Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Mikrobiota v lidském těle

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Vypracoval: Kateřina Grofková

Vedoucí: Mgr. Zuzana Svobodová, Ph.D.

Hradec Králové

2022

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval(a) samostatně (pod vedením konzultanta). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal(a), jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové dne 9. 5. 2022 . . . . . .

Kateřina Grofková

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Zuzaně Svobodové, Ph. D., za velkou míru ochoty a trpělivosti, za podnětné rady a všestrannou pomoc, kterou mi poskytovala při vypracovávání mé bakalářské práce a za veškerý čas, který mi věnovala.

Abstrakt

Střevní mikrobiota je důležitou součástí lidského těla. Je základním kamenem ve zdraví a nemoci jedince, ovlivňuje vývoj, obranyschopnost a vstřebávání živin jedince. V úvodu práce jsou vysvětleny a objasněny pojmy mikrobiom, mikrobiota, mikroflóra. V další části je popsána struktura zdravé střevní bariéry a propojení střeva s centrálním nervovým systémem prostřednictvím nervů, hormonů a jiných látek produkovaných střevní mikrobiotou. Následující část pojednává o vývoji mikrobioty od porodu až po dospělého jedince a jsou zde popsány nejčastěji zastoupené bakterie mikrobiomu. Jsou zde podrobně popsány základní faktory ovlivňující mikrobiotu, zejména strava a její složení, různé toxické látky, konzervanty, léčiva a stres. Pokud dojde k narušení rovnováhy ve střevě, může vzniknout dysbióza nebo syndrom zvýšené propustnosti střeva, které jsou spojovány s některými chronickými onemocněními jako např. ekzém, zánětlivé onemocnění střev, alergická onemocnění, obezita, neurologické poruchy. Uvedená onemocnění je možno léčit či alespoň zmírnit pomocí léčebných postupů zmíněných v závěru práce jako je použití probiotik, prebiotik až po fekální transplantaci mikrobioty.

Klíčová slova: mikrobiota, střevní mikrobiota, osa mozek-střevo, mastné kyseliny s krátkým řetězcem, syndrom propustného střeva, fekální transplantace mikrobioty

Abstract

The gut microbiota is an essential part of the human body. It significantly affects human health and condition, body development, immunity, and nutrient absorption. The introduction presents and defines the terms microbiome, microbiota, and microflora. The following part expands on the structure of a healthy intestinal barrier, the connection between the gut and the central nervous system provided by the nerves, hormones, and other substances produced in the gut microbiota. Next, the development of microbiota in our bodies from birth to adulthood is described as well as the most frequently represented microbiome bacteria. A detailed description of essential factors affecting microbiota is provided, mainly the diet and its components, various toxic substances, preservatives, medicaments, and stress. The gut imbalance may lead to dysbiosis or leaky gut syndrome that are associated with chronic conditions such as eczema, inflammatory bowel diseases, allergic disorders, obesity, and neurological disorders. Finally, treatment options of the presented conditions are outlined ranging from the use of probiotics and prebiotics to fecal microbiota transplantation.

Key words: microbiota, gut microbiota, microbiota – gut – brain axis, short chain fatty acids, leaky gut syndrome, fecal microbiota transplantation

Obsah

1 Úvod ... 1
2 Vysvětlení pojmů ... 3
2.1 Mikroflóra ... 3
2.2 Mikrobiota ... 3
2.3 Mikrobiom ... 3
2.4 Zdravá střevní bariéra ... 4
2.5 Osa mikrobiota – střevo – mozek ... 5
2.5.1 Interakce ... 6
2.5.2 Vliv na vývoj mozku ... 9
3 Vývoj mikrobioty ... 9
3.1 Porod ... 10
3.2 První měsíce/roky života ... 12
3.3 Mikrobiom dospělého jedince ... 13
4 Ovlivnění mikrobioty ... 17
4.1 Strava ... 17
4.1.1 Vliv živočišné, vysokotučné a vysokosacharidové stravy na střevní mikrobiotu ... 18
4.1.2 Vliv rostlinné stravy na střevní mikrobiotu ... 19
4.1.3 Vliv středomořské stravy na střevní mikrobiotu ... 19
4.1.4 Vliv konzervantů na střevní mikrobiotu ... 19
4.1.5 Vliv umělých sladidel na střevní mikrobiotu ... 20
4.2 Stres a další faktory vnějšího prostředí ... 20
4.3 Léčivé přípravky ... 21
4.3.1 Antibiotika a rychlost obnovy mikrobioty ... 23
4.3.2 Důsledky antibiotické léčby u dětí ... 24
5 Patologické stavy spojované s dysbiózou střevní mikrobioty ... 25
5.1 Dysbióza ... 25
5.1.1 Příčina ... 26
5.1.2 Patologie spojené s dysbiózou ... 26
5.2 Příčina a patologie spojené se syndromem zvýšené propustnosti střev ... 27
6 Obnovení dysbiózy a integrity střevní bariéry ... 30
6.1 Probiotika ... 31

6.2 Prebiotika 32
6.3 Transplantace fekální mikrobioty 33
7 Závěr 37
8 Seznam obrázků 40
9 Seznam použité literatury 41

Seznam zkratek

BBB	hematoencefalitická bariéra (blood – brain barrier)
CNS	centrální nervový systém
DGGE	denaturační gradientová gelová elektroforéza
DM1	diabetes mellitus typu I
DM2	diabetes mellitus typu II
ENS	enterický nervový systém
FISH	fluorescenční hybridizace in situ
FMT	transplantace fekální mikrobioty
GABA	γ – aminomáselná kyselina
GLP-2	glukagonu podobný peptid
HFD	dieta s vysokým obsahem tuku (high fat diet)
HPA	osa hypotalamus – hypofýza – nadledviny
IBD	zánětlivé onemocnění střev (irritable bowel disease)
IFN-γ	interferon γ
IL	interleukin
MRSA	methicilin rezistentní *Staphylococcus aureus*
PCR	polymerázová řetězová reakce
SCFA	mastné kyseliny s krátkým řetězcem (short chain fatty acids)
SNS	sympatický nervový systém
TMA	trimethylamin
TMAO	trimethylamin – N – oxid
TNF-α	tumor nekrotizující faktor α
VRE	vankomycin rezistentní enterokoky

Cíle práce

Objasnění rolí mikrobiot lidského těla a poukázání zejména na pozitivní vlivy pro hostitele. Vliv mikroorganismů na život a zdraví jedince. Zaměření se na to, jak dalece mikroby ovlivňují daného jedince (psychické, hormonální, trávící vlivy, …). Přiblížení některých patologických stavů spojené s dysbiózou střevní mikrobioty. Shrnutí možných léčebných procesů.

1 Úvod

Je známo, že lidské tělo se skládá z několika biliónů buněk. Když vědci hledali jiné zdroje genetického materiálu v našem těle přispívající k lidské funkci, přišli na to, že naše tělo je osidlováno mikroorganismy (bakterie, fágy, houby, kvasinky, viry a archea). Množství mikroorganismů, které je s naším tělem většinou v symbióze, několikanásobně převyšuje množství našich vlastních buněk (Ursell et al., 2012; Yang, 2012).

Tlusté střevo obsahuje zhruba 10^{13}–10^{14} mikrobů, je zde anaerobní prostředí a pH je zde zásadité (Finlay and Finlay, 2020). Mikrobiom je dynamické prostředí, které spolupracuje s fyziologií hostitele a chrání jej před patogeny. Mikrobiální populace se může měnit v průběhu života jednotlivce. Vliv na tyto změny má nejen dospívání a genetika jedince, ale i environmentální faktory jako je strava, stres, léky – především antibiotika a jiné. Nově se objevující údaje naznačují, že složení mikrobioty je hlavním zdrojem změn ve fyziologii střev, integritě a celkového zdraví jedince (Holmes et al., 2020).

Mikrobiota hraje důležitou roli v metabolismu a fyziologii jedince. Podílí se na ochranné funkci, vstřebávání živin ve střevě, je zdrojem některých neurotransmiterů, hormonů a jiných látek. Interakce mezi mikrobiotou a imunitním systémem organismu stejně jako jednotlivé změny v mikrobiální komunitě ovlivňuje fyzické i psychické zdraví či nemoc jedince.

Mezi hostitelem a mikroby existuje vzájemný obousměrný vztah. Hostitel poskytuje mikrobiotě prostředí a živiny a mikrobiota zase formuje funkci imunitního systému, posiluje střevní bariéru, metabolizuje nestrávené živiny, chrání před patogeny a moduluje aktivitu střevního a centrálního nervového systému. Narušením tohoto prostředí dochází ke škodlivým změnám v mikrobiotě, zvýšením permeability střeva a jeho zánětu. Dysbióza je spojována se zvýšenou náchylností k nemocem, infekcím a psychologickým poškozením (Karl et al., 2018). Dysbióza střevní mikrobioty ovlivňuje nejen nemoci kožní, autoimunitní a se střevem související, ale také nemoci neurologické.

Díky vědeckým pokrokům jsme na cestě k vyléčení této moderní pandemie. Přesto je na prvním místě prevence každého jedince, abychom získali původní rozmanitost mikrobioty. S mikroby bychom se měli naučit žít a spolupracovat. Poskytovat jim suroviny ve formě kvalitní potravy a zbytečně je nevystavovat nepříjemným situacím (stres, toxické látky, nedostatek jídla pro mikroby apod.). To vše především formou prevence nebo obnovou mikrobiomů, které v dnešní době ztrácíme svým životním stylem. Práce je zaměřena především na to, jakým způsobem je mikrobiota ovlivňována a jak se problémům s narušením mikrobioty vyvarovat. V případě již vzniklých patologií jsou v poslední kapitole nastíněny možnosti léčby.

2 Vysvětlení pojmů

Názvosloví pro společenství různých druhů mikroorganismů prošlo určitým vývojem. Dřívější označení „mikroflóra“ nahradil název mikrobiota. I v dnešní době jsou tyto pojmy stále často zaměňovány. Byl také zaveden pojem mikrobiom, který se někdy zaměňuje s pojmem mikrobiota. V následujících odstavcích je vysvětleno proč a kdy se jaké označení používá.

2.1 Mikroflóra

Dříve se takto nazývalo osídlení mikroorganismů v lidském těle. V dnešní době se od tohoto označení ve vědecké sféře zcela upustilo a používá se výhradně pojem mikrobiota. Mikroflóra je správné označení pro společenství především mikroskopických rostlin. Pořád se ale můžeme setkat s používáním pojmu mikroflóra, který se i nadále dává do souvislosti s mikroorganismy v našem těle (Radwańska and Witkowska, 2020).

2.2 Mikrobiota

Jedná se o společenství specifických mikroorganismů neboli mikrobů, zahrnující bakterie, houby, kvasinky, viry a archee, nacházejících se na různých místech lidského těla. Lidská mikrobiota je složena z desítek bilionů mikrobů. V rámci jednoho člověka jde o různé složení a rozmanitost mikroorganismů na jiných částech těla. Např. tentýž člověk má zcela odlišné populace mikroorganismů na kůži a ve střevě. Definici zavedl Joshua Lederberg v roce 2001 (Ursell et al., 2012; Yang, 2012).

2.3 Mikrobiom

Mikrobiom je souhrnné označení genomů všech mikroorganismů, které se nachází na všech sliznicích a kůži lidského těla. Pojem mikrobiom zahrnuje samotné mikroorganismy, jejich genetický materiál i vliv okolního prostředí. Tuto definici, stejně jako pojem mikrobiota, zavedl Joshua Lederberg v roce 2001 (Ursell et al., 2012; Yang, 2012).

K největšímu rozmachu v oblasti zkoumání mikrobiomu došlo v posledních desetiletích. V roce 2007 byl zahájen „Projekt lidského mikrobiomu“ v americkém National Institute of Health. Cílem tohoto projektu bylo odhalit mikroorganismy, které žijí v lidském těle a pochopit, jak se účastní na fungování našeho organismu a jak se podílejí na vzniku různých nemocí (Mayer, 2018).

Složení mikrobiomu je velmi individuální. Mikrobiální společenstva jsou odlišná v rámci rodů (psi mají odlišné mikroby než lidstvo). Základní studie poskytly zajímavé zjištění, že i každý člověk má jedinečné složení mikrobiomu a také odlišnou diverzitu mikroorganismů. Mikroorganismy, jež jsou součástí mikrobiomu, nám pomáhají bojovat proti patogenům přicházejícím zevnějšku (Hogenová et al., 2019).

