A Biphasic Response of Platelets to Serotonin". *Scandinavian Journal of Haematology* 7 (3): 145–51. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1970.tb01881.x>.

Wu, Gary D., Jun Chen, Christian Hoffmann, Kyle Bittinger, Ying-Yu Chen, Sue A. Keilbaugh, Meenakshi Bewtra, et al. 2011. „Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes". *Science* 334 (6052): 105–8. <https://doi.org/10.1126/science.1208344>.

Wu, Qin, Ziyang Xu, Siyuan Song, Hong Zhang, Wenying Zhang, Liping Liu, Yuping Chen, a Jihu Sun. 2020. „Gut Microbiota Modulates Stress-Induced Hypertension through the HPA Axis". *Brain Research Bulletin* 162 (září):49–58. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.05.014>.

Yang, Bo, Zheng Huang, Zhujun He, Yue Yue, Yonghua Zhou, R. Paul Ross, Catherine Stanton, Hao Zhang, Jianxin Zhao, a Wei Chen. 2021. „Protective Effect of *Bifidobacterium Bifidum* FSDJN705 and *Bifidobacterium Breve* FHNQ23M3 on Diarrhea Caused by Enterotoxigenic *Escherichia Coli*". *Food & Function* 12 (16): 7271–82. <https://doi.org/10.1039/D1FO00504A>.

Yang, Ying, Hui Luo, Long-Xian Cheng, a Kun Liu. 2013. „Inhibitory Role for GABA in Atherosclerosis". *Medical Hypotheses* 81 (5): 803–4. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.08.029>.

Yano, Jessica M., Kristie Yu, Gregory P. Donaldson, Gauri G. Shastri, Phoebe Ann, Liang Ma, Cathryn R. Nagler, Rustem F. Ismagilov, Sarkis K. Mazmanian, a Elaine Y. Hsiao. 2015. „Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis". *Cell* 161 (2): 264–76. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>.

Yeoh, Yun Kit, Yang Sun, Lawrence Yuk Ting Ip, Lan Wang, Francis K. L. Chan, Yinglei Miao, a Siew C. Ng. 2022. „Prevotella Species in the Human Gut Is Primarily Comprised of Prevotella Copri, Prevotella Stercorea and Related Lineages". *Scientific Reports* 12 (1): 9055. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12721-4>.

Zelante, Teresa, Rossana G. Iannitti, Cristina Cunha, Antonella De Luca, Gloria Giovannini, Giuseppe Pieraccini, Riccardo Zecchi, et al. 2013. „Tryptophan Catabolites from Microbiota Engage Aryl Hydrocarbon Receptor and Balance Mucosal Reactivity via Interleukin-22". *Immunity* 39 (2): 372–85. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.003>.

Zhang, Faming, Wensheng Luo, Yan Shi, Zhining Fan, a Guozhong Ji. 2012. „Should We Standardize the 1,700-Year-Old Fecal Microbiota Transplantation?" *American Journal of Gastroenterology* 107 (11): 1755. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.251>.

Zhou, Mian, Padmalaya Das, H. Hank Simms, a Ping Wang. 2005. „Gut-Derived Norepinephrine Plays an Important Role in up-Regulating IL-1 $\beta$  and IL-10". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1740 (3): 446–52. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.11.005>.

Zhou, Youlian, Zhenjiang Zech Xu, Yan He, Yunsheng Yang, Le Liu, Qianyun Lin, Yuqiang Nie, et al. 2018. „Gut Microbiota Offers Universal Biomarkers across Ethnicity in Inflammatory Bowel Disease Diagnosis and Infliximab Response Prediction". Editoval Danilo Ercolini. *mSystems* 3 (1): 10.1128/msystems.00188-17. <https://doi.org/10.1128/msystems.00188-17>.

Zhu, Lixin, Susan S. Baker, Chelsea Gill, Wensheng Liu, Razan Alkhouri, Robert D. Baker, a Steven R. Gill. 2013. „Characterization of Gut Microbiomes in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Patients: A Connection Between Endogenous Alcohol and NASH". *Hepatology* 57 (2): 601–9. <https://doi.org/10.1002/hep.26093>.

Zijlmans, Maartje A.C., Katri Korpela, J. Marianne Riksen-Walraven, Willem M. De Vos, a Carolina De Weerth. 2015. „Maternal Prenatal Stress Is Associated with the Infant Intestinal Microbiota". *Psychoneuroendocrinology* 53 (březen):233–45. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.006>.