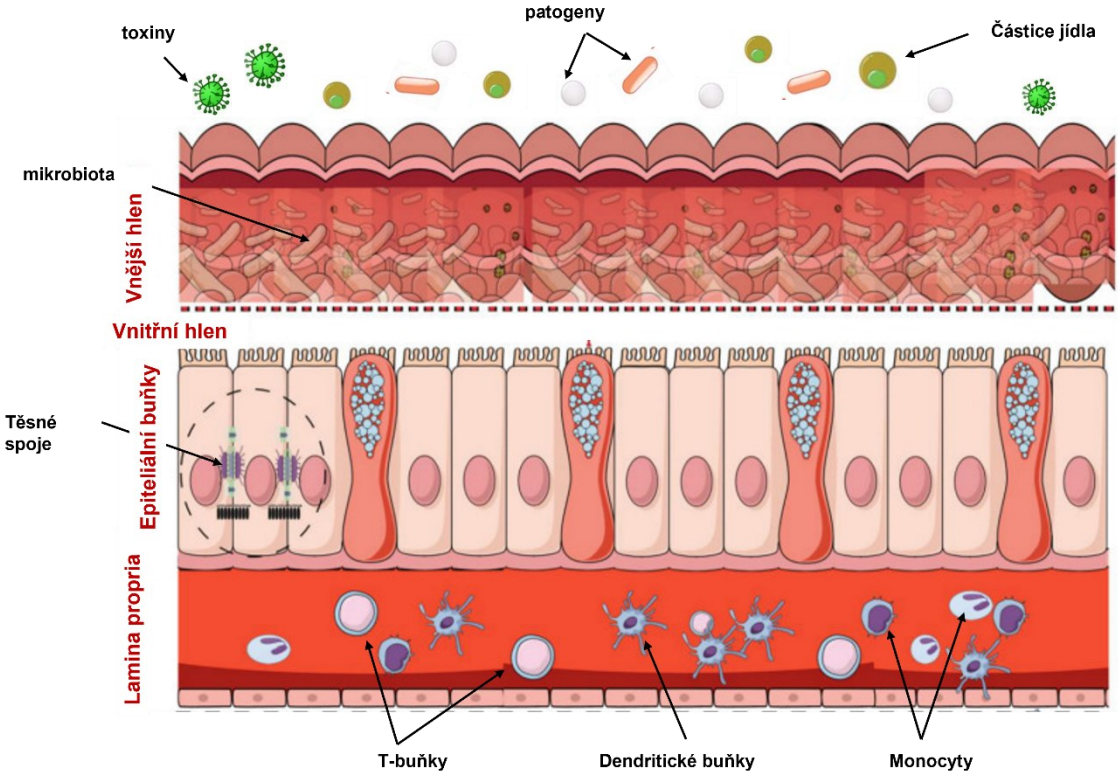
2.4 Zdravá střevní bariéra

Střevní bariéra lemuje střevo a chrání hostitele před invazí mikroorganismů. Tato bariéra je selektivně propustná a je složena z několika vrstev (Obr. 1). Mechanická část střevní bariéry je tvořena epiteliálními buňkami, které jsou spojeny pomocí těsných spojů (okludiny, klaudiny), adherentních spojů a desmozomů (Meroni et al., 2019). Tato spojení umožňují absorpci živin a tekutin, ale zabraňují průchodu nežádoucích látek a mikrobů (Paray et al., 2020).

Vnější část střevní bariéry obsahuje vrstvu hlenu, chránící epiteliální buňky. Je tvořena mucinem, produkovaným pohárkovými buňkami a působí jako fyzikální, chemická a imunologická bariéra (Meroni et al., 2019). Vrstva hlenu se skládá ze dvou odlišných vrstev. Vnější část hlenu napomáhá hladkému transportu střevního obsahu a sídlí zde komenzální střevní mikrobiota, která interaguje s oligosacharidy mucinových glykoproteinů. Vnitřní vrstva hlenu, která adheruje k buňkám epitelu, je bez bakterií (Bischoff et al., 2014). Vnitřní vrstva je bohatá na antimikrobiální peptidy a IgA, které zabraňují migraci komenzálních i patogenních bakterií ke střevnímu epitelu (Adak and Khan, 2019; Bayer et al., 2021). U jedinců se selektivním deficitem IgA je slizniční bariéra nedostatečná a je prostupnější pro alergeny a další imunogeny (Tlaskalová-Hogenová et al., 2011).

Lamina propria tvoří vnitřní část střevní bariéry. Obsahuje řadu vrozených a adaptivních imunitních buněk včetně T-lymfocytů, B-lymfocytů, makrofágů, dendritických buněk apod. (Paray et al., 2020). V případě prostupu mikrobů přes střevní epitel jsou tak eliminovány imunitními buňkami v lamina propria (Meroni et al., 2019). Složky imunitního systému jako je tumor nekrotizující faktor-α (TNF-α), interleukiny (IL) a interferon-γ (IFN-γ) regulují těsné spoje mezi epiteliálními buňkami (Paray et al., 2020).

Střevní mikrobiota se také často řadí ke složkám střevní bariéry díky několika vlastnostem. Pokud má střevní mikrobiota optimální složení, podporuje odolnost vůči kolonizaci škodlivých nebo patogenních bakterií tím, že soutěží o živiny, obsazuje místa a uvolňuje antimikrobiální látky. Dále reguluje trávení a vstřebávání živin, a tím dodává energii epiteliálním buňkám, které jsou hlavní složkou střevní bariéry (Mu et al., 2017; Tlaskalová-Hogenová et al., 2011).



Obr. 1 Složení střevní bariéry. Převzato a upraveno z (Paray et al., 2020).

2.5 Osa mikrobiota – střevo – mozek

Je známo, že střevo a mozek spolu komunikují za účelem regulace zdraví a nemoci (Sun et al., 2020). Osa střevo – mozek je často rozšiřována na osu mikrobiota –

střevo – mozek, protože střevní bakterie (mikrobiota) mají velký vliv na tuto dráhu komunikace (Adak and Khan, 2019). Centrální nervový systém (CNS) přijímá nervové a chemické signály ze střeva a je odpovědný za zpracování těchto informací a generování příslušných reakcí k udržení homeostázy (Sun et al., 2020).

Střevní mikrobiota se podílí na neurologických a psychiatrických poruchách částečně modulací dostupnosti cirkulujícího tryptofanu, serotoninu, mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA) nebo ovlivněním permeability a aktivace hematoencefalitické bariéry (BBB, z anglického blood – brain barrier) apod. (Generoso et al., 2020).

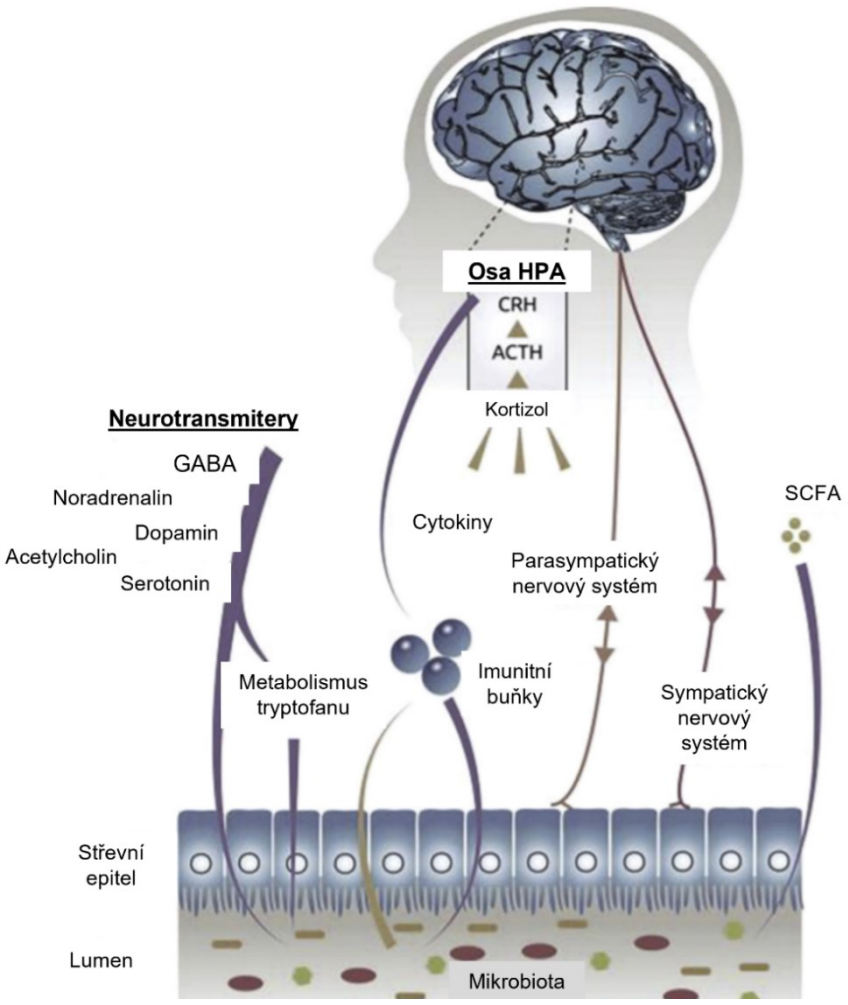
2.5.1 Interakce

Mikrobiota může ovlivňovat procesy CNS obousměrně prostřednictvím nervu vagu, imunitního systému, osy hypotalamus – hypofýza – nadledviny (HPA, z anglického hypothalamic – pituitary – adrenal axis) a metabolismu tryptofanu. Střevní mikrobiota může interagovat s CNS také prostřednictvím modulace střeva nebo pomocí metabolitů a translokace endotoxinu z lumen do cirkulace (Silva et al., 2020). Mikrobiální metabolity a neurotransmitery hrají klíčovou roli v modulaci signálních kaskád (Holmes et al., 2020). Více než 90 % serotoninu a 50 % dopaminu pochází ze střeva, kde jsou produkovány především střevní mikrobiotou. Zjistilo se, že bakteriální metabolity jako jsou SCFA, indukují enzym v enterochromafinových buňkách (typ neuroendokrinních a enteroendokrinních buněk ve sliznici trávícího traktu), které pak vylučují serotonin do střeva. Serotonin je schopen stimulovat nervový systém k ovlivnění paměti a procesu učení (Adak and Khan, 2019).

Mikrobiální neurotransmitery jsou schopny procházet hlenovou vrstvou střeva, ale mozkové funkce neovlivňují přímo. I když se mohou dostat do krevního řečiště, neprochází přes BBB. Jejich dopad na ovlivňování mozku je nepřímý, přes střevní nervový systém (Obr. 2). *Lactobacillus* spp. a *Bifidobacterium* spp. jsou schopny produkovat γ-aminomáselnou kyselinu (GABA). *Escherichia*, *Bacillus* a *Saccharomyces* spp. mohou produkovat noradrenalin. *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* a *Enterococcus* spp. mohou produkovat serotonin, *Bacillus* dopamin a *Lactobacillus*

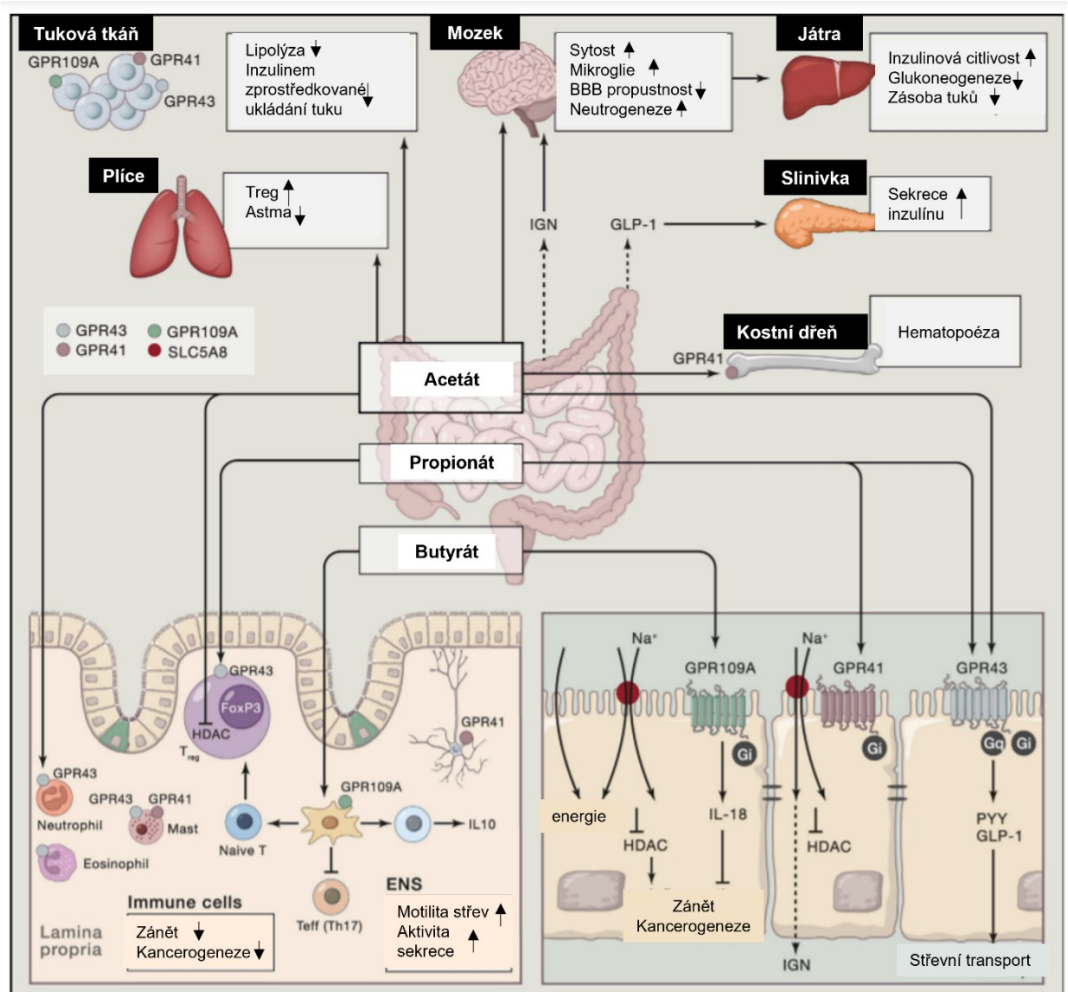
acetylcholin. Střevní mikrobiota může také regulovat některé neurotransmitery (např. serotonin), tím že upravuje hladinu prekurzorů (Dinan and Cryan, 2017).

Imunitní signalizace ze střeva do mozku je zprostředkována pomocí cytokinů. Cytokiny, produkované ve střevě, prochází do krevního řečiště a ovlivňují mozek. Dříve se považovalo za nepravděpodobné, že by procházely přes BBB. Stále více důkazů však poukazuje na schopnost signalizace právě přes BBB a ovlivňování oblastí mozků, kde je BBB nedostatečná, jako je hypotalamus. Právě tímto mechanismem aktivují cytokiny, IL-1 a IL-6, osu HPA, čímž dochází k uvolňování kortizolu, který je hlavním stresovým hormonem. Osa HPA může mít významný vliv na osu mikrobiota – střevo – mozek (Obr. 2). Je zřejmé, že psychický a fyzický stres může narušit osu HPA a tím tak porušit osu mikrobiota – střevo – mozek (Dinan and Cryan, 2017).



Obr. 2 Komunikační dráhy osy mikrobiota – střevo – mozek. Převzato a upraveno z (Dinan and Cryan, 2017).

SCFA hrají důležitou roli v neurologické, endokrinní a imunitní regulaci a ovlivňují střevní homeostázu (Silva et al., 2020). Butyrát je hlavní zdroj energie pro kolonocyty, vykazuje protizánětlivé účinky a potlačuje expanzi rakovinných buněk (chrání před kolorektálním karcinomem). Butyrát navíc snižuje permeabilitu epiteliální bariéry regulací receptorů, posiluje těsná spojení a zvyšuje produkci mucinu, který chrání sliznici. Ostatní absorbované SCFA odtékají do portální žíly. Propionát je metabolizován v játrech a přispívá zde ke glukoneogenezi, jeho koncentrace v periferii je nízká. Acetát je nejhojněji zastoupen v periferní krvi, může procházet BBB a snižovat chuť k jídlu. Může také přímo ovlivňovat tukovou tkáň, mozek a játra. I přes nízkou koncentraci butyrátu a propionátu v periferii, tyto SCFA ovlivňují orgány nepřímo aktivací hormonálního a nervového systému (Obr. 3) (Koh et al., 2016; Martin-Gallausiaux et al., 2021; Silva et al., 2020).



Obr. 3 Mechanismy účinku SCFA na organismus. Převzato a upraveno z (Koh et al., 2016).

2.5.2 Vliv na vývoj mozku

Z předchozích kapitol je zřejmé, že střevní mikrobiota je nezbytná pro zdraví hostitele a hraje důležitou roli v obousměrné komunikaci mezi střevem a mozkem. Narušení vyvíjející se mikrobioty v raném životě může ovlivnit vývoj mozku a potenciálně vést k nepříznivým účinkům na mentální zdraví v pozdějším věku. Vývoj mozku začíná již v 3. – 4. týdnu těhotenství (Borre et al., 2014). Prenatální i postnatální vývoj mozku je velmi složitý a náročný proces, který lze silně ovlivnit environmentálními faktory (Wang et al., 2018). K ustalování střevní mikrobioty dochází souběžně s vývojem mozku. Některé důkazy ukazují, že střevní mikrobiota hraje důležitou roli v neurovývojových fázích. Události v raném věku během počáteční kolonizace a vývoje mikrobiot by tak mohly rozhodovat o celkovém a duševním zdraví v pozdějším věku (Borre et al., 2014; Ronan et al., 2021).

BBB má zásadní roli ve vývoji mozku, protože jej chrání před vnějšími podněty. Vysoce propustná BBB, nacházející se během fetálního vývoje, není schopna plně chránit a mozek je tak náchylnější vnějším vlivům (Wang et al., 2018). Komunikace mikrobioty s touto bariérou je podle některých studií zahájena již v těhotenství (Braniste et al., 2014). Předpokládá se, že střevní mikrobiota může ovlivnit vývoj mozku prostřednictvím svých regulačních účinků na BBB, homeostázu enterických glií a zrání mozkových glií (Wang et al., 2018).

3 Vývoj mikrobioty

Běžně je uznáváno, že prvních devět měsíců v děloze matky se plod vyvíjí v aseptickém prostředí. Je chráněn plodovým vakem, a tak se k němu po celý prenatální vývoj nedostane žádný mikroorganismus. Některé důkazy poukazují na přítomnost bakterií v intrauterinním prostředí a naznačují, že tyto bakterie mohou ovlivnit mikrobiotu dítěte ještě před narozením. Intrauterinní bakterie by mohly vést k prenatální kolonizaci mekonia (první stolice novorozence). Původ těchto bakterií je velmi živě diskutován. Předpokládá se, že jsou zde důsledkem translokace bakterií ze střeva matky krevním řečištěm. Přítomnost bakterií v plodové vodě může být také

známkou neodhalené infekce. Bohužel stále není známo, jestli je přítomnost bakterií v nitroděložním prostředí systematická nebo pouze výjimečná a zda jsou tyto bakterie schopny kolonizovat střevo dítěte ještě před narozením a jaký mohou mít vliv na pozdější vývoj mikrobioty. Stále se vedou diskuse o přítomnosti či nepřítomnosti bakterií v děloze a není jasné, zda kolonizace střevní mikrobioty dítěte začíná v prenatálním období nebo až během porodu. Pro pochopení této situace je potřeba mnohem více studií (Dudley, 2020; Matamoros et al., 2013).

3.1 Porod

Osídlování novorozence začíná prasknutím plodového vaku, kdy k dítěti mohou prostupovat mikroorganismy. U přirozeného porodu dítě prochází porodními cestami, kde dochází k prvnímu kontaktu s vaginální mikrobiotou matky. Tato mikrobiota je velmi specifická. Nejvíce jsou zde obsaženy bakterie rodu *Lactobacillus*, které tvoří laktát a tím kyselé prostředí s pH okolo 4,5. Kyselé prostředí pak zabraňuje patogenním a ostatním mikroorganismům prostupovat a usazovat se zde. Poté dochází k všemožnému kontaktu s vnějším prostředím, které obsahuje mikroby a tím se novorozenci utváří základy jeho mikrobiomu, převážně tedy vaginální a fekální od matky (*Escherichia*, *Shigella*, *Bilophila wadsworthia*, *Bifidobacterium longum* apod.) (Blaser, 2015; Ronan et al., 2021).

V dnešní době se setkáváme s praktikami, kdy je dítě po porodu ihned omýváno od povlaku, kterým bylo pokryto v děloze. Tento povlak – vernix – má zásadní ochrannou roli, protože potlačuje specifické nebezpečné bakterie a nejspíše přilákává i ty prospěšné. Vernix tedy novorozence od nepaměti chrání, mělo by se s ním tak i zacházet a dítě omývat až po nějakém čase, kdy již dojde ke kolonizaci trávícího traktu základními prospěšnými mikroby (Blaser, 2015).

Značně velký problém nastává v případě císařského řezu, který je v posledních letech velmi častý. Novorozenec při něm neprochází ženskými rodidly, a tak nemá možnost setkat se s vaginální mikrobiotou matky, tím pádem není pokryt ochranou vrstvou před prvními patogeny, dokud si nevytvoří pevný imunitní systém. Novorozenec není přirozeně kolonizován základními mikroorganismy vybranými

evolucí (např.: *Lactobacillus, Prevotella, Sneathia*). Po císařském řezu byly u novorozenců zjištěny odlišné druhy mikroorganismů nacházející se na kůži (např.: *Staphylococcus, Corynebacterium, Propionibacterium*) a v nemocničním prostředí (např.: *Enterococcus, Enterobacter, Klebsiella*) (Matamoros et al., 2013; Shao et al., 2019). Do budoucna by se tato problematika mohla řešit tzv. vaginálním očkováním (výsevem), které spočívá v odebrání matčina vaginálního vzorku tamponem a následné aplikaci na ústa, nos a kůži novorozence. Ve vaginální tekutině by měl opět převažovat kyselý laktobacil, matka nesmí být pozitivní na streptokoka, HIV a další sexuálně přenosné nemoci. K této metodě zatím neexistuje větší počet důkazů, které by dokazovaly účinnost, proto se většina zdravotníků zdráhá tuto aplikaci provádět (Callaway, 2016; Mueller et al., 2020).

Dříve nebo později se začnou mikrobiomy dětí narozených přirozeně i císařským řezem sjednocovat a odchylky se ztrácí. Počáteční rozdíly ale mohou hrát velkou roli do budoucna. Narušení kolonizace střevní mikrobioty v raném stádiu života velmi pravděpodobně způsobuje nemoci v dětství i v pozdějším věku. Tento fakt si řada odborníků a rodičů (kteří císařský řez plánují) stále neuvědomují (Blaser, 2015; Matamoros et al., 2013).

V roce 2019 vznikla studie s názvem „Zakrnělá mikrobiota a kolonizace oportunních patogenů při porodu císařským řezem“ s cílem poukázat na to, že typ porodu je velmi důležitý faktor ovlivňující složení střevní mikrobioty novorozence. Během této studie se navíc zjistilo, že určité odchylky od zdravé kolonizace se nacházely i u nekojených novorozenců a u dětí, které byly porozeny přirozeně, ale jejich matky byly v průběhu těhotenství léčeny antibiotiky (Shao et al., 2019).

Zajímavé je, že existuje rozdíl mezi plánovanými a nouzovými císařskými řezy, v souvislosti se změnou střevních mikrobiot. Signatury střevní mikrobioty novorozenců u nouzových císařských řezů jsou více spjaty s vaginálními porody než s plánovanými císařskými řezy. Nouzový císařský řez se provádí při komplikacích u přirozeného porodu. To znamená, že došlo ke změnám a tělo, porodní cesty i dítě jsou připraveny k porodu. Při plánované operaci nejsou novorozenci nijak vystaveni změnám, které probíhají při vaginálním porodu. Při plánovaném císařském řezu navíc není plod vystaven hladinám vyplaveného oxytocinu, který slouží také jako protizánětlivá

ochranná molekula pro vyvíjející se mozek a gastrointestinální trakt plodu (Kingsbury and Bilbo, 2019).

Doba těhotenství je dalším důležitým faktorem v ovlivnění střevní mikrobioty kojence. Srovnáním fekální mikrobioty donošených a nedonošených dětí odkrylo významné rozdíly. Zatímco u předčasně narozených dětí byly nalezeny ve větším množství potenciálně patogenní bakterie typu *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumonie* nebo *Enterobacteriaceae,* u donošených dětí byla rozmanitost fekální mikrobioty větší a byly přítomny obvyklé rody jako *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* a *Streptococcus* (Matamoros et al., 2013).

3.2 První měsíce/roky života

Po porodu následuje několik let, kdy se postupně osidluje celé tělo (převážně střevo) mikroorganismy. Vrstva hlenu, která chrání střevní stěnu, je tenká a nesouvislá. V reakci na postupné osidlování bakteriemi postupně houstne, a tím vytváří bariéru, která chrání buňky střevního epitelu před proniknutím bakterií do krevního oběhu. Pokud tato hlenová bariéra, která se tvoří v prvních měsících života, není dostatečně silná a souvislá, může se stát, že nebude plnit svou funkci a může docházet k průniku střevních bakterií a jejich toxinů do krve (Sonnenburg and Sonnenburg, 2016).

Střevo novorozených dětí v prvních dnech obsahuje zbytky kyslíku a představuje tak aerobní prostředí. Aby se zde mohly usídlit anaerobní mikroorganismy, je nutné kyslík ze střeva odstranit. Střevo je proto časně kolonizováno fakultativními anaeroby jako je třeba *E. coli* a další *Enterobacteriaceae*. Jakmile tyto mikroorganismy vyčerpají počáteční zásoby kyslíku, ve střevě vzniká anaerobní prostředí vhodné pro vývoj přísně anaerobních bakterií jako jsou *Lactobacillus*, *Bifidobacterium, Bacteroides* apod. (Matamoros et al., 2013).

Několik dní před porodem a několik dní po porodu se matce tvoří kolostrum, první mléko, které kromě vitaminů a minerálů obsahuje cenné protilátky, které mají novorozenci pomoci v tvorbě vlastního imunitního systému. V tomto období základnu mikrobů v zažívacím traktu dítěte tvoří převážně laktobacily, kteří se zde ocitli díky přirozenému porodu. Jejich zdrojem energie je zejména laktóza, což je hlavní cukr

obsažený v mléce. Jsou to předchůdci mikrobiální populace, která je později nahradí (Blaser, 2015).

S mateřským mlékem kojenec dostává bakterie z rodu *Bifidobacterium*, které se podílejí na vývoji imunitního systému a štěpení oligosacharidů, které jsou v mléce obsaženy (Blaser, 2015). Kojenecká strava také ovlivňuje vývoj mikrobioty. Zatímco u kojených dětí převažují bakterie rodu *Lactobacillus*, *Staphylococcus* a *Bifidobacterium*, kojenci krmeni umělým mlékem mají v mikrobiomu konzistentní bakterie rodu *Roseburia*, *Clostridium* a *Anaerostipes*. Ukončení kojení vyvolává výrazné změny. U kojenců krmených umělým mlékem může dojít k rychlejšímu dozrávání mikrobiomu směrem k dospělému. Také bylo prokázáno, že se u nich častěji vyskytují mikroby spojení se zánětem. Je zajímavé, že kojené děti mají sníženou mikrobiální diverzitu než děti krmené umělou výživou. Tato snížená diverzita je však spojena se zvýšením genů pro degradaci oligosacharidů lidského mléka a genů zapojených do imunologických aktivit (Ihekweazu and Versalovic, 2018; Praveen et al., 2015; Ronan et al., 2021).

Vlivem změn z vnějšího prostředí a přechodem z mateřského mléka na pevnou stravu a zařazováním různých potravin se výrazně mění a vyvíjí složení a množství mikroorganismů ve střevě. Trvá přibližně tři roky, než se ve střevě ustálí vhodný základ mikrobů (Blaser, 2015). Toto období stačí pro vytvoření podkladu všech biochemických a imunitních procesů, které se dále rozvíjejí celý život. Jedná se o celkem krátkou dobu v rámci celého života. Pokud se tento čas nestihne využít, imunitní systém se nemusí dostatečně vyvinout (Sonnenburg and Sonnenburg, 2016). Střevní mikrobiota také reguluje diferenciaci a vývoj tkáňových imunitních buněk v CNS a poskytuje zdroj několika důležitých živin a vitaminů (vitamin K, B_{12}) pro usnadnění správné metabolické homeostázy a funkce (Holmes et al., 2020).

3.3 Mikrobiom dospělého jedince

Mikroby nás provázejí životem po celý život. Pokud se mluví o mikrobech, pro většinovou společnost se jedná o synonymum pro choroboplodné zárodky a často bývají označovány jako původci nemocí. Postupně si však společnost začíná

uvědomovat, že jsou pro naši existenci naprosto nepostradatelní (Finlay and Finlay, 2020).

V roce 1683 vynalezl Antoni van Leeuwenhoek mikroskop. Když zkoumal svoji ústní dutinu zjistil, že se zde nachází obrovské množství „animalkulí“ (bakterií). Lidstvo tak dostalo první příležitost pohlédnout na mikroby a uvědomit si, že naše ústa jsou obývána živými mikroorganismy. Ústní dutina je doslova přeplněna miliony mikrobů (Finlay and Finlay, 2020). Složitost ústního a střevního mikrobiomu se velmi podobá, ale složení bakterií je jiné a převládá *Streptococcus spp.* (Cong and Zhang, 2018).

Vaginální mikrobiom je důležitý především z hlediska ochrany dělohy, ať už souvisí s menstruací, pohlavním stykem, těhotenstvím či porodem. V pochvě (vagíně) se nachází velmi charakteristický mikrobiom, sestávající se zejména z bakteriálního rodu laktobacilů, který poskytuje kyselé prostředí, a tím ochranu před potenciálními patogeny (Finlay and Finlay, 2020).

Celé naše tělo je pokryto mikroorganismy. Každý jeden čtvereční centimetr povrchu těla je osidlován přibližně milionem bakterií, členěných do několika stovek druhů. Naše kůže obsahuje čtvrté největší zastoupení v počtu mikroorganismů. Tyto miniaturní organismy komunikují s imunitním systémem a informují ho o stavu povrchu kůže, aby mohl vhodně odpovídat a chránit nás před patogeny (Finlay and Finlay, 2020).

V minulosti se předpokládalo, že zdravé plíce jsou sterilním prostředím. Plicní mikrobiom má sice nízkou mikrobiální hustotu, ale je velmi důležitý pro naši imunitu. Nevyvážený mikrobiální ekosystém v plicích může vést k rozvoji respiračních onemocnění jako je astma, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonie a jiné. Sekvenační analýzy z plic zdravých jedinců identifikovaly mikrobiální organismy kmene *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* a *Firmicutes*, které řídí imunitní funkce a ovlivňují možný zánět sliznice. Kvantitativní a kvalitativní změny v mikrobiomu plic tak mohou být úzce spojeny s mnoha plicními nemocemi (Cong and Zhang, 2018).

I v žaludku, kde je velmi kyselé pH (okolo 2) díky kyselině chlorovodíkové, která je důležitá pro částečné rozkládání potravy, se mohou nacházet mikroorganismy. Vzhledem k extrémně kyselému prostředí se o žaludku mluvilo jako o sterilním

prostředí. V roce 1982 však byla v žaludku objevena bakterie *Helicobacter pylori*. Nyní víme, že se v žaludku mohou nacházet zástupci kmenů *Proteobacteria* (včetně *H. pylori*), *Firmicutes*, *Fusobacteria* a další (Finlay and Finlay, 2020).

Náš zažívací trakt obsahuje nesčetné množství mikroorganismů. Přestože naše kůže, všechny otvory a dutiny obývají mikroby, naprostá většina sídlí v tlustém střevě. Tyto bakterie nám pomáhají rozkládat námi nestravitelnou vlákninu a tvořit tak sloučeniny, které jsme schopni vstřebat. Bylo zjištěno, že střevní mikrobiota ve velkém měřítku ovlivňuje náš imunitní systém. Pokud jsou naše střevní bakterie zdravé a pracují v symbióze, je zřejmé, že náš imunitní systém bude fungovat. Při narušení střevní mikrobioty roste riziko autoimunitního onemocnění. Pracuje-li imunitní systém dobře, dokážeme se vypořádat s infekcemi a chorobami bez větší námahy. Když nefunguje optimálně, může to vést k větší náchylnosti k různým nemocem (Finlay and Finlay, 2020; Mayer, 2018; Sonnenburg and Sonnenburg, 2016).

Klasické mikrobiologické metody používané pro analýzu fekální mikrobioty poskytují pouze částečný obraz střevního ekosystému. Odhaduje se, že až 60 % fekálních bakterií nelze kultivovat kvůli jejich náročným požadavkům na anaerobitu a nutriční potřeby. K charakterizaci lidského střevního mikrobiomu se v dnešní době nejčastěji používají molekulární metody založené na sekvenci 16S rRNA, jako například fluorescenční hybridizace in situ (FISH), denaturační gradientová gelová elektroforéza (DGGE), kvantitativní polymerázová řetězová reakce (PCR), apod. (Ferrocino et al., 2015).

V mikrobiotě lidského střeva můžeme najít komenzály, symbionty či některé oportunní patogeny. Střevní mikrobiota má hluboký vliv na fyziologii, výživu a zdraví. Její složení a rozmanitost se liší podle životního stylu, věku, etnického původu i geografie. Mění se i v různých životních etapách (Cong and Zhang, 2018). Mezi základní obyvatele střevní mikrobioty patří kmeny *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* a *Proteobacteria*. Vzájemné poměry v zastoupení těchto bakteriálních kmenů se liší mezi jednotlivci i v rámci jednoho v průběhu jeho života (Davenport et al., 2017). Více než 90 % bakteriální populace v tlustém střevě tvoří a *Bacteroidetes* a *Firmicutes* (Kim et al., 2017).

Do kmenu *Bacteroidetes* patří anaerobní i aerobní gram-negativní bakterie, které nevytváří spory. Tyto bakterie tráví složité polysacharidy. Přestože kmen *Bacteroidetes* přispívá důležitými metabolickými procesy a hostitelem si udržuje spíše prospěšný vztah, i někteří členové tohoto kmenu se mohou stát patogenními, pokud se rozšíří – např.: *Bacteroides fragilis* (Kim et al., 2017). Mezi tento kmen patří bakterie rodu *Prevotella* nebo členové rodu *Bacteroides* (Thomas et al., 2011).

Kmen *Firmicutes* se skládá z obligátních a fakultativně anaerobních bakterií z nichž je většina gram-pozitivní se schopností tvořit endospory. Endospory jsou schopny přežívat v prostředí bez živin a jsou odolné vůči kyslíku či extrémním teplotám. Díky tomu mohou nečinně přežívat a měnit se ve svůj metabolicky aktivní stav v případě, kdy se okolní prostředí stane příznivým. Mezi tento kmen patří například třída *Clostridia* a *Bacilli*. Bakterie třídy *Clostridia* klastru XIV a IV tvoří podstatnou část (10–40 %) organismů nacházejících se ve střevním traktu a jsou zapojeny do řady prospěšných rolí. Tyto bakterie přednostně kolonizují slizniční záhyby a tím tak napomáhají udržovat epiteliální buňky. Několik druhů těchto klastrů uvolňuje butyrát, jako konečný produkt fermentace, který podporuje zdraví střevního epitelu a je zdrojem energie pro kolonocyty. Jiné klastry třídy klostridií zahrnují patogeny *C. perfringens*, *C. tetani* (členové klastru I) či *C. difficile* (člen klastru XI). Tyto bakterie jsou ve velmi malém množství běžnou součástí trávícího traktu zvířat i člověka. Bakterie třídy *Bacilli* – *Enterococcus spp*. a *Streptococcus spp*. – jsou potenciální oportunní patogeny tolerující kyslík. Ve střevě se běžně vyskytují v malém množství, nicméně mohou podléhat patogenní expanzi během střevní dysbiózy (Kim et al., 2017; Lopetuso et al., 2013).

Actinobacteria je kmen gram-pozitivních, anaerobních či mikroaerofilních bakterií. Jedním z hlavních rodů tohoto kmene, kteří sídlí ve střevním traktu, patří *Bifidobacterium* spp. Některé druhy mají probiotické účinky (*B. longum, B. infantis*) a předpokládá se, že chrání proti patogenům (Kim et al., 2017; Taur and Pamer, 2013). Mezi další zástupce kmene *Actinobacteria* patří např. bakterie rodu *Propionibacterium* či *Corynebacterium* (Huttenhower et al., 2012).

Kmen *Proteobacteria* zahrnuje gram-negativní, fakultativně anaerobní bakterie (Kim et al., 2017). Ve zdravé mikrobiotě tvoří sice menšinu, ale i přesto jsou přirozenými obyvateli střeva. Některé studie naznačují, že rozšíření proteobakterií

v mikrobiální komunitě může být diagnostickým příznakem dysbiózy. Konkrétně patogeny *Escherichia coli* a *Klebsiella* spp., které se normálně nachází v nízkém množství, mají potenciál se přemnožit a dominovat během dysbiózy (Shin et al., 2015). Jak bylo zjištěno, mezi kmen *Proteobacteria* patří i bakterie třídy *Deltaproteobacteria*, které mohou podporovat odolnost mikrobioty pomocí přeměny taurinu na sulfid, což je antimikrobiální sloučenina. Vědci se tak domnívají, že by taurin mohl být možností léčby bakteriální infekce (Stacy et al., 2021).

4 Ovlivnění mikrobioty

Střevní mikrobiota představuje proměnlivý ekosystém neustále vystavený mnoha proměnným, včetně enviromentálních faktorů jako je strava, stres, nadmořská výška, teplota, toxické látky, hluk apod. Funkčnost, rozmanitost a odolnost střevní mikrobioty se tak mezi jednotlivci liší (Gubert et al., 2020).

4.1 Strava

Hypotéza mizejícího mikrobiomu je postavená na evolučním vývoji. Charakteristické znaky lidské evoluce a historie, které jsou potencionálně zodpovědné za změny mikrobioty zahrnují např. vařené jídlo, nástup zemědělství, fyziologické změny, velikost populace a tím i nárůst nároků na množství potravy (Davenport et al., 2017).

Strava hostitele ovlivňuje bakteriální diverzitu, která se zvyšuje od masožravosti přes všežravost až po býložravost. Bakteriální komunity se diverzifikovaly společně se svými hostiteli s evolucí. Střevní mikrobiota lidí žijících moderním životním stylem se podobá všežravcům (Ley et al., 2008). Strava mezi kulturami a kontinenty se odlišuje. Předpokládá se, že zvýšené množství vlákniny a snížené množství cukru, tuku a masa v dietách podporuje bakteriální různorodost ve střevech (Davenport et al., 2017).

Typ stravy je hlavním základním kamenem ve změně diverzity střevního mikrobiomu, jak z krátkodobého, tak i dlouhodobého hlediska. Konzumovaná strava ovlivňuje bakteriální složení střevního mikrobiomu, a ten zase hraje významnou roli při

získávání energie z potravy, udržování rovnováhy mezi prospěšnými a oportunními bakteriemi a výrobě neurotransmiterů jako je serotonin, enzymů a vitamínů (Beam et al., 2021). Následující kapitoly 4.1.1–4.1.5. popisují, jak jednotlivé typy stravy ovlivňují diverzitu střevní mikrobioty.

4.1.1 Vliv živočišné, vysokotučné a vysokosacharidové stravy na střevní mikrobiotu

Ve studii z roku 2007 zjistili, že strava s vysokým obsahem tuku a cukru snižuje kmen *Bacteroidetes* a zvyšuje bakterie kmene *Firmicutes* (Cani et al., 2007). V jiné studii vědci experimentovali na myších a našli podobné výsledky změny složení střevní mikrobioty, tedy zvýšení proteobakterií a kmene *Firmicutes*. Dále bylo zjištěno, že *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* a *Shigella* byly také nalezeny ve zvýšeném množství při stravě s vysokým obsahem tuků (z anglického high fat diet, HFD) (Beam et al., 2021). Předpokládá se, že konzumace diet s vysokým obsahem nasycených a trans-tuků zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění. Na druhou stranu, mono a polynenasycené zdraví prospěšné tuky jsou velmi důležité pro zmírnění rizika chronických onemocnění (Singh et al., 2017). HFD vyvolává mikrobiální nerovnováhu a zvyšuje adipozitu. Experimentální důkazy na myších naznačují, že konzumace HFD způsobila pokles *Bacteroidetes* a nárůst *Firmicutes* i *Proteobacteria* (Adak and Khan, 2019). Konzumace nízkotučné stravy vede ke zvýšenému výskytu *Bifidobacterium* ve stolici (Singh et al., 2017).

Nedávné studie poukazují na spojitost střevní mikrobioty a vzniku ateroskleróz. Stravovací návyky u vybraných kultur jsou založeny na vysoké spotřebě červeného masa, které obsahuje vysoké hladiny karnitinu a cholinu. To jsou prekurzory pro produkci trimethylaminu (TMA) tvořeného střevními bakteriemi. TMA, tvořen hlavně střevními bakteriemi *Firmicutes* a *Proteobacteria*, je následně transportován do jater, kde dochází k jeho oxidaci na trimethylamin-N-oxid (TMAO). Tento metabolit je spojován se zánětem a některé studie dokazují, že souvisí s obezitou a diabetem typu II (DM2) (Beam et al., 2021).

4.1.2 Vliv rostlinné stravy na střevní mikrobiotu

Adaptace na rostlinnou stravu byla u savců velkým průlomem. Složitější sacharidy přítomné v rostlinách umožnili potravu pro linii střevní mikrobioty, která se podílí na rozkladu rostlinné stravy (Ley et al., 2008). Zdá se, že přechod na rostlinnou stravu má na střevní mikrobiotu velký vliv (Davenport et al., 2017).

Ve studii z roku 2010 výzkumníci zjistili, že děti se stravou bohatou na vlákninu a rezistentní škrob, měly mikrobiom obohacen o kmen *Bacteroidetes* a rod *Prevotella*, ochuzen o kmen *Firmicutes* a zároveň měli vyšší produkci SCFA (De Filippo et al., 2010).

Bylo prokázáno, že bakterie rodu *Prevotella*, které jsou spojovány s rostlinnou stravou, mají významné protizánětlivé účinky. Současný výzkum ukazuje, že přijetí rostlinné stravy má příznivé účinky na střevní mikrobiotu hostitele, pomáhá snižovat záněty a podporuje energetickou rovnováhu (Beam et al., 2021).

4.1.3 Vliv středomořské stravy na střevní mikrobiotu

Středomořská strava je založena na rostlinné stravě s vysokým obsahem vlákniny a omega-3 mastných kyselin a nízkým obsahem živočišných bílkovin a nasycených tuků. Bylo dokázáno, že dodržování těchto stravovacích návyků zvyšuje hladiny SCFA a bakterií *Prevotella* a *Firmicutes*. Zároveň dochází ke snížení počtu *E. coli*. V porovnání se stravou bohatou na tuky bylo zjištěno, že mikrobiom účastníků konzumujících středomořskou stravu byl rozmanitější. Dieta vedla ke snížení zánětlivých cytokinů. Dodržování středomořské stravy má pozitivní, ověřené účinky včetně zvýšené produkce SCFA a protizánětlivých vlastností, které snižují riziko chronických zánětlivých onemocnění (Beam et al., 2021; Sonnenburg and Sonnenburg, 2016).

4.1.4 Vliv konzervantů na střevní mikrobiotu

Potravinářské konzervační látky jsou synteticky vyrobené nebo přirozeně se vyskytující látky, které jsou přidávány do potravin, aby oddálili jejich degradaci. Mezi běžné konzervační látky patří kyselina benzoová a její soli, kyselina sorbová a její soli, dusitan sodný, siřičitany apod. (Hrncirova et al., 2019b).

Publikovaných výzkumů o účincích konzervačních látek na lidskou mikrobiotu není mnoho. Studie z roku 2017 prokázala na čtyřech probiotických kmenech, že siřičitany mohou *in vitro* inhibovat růst bakterií v koncentracích považovaných za bezpečné (Irwin et al., 2017). Výzkum na lidských střevních izolátech dokazuje, že některé střevní mikroorganismy jsou vysoce citlivé na běžně používané konzervanty. Výzkumníci došli k závěru, že směs běžně používaných konzervantů má potenciál vyvolat dysbiózu lidské střevní mikrobioty (Hrncirova et al., 2019a).

Použití syntetických konzervačních látek může způsobovat určité zdravotní problémy. Nahrazení přírodními konzervačními látkami se jeví mnohem bezpečněji pro člověka i životní prostředí. Toto zjištění vedlo ke zvýšené pozornosti k přírodním konzervantům. Přírodní konzervační látky lze získat např. z rostlin, bakterií, hub, zvířat či řas (Gokoglu, 2019).

4.1.5 Vliv umělých sladidel na střevní mikrobiotu

Studie Jothama Sueze a kolektivu z roku 2014 zjistila, že sladidla sacharin, sukralóza a aspartam, která jsou komerčně dostupná, vyvolávají intoleranci glukózy a metabolický syndrom pravděpodobněji než čistá glukóza a sacharóza. Vědci předpokládají, že umělá sladidla tento účinek vyvolávají pomocí změny střevní mikrobioty. Při analýze myší krmených sacharinem byla pozorována střevní dysbióza se zvýšeným relativním výskytem *Bacteroides* a sníženým množstvím *Lactobacillus reuteri*. Podle dostupných důkazů od Suez et al. mohou být umělá sladidla nezdravější než klasický cukr(Suez et al., 2014). K podobným závěrům došli autoři dalších publikací (Mayer, 2018; Singh et al., 2017).

4.2 Stres a další faktory vnějšího prostředí

Faktory životního prostředí, jako je strava, léky, patogeny a environmentální toxické látky mohou stresovat střevní mikrobiotu přímo i nepřímo (Karl et al., 2018). Stresory lze klasifikovat jako environmentální (klimatické extrémy, toxické látky), fyzické (podvýživa, spánková deprivace, namáhavé cvičení) a psychické (chronická úzkost, strach). Stres je přítomen kdekoli v různé míře v každodenním životě.

Schopnost stresu způsobit patologické změny, které zvyšují náchylnost k nemocem byla široce zkoumána (Gubert et al., 2020). Stres má různé biologické účinky, kterými ovlivňuje střevní mikrobiotu. Ta pak ovlivňuje reakci hostitele na stres a s ním související následky (Karl et al., 2018).

Chronický stres je dokonce spojován s progresí zánětlivého onemocnění střev a rakovinou. Při chronickém stresu dochází ke změně složení střevní mikrobioty a k degradaci střevní hlenové bariéry (Gao et al., 2018). Tím může být narušena funkce střevní bariéry, jenž vede k rozvoji syndromu zvýšené propustnosti střeva, někdy také nazývané jako „děravé“ střevo. Dlouhodobá expozice stresoru je považována za prekurzor dysbiózy (Gubert et al., 2020).

4.3 Léčivé přípravky

Léčiva ve formě pilulek, mastí, náplastí aj. mohou svým působením významně ovlivňovat nejen střevní mikrobiotu. Léky jako aspirin nebo ibuprofen negativně ovlivňují střevní mikroorganismy a mohou způsobit střevní nerovnováhu. Bylo pozorováno, že některé neantibiotické léčiva (antihistaminika, nesteroidní antiflogistika, inhibitory protonové pumpy) do jisté míry ovlivňují střevní mikrobiotu (Dixit et al., 2021). Antidiabetikum metformin, používané pro zlepšení glykemického profilu, vyvolává změnu ve složení střevní mikrobioty zvýšením prospěšných (*Akkermansia muciniphila*) i prozánětlivých kmenů (*E. coli*). Modulace střevní mikrobioty pomocí zvýšení populace prospěšných mikrobů by mohla být potencionální léčbou diabetu namísto metforminu, kdy by se zabránilo zvýšení i prozánětlivých kmenů (Aron-Wisnewsky et al., 2019). Kromě těchto zmíněných léků mohou střevní dysbiózu způsobit i antibiotika. I když jsou antibiotika v některých případech prospěšná, při opakovaných dávkách mohou být škodlivá. Nadměrné užívání antibiotik je velmi vážným problémem veřejného zdraví, které vede k rezistenci bakterií.

Penicilin, první antibiotikum, objevil Alexandr Fleming v roce 1928. Později byla objevena další antibiotika jako streptomycin, tetracyklin, chloramfenikol a další. Tak začala zlatá éra antibiotik. Díky těmto lékům se podařilo léčit v té době smrtelná onemocnění. Antibiotika se začala používat při operacích, transplantacích,

chemoterapii. Vše bylo najednou bližší a proveditelnější, bez zbytečných ztrát. Čím více se antibiotika využívala tím byly postupně zjišťovány mírné nežádoucí účinky (průjem, únava apod.). Skryté následky se objevily až později (Blaser, 2015). Jelikož antibiotika byla velmi účinná a v té době se považovaly za zcela bezpečné, s postupujícím časem se začaly nadužívat. Objevila se nová hrozba – antibiotická rezistence. V tomto případě bakterie získávají schopnosti vzdorovat antibiotikům, na které byly dříve citlivé (Adedeji, 2016).

Existují dva typy rezistence – přirozená a získaná. Přirozená rezistence je druhově specifická odolnost bakterií vůči antibiotikům, bakterie ji mají ve své genetické výbavě. Určité druhy nebo celé skupiny bakterií jsou tedy odolné proti některým antibiotikům celou dobu. Získaná rezistence je ta, kdy bakteriální druh, který byl na určitý typ antibiotika citlivý se vlivem fenotypové nebo genotypové změny stává odolným neboli rezistentním. U genotypové rezistence jde o změnu genetické informace. Může dojít např. k mutacím míst, kde antibiotikum působí nebo bakterie mohou přijmout gen rezistence zvenku. Nejčastěji se jedná o přijetí plazmidu, který nese geny pro tvorbu enzymu. Tento enzym pak ruší účinek antibiotika. Fenotypová rezistence nesouvisí se změnou genetické informace, ale jde o to, že bakterie vzdorují antibiotickému účinku tím, že zabraňují vstupu antibiotika do buněk (např.: uzavírání porinů nebo aktivní eflux) (Krejčí, 2020). Aktivní eflux neboli efluxní pumpy jsou systémy transportních proteinů podílejících se na vylučování (pumpování) léčiva či toxických látek z buněk do vnějšího prostředí. Koncentrace antibiotika intracelulárně klesá a bakteriální buňky tak přežívají. Geny, které kódují proteiny efluxní pumpy se mohou nacházet i v plazmidu (Khameneh et al., 2016).

Některé rezistentní patogeny jsou již odolné vůči více třídám antibiotik tzv. multirezistentní druhy. Ty jsou důvodem k vážným obavám především v nemocnicích (nozokomiální infekce). Mezi nejproblematičtější multirezistentní patogeny patří methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomycin-rezistentní enterokoky (VRE), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* či *Klebsiella pneumoniae* (Khameneh et al., 2016).

4.3.1 Antibiotika a rychlost obnovy mikrobioty

Nejčastěji se využívají tzv. širokospektrá antibiotika, které působí nikoli na konkrétní patogeny, ale na všechny mikroby v těle. Zde je základ problému. Antibiotikum usmrtí nejen patogeny, které způsobily onemocnění, ale i všechny ostatní mikroorganismy, které jsou přirozenou součástí našeho těla. Při časté antibiotické léčbě tak může docházet k oslabení nebo úplnému vymření určitých kmenů mikroorganismů a zároveň je zde prostor pro nárůst rezistentních bakterií. Tím, že konkurenční (na ATB citlivé) bakterie jsou v útlumu, rezistentním se daří více. Rezistentní bakterie nemusí být jenom patogenní, ale i prospěšné (Blaser, 2015).

Mikrobiom je antibiotiky poškozen a změněn během pár dnů, ale jeho obnova obvykle trvá minimálně šest měsíců. Změny složení střevní mikrobioty jsou spojovány s poklesem kognitivních funkcí a sníženou vrozenou (slizniční) imunitou. Složení lidského mikrobiomu se s věkem v průběhu let mění. Při porovnávání obnovy střevní mikrobioty po léčbě širokospektrálními antibiotiky u myší se podle očekávání zjistilo, že bezprostředně po vysazení antibiotik se snížila taxonomická bohatost oproti výchozí hodnotě. Myši byly sledovány po dobu 6 ti měsíců po ukončení jednorázové antibiotické kůry. U mladých myší (představující děti školního věku) se rozmanitost mikrobioty obnovila po 20 ti dnech od vysazení antibiotik. U starších (představující dospělé středního věku) se mikrobiota během 6 ti měsíčního sledování zcela nezotavil. Věk by mohl být jistým faktorem spojeným s dlouhodobou obnovou střevní mikrobioty (Laubitz et al., 2021).

V knize „Mikrobiom lidského těla“ autoři uvádějí, že účinky jedné antibiotické terapie mohou na střevní mikrobiotě napáchat škody nejméně rok po dobrání antibiotik. U některých typů antibiotik se mikrobiální změny mohou projevovat i po čtyřech letech (Finlay and Finlay, 2020).

V posledních letech studie mikrobiomů odhalily, že nadměrné, nesprávné či dlouhodobé používání a některé mechanismy působení antibiotik mohou vést k nežádoucím účinkům. Mezi následky patří i přechodná nebo trvalá ztráta mikrobiální diverzity a počtu mikrobiálních druhů. Bylo zjištěno, že různá antibiotika, která se dostala do střeva, mají různé účinky na množství a rozmanitost mikrobioty. Po dosažení střeva účinek antibiotika závisí především na tom, na jaké členy mikrobioty

cílí a na jeho střevní absorpci. Širší spektrum aktivity antibiotika má přímý dopad na složení mikrobioty a náchylnosti ke kolonizaci patogeny (Kim et al., 2017).

4.3.2 Důsledky antibiotické léčby u dětí

Novorozenecká mikrobiota kojence se nejvíce rozvíjí během prvního roku života. Mezi další faktory, které mohou zásadně ovlivnit toto časové období, patří i léčba antibiotiky. Antibiotika v tomto případě způsobují, že nedovyvinutá mikrobiota kojenců se zdá být ještě méně vyvinutá a tento problém je pak často spojován se zvýšeným rizikem různých problémů, jako je astma, alergie či obezita. Ukázalo se, že brzké vystavení antibiotikům mění nejenom složení, ale i metabolickou aktivitu střevní mikrobioty a je spojováno se zvýšenou tukovou tkání, zvýšenými hladinami metabolických hormonů a zvýšenými hladinami SCFA. To může v budoucnu dítěte vést ke zvýšení hmotnosti nebo zastavení růstu (Ronan et al., 2021).

Různé epidemiologické studie testovaly hypotézu, že expozice antibiotikům v raném věku je spojena se zvýšeným rizikem nadměrné adipozity. Antibiotika podávaná v prvním roce života zvyšují pravděpodobnost nadváhy dítěte kolem 10. roku života. Samozřejmě mezi faktory ovlivňující tělesnou hmotnost řadíme i stravu, fyzickou aktivitu apod. Nicméně tyto epidemiologické studie nám společně poskytují důkaz, že expozice antibiotikům ve velmi raném věku by mohla ovlivnit riziko nadměrné adipozity v pozdějším věku (Cox and Blaser, 2015; Trasande et al., 2013). Autoři Scott et al. ve své studii zmiňují, že riziko následné obezity je větší u dětí, které během prvních dvou let dostali více jak tři dávky antibiotik. To podporuje hypotézu, že antibiotika mohou progresivně měnit složení a funkci střevního mikrobiomu a tím predisponovat děti k obezitě (Scott et al., 2016). Je možné, že antibiotika podávaná dětem v raném věku k léčbě jejich infekcí (ať už opodstatněných či virových), ovlivňují kritické okno ve vývoji vlastního metabolismu a mikrobiomu (Blaser, 2016)?

Studie autorů Aversa et al. z roku 2021 zahrnovala děti, které byly léčeny alespoň jednou antibiotickou kůrou během prvních dvou let života. Brzké vystavení antibiotikům, kdy jejich mikrobiom ještě nebyl plně vyvinut, bylo spojeno se zvýšeným rizikem astmatu začínajícího v dětství, alergické rýmy, atopické dermatitidy, celiakie,

nadváhy, obezity a poruchami pozornosti spojených s hyperaktivitou. Výskyt těchto problémů byl ovlivněn počtem, typem i načasováním expozice antibiotikům. Bude nutné provést mnohem více výzkumů pro přímé prokázání, nicméně je nutné stanovit praktické návody pro optimalizaci přínosu a minimalizaci rizik spojených s předepisováním antibiotik u dětí (Aversa et al., 2021).

5 Patologické stavy spojované s dysbiózou střevní mikrobioty

Syndrom zvýšené propustnosti střeva a střevní dysbióza jsou vzájemně propojeny a podílejí se na patogenezi různých gastrointestinálních i systémových poruch (Di Tommaso et al., 2021).

5.1 Dysbióza

Lidské tělo a střevní mikrobiota se vyvinuly ve vzájemně prospěšném symbiotickém stavu. Tělo poskytuje bakteriím dobře přizpůsobené životní prostředí a bakterie tělu dodávají fyziologické výhody (Parkin et al., 2021). Symbióza (homeostáza) udržuje relativní rovnováhu v organismu neustálými úpravami. Ve střevní mikrobiotě to pak znamená, že tento ekosystém udržuje rovnováhu nejenom mezi bakteriálními skupinami, ale i se střevním epitelem a imunitním systémem. Na tuto rovnováhu působí i kontrolní parametry jako je příjem živin, růst mikroorganismů, regenerace střevního epitelu či různé imunitní reakce. Pokud dojde k narušení kontrolních parametrů, čímž dojde k posunu a změně mikrobiálních skupin, dochází k dysbióze (Matamoros et al., 2013). Střevní dysbióza je definovaná jako nerovnováha v mikrobiální komunitě. Tato nerovnováha může být výsledkem ztráty celkové diverzity, ztráty prospěšných mikroorganismů nebo naopak získáním (namnožením) patogenních druhů. Dysbióza bývá často spojována s patologickými stavy (například střevní onemocnění jako je celiakie, zánětlivé onemocnění střev (IBD), syndrom dráždivého tračníku nebo systémové poruchy zahrnující ekzém, astma, alergie a obezitu) (Parkin et al., 2021).

Dysbióza je spojována se zvýšenými hladinami SCFA, obezitou a dalšími metabolickými změnami, ale souvislost mezi SCFA a obezitou je stále námětem zkoumání (Ronan et al., 2021).

5.1.1 Příčina

Bylo zjištěno, že střevní mikrobiota se začíná formulovat při narození, kdy získáváme prvotní bakterie a vyvíjí se paralelně s námi. Celý život hraje důležitou roli. Funkce a složení vytvořené mikrobioty zůstává stabilní, pokud nedojde k dlouhodobé změně stravovacích návyků, antibiotické léčbě, stresu nebo různým patofyziologickým problémům (Adak and Khan, 2019). Na základě určitých faktorů jako je genetika, mají někteří jedinci zvýšené predispozice nebo větší náchylnost ke střevní dysbióze (Holmes et al., 2020).

Epidemiologické studie ukazují, že ztráta mikrobiální diverzity souvisí se změnami životního prostředí, stravy a životního stylu. Během posledních desetiletí se rapidně změnilo několik aspektů lidského života, což se shoduje s trvalým nárůstem výskytu alergií v raném dětství. Mezi faktory moderního života ovlivňující střevní mikrobiotu patří sedavý způsob života, zvýšený počet císařských řezů, horší kvalita stravy, zvýšené používání antibiotik apod. Střevní dysbióza se může vyskytnout kdykoli během života. Je nutné lépe porozumět původu střevní dysbiózy a souhře mezi genetikou, vývojem a environmentálními faktory, které vedou ke střevní nerovnováze. Vývojová rozmanitost střevního mikrobiomu je nejvyšší a nejdůležitější během prvních let života, důkazy naznačují, že se jedná o období zvýšené náchylnosti k dysbióze (Parkin et al., 2021).

5.1.2 Patologie spojené s dysbiózou

Střevní dysbióza je označována jako kritický spouštěč chronického zánětu, obezity, cukrovky, kardiovaskulárních onemocnění, poruch chování či neurodegenerativních onemocnění (Holmes et al., 2020). Dále je spojována s rakovinou tlustého střeva, IBD a autoimunitním onemocněním (Karl et al., 2018). Dysbióza střevní mikrobioty predisponuje k rozvoji alergických onemocnění a dalších imunitně založených onemocnění (Marrs and Walter, 2021). Porucha střevního mikrobiomu byla

identifikována také jako potenciální faktor v globální pandemii diabetu. Změny v mikrobiotě mohou hrát významnou roli v obezitě, kdy mikrobiota u obézních jedinců je efektivnější v získávání energie ze stravy. I u pacientů s inzulinovou rezistencí a narušeným metabolismem glukózy se nachází pozměněná mikrobiota (Fuhri Snethlage et al., 2021).

Mezi další onemocnění a poruchy, které jsou dávány do souvislosti s dysfunkcí mikrobiomu patří i některé behaviorální a neurologické poruchy, jako je deprese, Alzheimerova a Parkinsonova choroba a porucha autistického spektra. Zda jsou tyto změny v mikrobiotě vyvolány neurologickou dysfunkcí nebo je neurologická dysfunkce řízena změnami ve střevní mikrobiotě, je třeba ověřit a prozkoumat (Dixit et al., 2021; Silva et al., 2020). U jedinců s těmito nemocemi je známo, že trpí chronickými gastrointestinálními symptomy, což opět naznačuje na komunikaci střeva a mozku (Kang et al., 2019). Nové poznatky rozvíjejí skutečnost, že dysbióza ve střevní mikrobiotě, která narušuje osu mikrobiota – střevo – mozek, vede k poruchám nálady (Adak and Khan, 2019; Sun et al., 2020). Střevní dysbióza se začíná dávat do souvislosti i s ischemickou cévní mozkovou příhodou (Dixit et al., 2021). Expozice mikrobiálním patogenům během vývojového období vede k poruchám chování, včetně úzkosti (Borre et al., 2014). Chování může být ovlivněno prostřednictvím metabolitů střevní mikrobioty (Kang et al., 2019).

5.2 Příčina a patologie spojené se syndromem zvýšené propustnosti střev

I když se tlusté střevo nachází uvnitř našeho těla, jeho obsah je po technické stránce mimo nás. Stejně jako pokožka představující bariéru mezi naším vnitřkem a vnějším okolím, i sliznice střeva se dá považovat jako vnější povrch těla. Pouze nás neobklopuje zevnějšku, ale zevnitř. Tak jako kůže, i střevo funguje na principu propustné membrány mezi námi a mikroby (Finlay and Finlay, 2020).

Při poškození gastrointestinální struktury jsou narušeny funkční schopnosti ochranné bariéry, a to vede ke zvýšené propustnosti střeva a tím tak k pronikání látek, bakterií a toxinů, které mohou měnit fyziologické funkce (Obr. 4) (Generoso et al., 2020). Látky, které za patologického stavu prostoupí střevní bariérou, aktivují imunitní

systém a spouští tak zánětlivou reakci. Zvýšená střevní propustnost je tak kauzálním faktorem systémového zánětu, který může přejít do chronické podoby (Snelson et al., 2021).

Příčinou zvýšené propustnosti střeva může být dlouhodobý kontakt s kontaminanty životního prostředí, nadměrná konzumace alkoholických nápojů, výběr nezdravých potravin a některá léčiva. Jakékoli poruchy a změny ve struktuře mikrobiální komunity a jejich funkcí se také stávají příčinou zvýšené propustnosti střeva (Paray et al., 2020). Dysbióza se podílí na dysfunkci slizniční bariéry a zánětlivých reakcích, které vedou k systémovým onemocněním. Střevní patobionti jsou často zastoupeni u lidí se zánětlivými poruchami, kde urychlují systémový zánět prostupem přes střevní bariéru (Kinashi and Hase, 2021). Zvýšená střevní permeabilita je spojována také se sníženými hladinami glukagonu podobného peptidu-2 (GLP-2), který hraje zásadní roli v bariéře těsného spojení tím, že reguluje proteiny těsných spojů (Yu et al., 2016).

Nesteroidní léky (aspirin, ibuprofen, naproxen apod.), antikoncepční léky, steroidy, inhibitory protonové pumpy, chemoterapie či radiační léčba významně narušují integritu střevní membrány a umožňují tak antigenům dostat se do krevního řečiště (Paray et al., 2020). Enterotoxiny některých bakteriálních patogenů, jako je enteropatogenní *E. coli*, *C. difficile* apod. jsou schopny oslabit bariérové funkce těsných spojení. Cytokiny produkované ve střevě (IL-4, IL-6, TNF-α, IFN-γ atd.) podporují ztrátu těsných spojení a zvyšují permeabilitu. Cytokiny (IL-10, IL-17 apod.) naopak renovují střevní bariéru a tím snižují permeabilitu (Adak and Khan, 2019). Ve studii z roku 2016 bylo zjištěno, že konzumace stravy s nízkým obsahem vlákniny vyvolává přemnožení bakterií degradující hlen. V důsledku toho je tloušťka hlenu významně snížena a spolu s narušenou funkcí střevní bariéry vede k vyšší náchylnosti k některým patogenům způsobujícím kolitidu (Desai et al., 2016).

Několik nemocí bývá spojováno s dysfunkcí střevní bariéry a mikrobiální translokací (průchod mikrobů skrz střevní bariéru), které mohou být ovlivněny dysbiózou střevní mikrobioty (Di Tommaso et al., 2021; Mu et al., 2017). Mikrobiální poruchy bývají také spojovány se zvýšenou hladinou toxických metabolitů (např. lipopolysacharidy), které jsou hlavní glykolipidovou složkou vnější membrány gram-

negativních bakterií. Ty díky zvýšené propustnosti střeva mohou interagovat s receptory a spouštět prozánětlivé kaskády pomocí cytokinů vedoucí ke stavu metabolické endotoxémie, která je přítomna u několika patologických stavů (Boutagy et al., 2016).

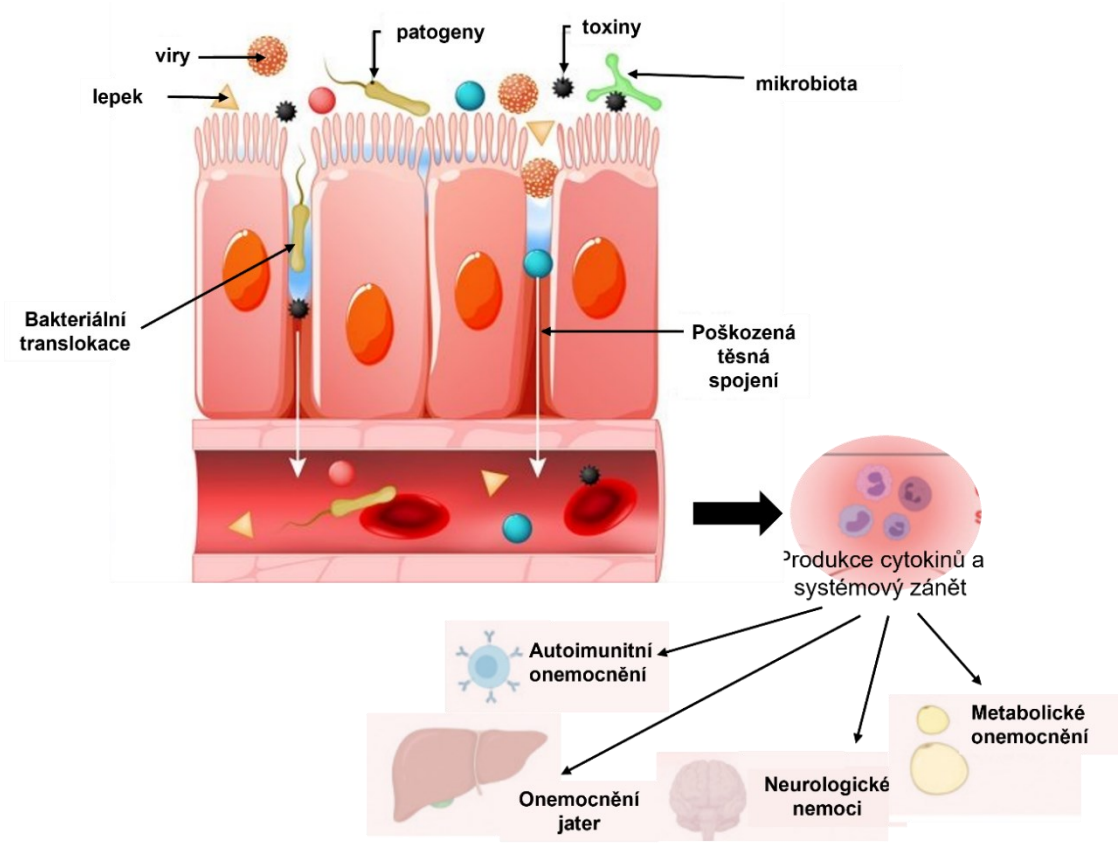
Stav diabetu bývá spojován se zvýšenou propustností střeva vedoucí k bakteriální translokaci a systémovému zánětu. Změněná střevní mikrobiota, která je přítomna u diabetu, se zdá být jedním z hlavních stimulů pro narušenou střevní bariéru (Snelson et al., 2021). U pacientů s DM2 podporuje hyperglykémie prozánětlivý stav, který souvisí se zvýšenou permeabilitou střev, bakteriální translokací a metabolickou endotoxémií (Di Tommaso et al., 2021).

Některé studie naznačovali spojitost leptinu (hormon regulující chuť k jídlu) se střevní permeabilitou u metabolických onemocnění (Ahmad et al., 2017). Další výzkumy ukázaly, že nedostatek leptinu a obezita nemají vliv na dysfunkci střevní bariéry tak jako hyperglykémie, která mění integritu těsných spojů přímým působením na genovou transkripci. Kromě toho konzumace stravy s vysokým obsahem cukru u myší usnadňuje degradaci hlenové bariéry tím, že dochází k expanzi bakterií degradujících hlen (Snelson et al., 2021; Thaiss et al., 2018).

Ačkoliv u IBD (Crohnova choroba a ulcerózní kolitida) není jejich přesná etiologie známá, imunologické, genetické, environmentální faktory a změny střevní mikrobioty jsou nejpravděpodobnější základní kameny v této patologii. Střevní propustnost u pacientů s IBD souvisí s dysbiózou, zánětlivou odpovědí a modifikacemi těsných spojů. Klinické studie ukazují, že narušená střevní bariéra předchází klinické diagnóze IBD (Di Tommaso et al., 2021; Mehandru and Colombel, 2021).

Dysbióza, narušení střevní bariéry a aktivace změn imunitního systému hrají důležitou roli i v možném rozvoji chronického onemocnění jater (cirhóza jater, nealkoholické ztučnění jater, alkoholické onemocnění jater) (Di Tommaso et al., 2021; Hrncir et al., 2021). Některá data naznačují spojitost střevní propustnosti s rozvojem revmatoidní artritidy (Zaiss et al., 2021). Studie z roku 2020 objasňuje možný vztah mezi stresem, zvýšenou střevní propustností a rozvojem Parkinsonovy choroby (Dodiya et al., 2020). Děti s poruchami autistického spektra často pociťují příznaky, jako je

zácpa, průjem a bolesti břicha (Di Tommaso et al., 2021). Předpokládá se možná patologická souvislost mezi střevními poruchami a rozvojem autismu (Fiorentino et al., 2016). Častá souvislost mezi celiakií a jinými autoimunitními chorobami naznačuje, že tyto patologie sdílí dysfunkci střevní bariéry (Tlaskalová-Hogenová et al., 2011).



Obr. 4 Poškozená střevní bariéra a důsledky z ní vyplývající. Upraveno a převzato z ("Leaky Gut Syndrome," 2021).

6 Obnovení dysbiózy a integrity střevní bariéry

Obnova střevní mikrobioty a integrity střevní bariéry je při dosavadních informacích považována za klinicky významnou a zásadní. Je známo, že náprava dysbiotického stavu mikrobioty a snížení propustnosti střeva může vést k léčbě řady poruch a nemocí. Metody zahrnují použití prebiotik, probiotik, dietní změny, fekální mikrobiální transplantaci (FMT) apod. (Dixit et al., 2021; Mu et al., 2017). Dietní intervence při obnově střevního mikrobiomu jsou efektivní, ale je nutné je dodržovat dlouhodobě, aby se projevily očekávané změny. Výzkum Francesca De Filippis a spol.

naznačuje, že úprava stravy je velmi významná pro změnu struktury střevní mikrobioty (De Filippis et al., 2018).

6.1 Probiotika

Probiotikum, jinak řečeno „pro život“, je v současnosti definováno jako „živé mikroorganismy, které při užívání dostatečného množství přinášejí zdravotní prospěch svému hostiteli“. Probiotické bakterie v tlustém střevě žijí pouze dočasně. Jejich úkolem je převážně komunikace s rezidenčními mikroby a střevními buňkami sídlícími v tlustém střevě. Objevuje se stále více důkazů, že probiotika podporují i imunitní systém a tím i schopnost obrany před patogeny (Sonnenburg and Sonnenburg, 2016).

Mechanismy účinku probiotik jsou připisovány jejich adhezi na střevní bariéru, kompetici s patogeny o živiny a vazbu receptorů, posílení slizniční bariéry, podpoře vrozených a adaptivních imunitních reakcí hostitele, produkci signálních molekul aj. (Adak and Khan, 2019; Wieërs et al., 2020). Probiotika jsou podávána orální cestou (Dixit et al., 2021). Působení probiotik nemusí být stejné kvůli různým faktorům jako jsou stravovací návyky, etnická příslušnost, geografická poloha, životní prostředí, pohlaví či věk (Marco and Tachon, 2013).

Probiotické bakterie jsou často konzumovány v potravinách (jogurty a další mléčné výrobky, pickles, kimchi, kombucha, kysané zelí apod.) v doplňcích stravy nebo jako léky (Sonnenburg and Sonnenburg, 2016; Tlaskalová-Hogenová et al., 2011). Komerčně dostupná probiotika jsou nejčastěji rody *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* a *Streptococcus* a kvasinky rodu *Saccharomyces*, buď jednotlivě nebo v kombinaci (Adak and Khan, 2019). Probiotika nové generace jsou potenciální třídou terapeutických léků sestávajících z mikroorganismů *Akkermansia*, *Bacteroides* a *Faecalibacterium*. Výroba těchto nových druhů probiotik je stále náročná, ale *Akkermansia* se zdá být nejslibnějším, brzy dostupným, prostředkem (Almeida et al., 2020; Singh and Natraj, 2021).

Probiotika mohou produkovat laktázu, která podporuje trávení nevstřebané laktózy (Oak and Jha, 2019). Vědci v současné době zkoumají roli probiotik při modulaci zánětlivých onemocnění, obezity, DM2, kardiovaskulárních onemocnění,

autoimunitních onemocnění, artritidy i rakoviny (Adak and Khan, 2019; Wilkins and Sequoia, 2017). Některé studie dokazují, že probiotické bakterie mohou zlepšit mentální funkce. Příznivé účinky jejich aplikace u deprese, úzkosti, Alzheimerovy choroby a autismus byly potvrzeny i klinickými studiemi. Nejčastěji se jednalo o probiotické bakterie *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus helveticus* (Ansari et al., 2020; H. Wang et al., 2016). Existují i teoretická rizika spojená s užíváním probiotik. Většinou se komplikace objevují u imunokompromitovaných pacientů (Butel, 2014; Suez et al., 2019).

6.2 Prebiotika

Jako prebiotika jsou označovány látky získané z potravin, nejčastěji ve formě dlouhých řetězců molekul cukrů. Jedná se o polysacharidy neboli komplexní sacharidy, které nejsou vstřebány v tenkém střevě. Mezi tyto nestravitelné potraviny řadíme např.: inulin (cukrová řepa, pórek, chřest), rezistentní škrob (zelený banán, fazole, hrách, čočka), ovesné otruby, celulózu, sójové boby a nestravitelné oligosacharidy (např. fruktany, fruktooligosacharidy (banány, cibule, česnek, …), galaktooligosacharidy (čočka, fazole, kešu), xylooligosacharidy). Tyto nestravitelné substráty pak putují do tlustého střeva, kde se stávají potravou pro bakterie. Ve střevě se nenachází kyslík, proto bakterie pro získání energie a důležitých molekul z potravy využívají anaerobní metabolismus - kvašení (Generoso et al., 2020; Singh et al., 2017; Sonnenburg and Sonnenburg, 2016).

Mezi produkty fermentace mikrobioty v tlustém střevě řadíme hlavně SCFA. Jak již bylo zmíněno v kapitole 2.5.1, tyto molekuly poskytují energii převážně pro epiteliální buňky ve střevě, vykazují protizánětlivé účinky na střevní sliznici a jsou zásadními metabolity pro udržování střevní homeostázy. Jako součást udržování střevní homeostázy ve zdravých podmínkách potlačují SCFA proliferaci rakovinných buněk a indukují apoptickou buněčnou smrt. Toto zjištění je velmi zajímavé v rámci pozorování spolupráce lidského těla s jeho mikroby u metabolismu epitelu tlustého střeva (Parada Venegas et al., 2019).

Z SCFA je bakteriemi nejvíce produkován acetát, propionát a butyrát. Mezi bakterie produkující butyrát patří např.: *Faecalibacterium prausnitzii, Clostridium leptum, Eubacterium rectale* a *Roseburia* spp. z kmene *Firmicutes*. Bakterie kmene *Bacteroidetes* pak produkují převážně acetát a propionát (Parada Venegas et al., 2019). Rovnováha mezi těmito SCFA je velmi důležitá. Koncentrace butyrátu například souvisí s tvorbou mucinu, což souvisí s udržováním střevní bariéry a snižováním propustnosti střevní sliznice (Gubert et al., 2020).

Dříve byly SCFA považovány především jen jako malá část energie z celkového příjmu. Nyjí již můžeme vidět, že SCFA jsou mnohem důležitějšími látkami než jen energie navíc. Prospěšných účinků SCFA je mnoho. Pomáhají zmírňovat inzulinovou rezistenci a obezitu, slouží jako zdroj energie pro nás i pro jiné mikroby, zmírňují zánět, podporují nepropustnost střevní bariéry a v neposlední řadě vysílají organismu signály k podpoře imunitního systému. K posílení produkce SCFA je vhodné zvolit stravu s vysokým obsahem vlákniny. Tím se zároveň rozvíjí i prospěšní mikroby (Finlay and Finlay, 2020).

Některé studie prokázaly, že suplementace prebiotik snižuje citlivost na stres, úzkost a depresivní chování, zlepšují kognitivní schopnosti a zvyšují hladiny SCFA (Burokas et al., 2017). Vlastnosti prebiotik umožňují inhibice patogenů, ovlivnění srdečního metabolismu nebo přínosy pro duševní zdraví, podporují zdraví gastrointestinálního traktu a tím i celého organismu (Generoso et al., 2020). Prebiotika mají potenciál v prevenci nebo léčbě střevních onemocnění jako je syndrom dráždivého tračníku a IBD (Dixit et al., 2021; Mu et al., 2017).

6.3 Transplantace fekální mikrobioty

FMT, neboli zavedení fekální suspenze od zdravého dárce do gastrointestinálního traktu nemocného, má za cíl napravení dysbiózy a tím léčení onemocnění s ní spojené (Haifer et al., 2020; Matsuoka, 2021). Tato metodika se rutinně používá k léčbě rekurentních infekcí *C. difficile*, které nereagují na standartní antibiotickou terapii. Účinnost této léčby se pohybuje okolo 90 % (Benech and Sokol, 2020; Danne et al., 2021; Haifer et al., 2020; Kelly et al., 2021).

Experimentální indikace FMT v klinické praxi se používají i pro syndrom dráždivého tračníku a IBD (Baunwall et al., 2021). V randomizované studii bylo prokázáno, že jediná kůra FMT dokáže poskytnout úlevu od symptomů pacientů s refrakterním syndromem dráždivého tračníku a zlepšuje tak kvalitu života. I když jsou tyto účinky pouze dočasné, lze je obnovit pomocí retransplantace. I přes kladné výsledky této studie není jisté, že léčba pomocí FMT bude úspěšná u všech pacientů se syndromem dráždivého tračníku (Holvoet et al., 2021). FMT je slibnou terapeutickou možností i pro IBD (Haifer et al., 2020).

FMT byla v několika případech vyzkoušena jako možná léčba ulcerózní kolitidy, což je onemocnění, které se vyznačuje chronickým zánětem v tlustém střevě a je pro něj typická střevní permeabilita, dysbióza a změna (snížení) diverzity střevní mikrobioty. Z publikovaných studií je zřejmé, že FMT je účinná a je tedy považována za slibnou léčbu tohoto onemocnění. Ovšem nejdříve bude třeba dořešit výběr dárce a způsob podání, aby se mohla zařadit mezi standartní formy terapie (Haifer et al., 2020; Matsuoka, 2021; Moayyedi et al., 2015).

Pro léčbu Crohnovy choroby pomocí FMT zatím nejsou obsáhlejší data. Pacienti vykazují velmi rozdílné klinické fenotypy onemocnění, a tak je pravděpodobné, že budou mít i odlišnou odezvu na FMT (Haifer et al., 2020).

Autismus je mimostřevní onemocnění, které se často projevuje gastrointestinálními problémy. Malá studie pozorovala děti s autismem, které byly léčeny pomocí FMT. Pacienti vykazovali zlepšení symptomů, a to i po dvou letech, co byli sledováni. I přes velmi významné výsledky je nutno provést obsáhlejší studie (Kang et al., 2019).

Obezita a z ní vyplývající metabolický syndrom jsou pandemií, která má za následky nepříjemné zdravotní komplikace včetně DM2. Poukazuje se na to, že obezita je spojena se změnami ve střevní mikrobiotě a FMT je tak potencionální možností léčby. Vzhledem k tomu, že některé výsledky studií jsou protichůdné, je potřeba tuto problematiku více prozkoumat (Aron-Wisnewsky et al., 2019; Fuhri Snethlage et al., 2021). Výsledky studie na myších, zabývající se možností léčby DM2 pomocí FMT, ukázaly, že obnova střevní mikrobioty by mohla snížit hladiny glukózy v krvi nalačno,

zlepšit inzulinovou rezistenci a tím zlepšit DM2 (Wang et al., 2020). Studie autorů Groot et al. z roku 2021 se zabývala možností zastavení probíhající destrukce beta buněk u pacientů s diabetes mellitus typu I (DM1). Zjistili, že FMT zastavuje pokles produkce endogenního inzulinu u pacientů s DM1 a několik bakteriálních kmenů pocházejících z mikrobioty bylo spojeno se zachovanou funkcí beta buněk (Groot et al., 2021). Je potřeba provést více studií, aby se dokázalo, zda mikrobiota hraje opravdu roli v tomto onemocnění. Studie naznačuje, že možnost použití FMT bude i u DM1 v budoucnosti (Fuhri Snethlage et al., 2021).

Způsoby podání jsou různé. Nejběžněji se FMT provádí pomocí klystýru nebo kolonoskopie, aby došlo k usazení suspenze stolice přímo do tlustého střeva. Tyto metody, i přes určité zápory, jsou bezpečné a účinné pro léčbu infekce *C. difficile*. Pro zjednodušení podávání FMT byly vyvinuty metodiky, kdy se suspenze bakterií dostala přes celý gastrointestinální trakt až do střeva. Patří sem horní endoskopie, nazogastrická sonda nebo nazojejunální sonda (Bhutiani et al., 2018). Studie z roku 2017 zjistila, že FMT podávaná prostřednictvím perorálních tobolek, ve kterých se nachází upravená stolice, neměla horší účinnost než FMT praktikovaná pomocí kolonoskopie (Kao et al., 2017). Zapouzdřené FMT v kapslích se zdá být relevantní a bezpečnou alternativou k invazivním způsobům podávání FMT. Pravděpodobně v budoucnu zvýší proveditelnost a přijatelnost této léčby (Aron-Wisnewsky et al., 2019). To by mohla být cesta k široce dostupné léčbě všech nemocí spojených s dysbiózou (Haifer et al., 2020). Nutné je, aby pacienti byli schopni dobrovolně polykat tobolky, jelikož tato metoda zahrnuje požití zhruba 30 kusů (Bhutiani et al., 2018).

I přes mnohé studie, které dokazují pozitivní účinky v aplikaci FMT, není tato metoda vhodná pro každého. Stále není objasněno, zda je změna mikrobiomu příčinou či důsledkem patologických stavů a tudíž by mohlo dojít i ke škodlivým účinkům FMT (Marrs and Walter, 2021). Po aplikaci FMT se mohou objevovat nežádoucí účinky, ať už mírně závažné (bolest břicha, křeče, plynatost, zácpa, zvracení, …) nebo středně až vysoce závažné (přenos infekce, záněty) (S. Wang et al., 2016). Další nežádoucí účinky mohou být důsledkem použitého postupu k podání léčby (Kelly et al., 2021). Existují mnohé problémy s logistikou při zavádění této metodiky, převážně vhodný výběr

pacienta, důkladné screeningy dárců, výroba a zásobování stolice, způsob dodání FMT a sledování léčených pacientů (Tamilarasan and Krishnananthan, 2021).

Užitečnost FMT je v současné době zkoumána ve vztahu k dalším imunitně zprostředkovaným patologiím (alergická onemocnění a autoimunitní onemocnění). Dysbióza, která je u těchto nemocí často pozorována, poskytuje důvod pro aplikaci FMT k obnovení mikrobiomu (Marrs and Walter, 2021). Na obzoru je tak možná léčba pro miliony pacientů (Bhutiani et al., 2018).

7 Závěr

Mikrobiota se v lidském těle účastní důležitých funkcí (vstřebávání živin, tvorba neurotransmiterů, ochranná funkce) a s lidským tělem významně kooperuje. S postupujícím výzkumem a rozvojem metod studia mikrobiomu se postupně zjišťuje, jak významně se mikrobiota podílí na vývoji a funkci lidského těla. Například vývoj v oblasti sekvenování mikrobiomu umožnil vědcům určit, které mikroorganismy má jedinec ve střevech. Tato technika také umožnila rychlejší analýzu mikrobiomu.

Mikrobiota ve velkém ovlivňuje lidský organismus. Přesné mechanismy nejsou zcela známy a stále se provádí výzkumy k porozumění této kooperace. Největším přínosem pro lidský organismus je štěpení nestravitelné vlákniny na SCFA. Ty nám dodávají nejen energii, ale podílejí se na stabilitě střevní stěny a krevním řečištěm se mohou dostávat do jiných orgánů, kde mají taky své místo. Butyrát je hlavním zdrojem energie, má protizánětlivé účinky chrání před kolorektálním karcinomem, snižuje permeabilitu střevní bariéry a zvyšuje produkci mucinu, který chrání střevní sliznici. Acetát je nejvíce zastoupenou SCFA v periferii. Prochází hematoencefalickou bariérou a ovlivňuje mozek přímo. Butyrát a propionát ovlivňují orgány nepřímo přes hormonální a nervový systém.

Jak bylo zjištěno, obousměrná osa mikrobiota – střevo – mozek hraje velkou roli ve zdraví a nemoci. CNS přijímá a zpracovává nervové a chemické signály ze střeva a generuje příslušné reakce na udržení homeostázy. Mezi komunikační dráhy osy mikrobiota – střevo – mozek patří nervus vagus, imunitní systém, osa HPA nebo metabolismus tryptofanu. Střevní mikrobiota se na této ose podílí také tvorbou mikrobiálních metabolitů (SCFA) a neurotransmiterů (serotonin, dopamin, GABA, noradrenalin, acetylcholin). Pokud dojde k narušení vyvíjející se mikrobioty v prvních letech života, mohou tyto nepříznivé změny ovlivnit vývoj mozku a tím vést k negativním vlivům na mentální zdraví jedince. Vývoj mozku je složitý a náročný proces, který je velmi ovlivňován jakýmikoli environmentálními faktory. Pro zdravý vývoj jedince je tedy důležité zajistit správný vývoj mikrobiomu již v počátečních letech života. Velké rozdíly v mikrobiotě se nachází u dětí narozených císařským řezem nebo přirozenou cestou či zda jsou krmeny mateřským nebo umělým mlékem.

Benefiční mikrobiota lidského těla je citlivá a snadno ji ovlivní vlivy z vnějšího prostředí. Největší roli zde hraje strava a ostatní složky jako je pohyb, stres, léky, toxické látky v prostředí aj. Tyto zásahy mohou narušit mikrobiální rovnováhu a potenciálně vést k rozvoji prozánětlivého stavu.

Složení stravy jedince velmi ovlivňuje mikrobiální diverzitu. Strava s mono a polynenasycenými tuky je zdraví prospěšná a hraje roli při zmírnění rizika nemocí. Strava s vysokým obsahem tuku zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění a zvyšuje adipozitu. Rostlinná strava a s ní spojované bakterie rodu *Prevotella*, má protizánětlivé účinky. Strava bohatá na omega-3 mastné kyseliny se sníženým obsahem živočišných bílkovin a nasycených tuků zvyšuje hladiny SCFA a rozmanitost mikrobů a je protizánětlivá. Negativní dopad na mikrobiotu mají konzervativní látky, které jsou běžně přidávány do potravin, kosmetiky aj. Umělá sladidla, která se používají v potravinářském průmyslu za účelem odstranění běžného cukru z potravin, se zdají být více škodlivá než sacharóza. Lidé tak v tendenci, že se jedná o zdravější variantu potraviny, dobrovolně ohrožují svoji mikrobiotu.

Mezi další látky, které významně ovlivňují mikrobiotu jsou antibiotika. Zejména v případech, kdy jsou lidem předepisována bez jasné indikace, a to navzdory zvýšenému povědomí o rizicích antibiotické rezistence. Antibiotika by měla být používána, pokud jsou vhodně indikována. Měl by být kladen důraz na to, proč se antibiotikům vyhýbat, pokud není důvod. Pokud jsou antibiotika užívána výjimečně, mikrobiota je sice poškozena, ale schopnost obnovy je reálná. Pokud jsou antibiotika předepisována častěji, mikrobiota bývá zdevastována a často dochází k úplnému vymření některých bakteriálních rodů. Velký problém nastává u malých dětí (do tří let života), které doposud nemají zcela vyvinutý mikrobiom. Pokud dochází k jednorázovým nebo opakovaným léčbám antibiotiky a nevyzrálý mikrobiom malých dětí je poškozen, může dojít k narušení následného vývoje mikrobiomu spojovaného s rizikem různých patologických stavů (astma, alergie, ekzém, obezita) v budoucnu. Nejen antibiotika, ale i běžně používaná léčiva jako nesteroidní antiflogistika (aspirin, ibuprofen), hormonální léčiva, inhibitory protonové pumpy aj. mají negativní dopad na mikrobiotu (mohou způsobit její dysbiózu) a významně narušují integritu střevní bariéry.

V případě dysbiózy střevní mikrobioty je narušena rovnováha v mikrobiální komunitě. Dysbióza je spojována s různými patologickými stavy od lehčích forem ekzémů, alergií až po závažnější střevní onemocnění či karcinom tlustého střeva. Díky obousměrné komunikační ose mikrobiota – střevo – mozek může střevní mikrobiální nerovnováha ovlivňovat i některé neurologické a behaviorální poruchy (deprese, autismus, Alzheimerova choroba apod.). Dysbióza je spojována se syndromem zvýšené propustnosti střeva, kdy dochází k narušení střevní bariéry a do krve, CNS a jiných orgánů se dostávají toxiny produkované bakteriemi nebo ve vážných případech bakterie samotné. Příčinou zvýšené propustnosti střev jsou některé životní návyky (nadměrná konzumace alkoholu, kontakt s toxiny a léky) a dysbióza, která se podílí na dysfunkci slizniční bariéry vedoucí k zánětlivým reakcím a systémovým onemocněním.

Vhledem k tomu, že mikrobiota má velký vliv na různé metabolické procesy v těle, je otázkou, zda by uzdravení mikrobioty mohlo být i potenciální léčbou některých onemocnění. K obnově střevní mikrobioty a integrity střevní bariéry by mohly pomoci změny ve stravování, a užívání probiotik a prebiotik. U rozsáhlejší mikrobiální nerovnováhy jako například rekurentní infekce *C. difficile* je použití FMT vhodné a také se rutinně používá. Experimentálně se v klinické praxi používá pro léčbu syndromu dráždivého tračníku a IBD. Vzhledem k tomu, že součástí mnoha chronických onemocnění je střevní dysbióza nabízí se FMT jako slibná léčba těchto obtíží. I přes mnohé studie s pozitivními účinky není tato metoda zařazena rutinně do běžné praxe. Jednak není vhodná pro všechny pacienty a dále ještě není vyřešen proces výběru dárce či příprava a logistika darované stolice.

Ze zjištěných poznatků vyplývá, že zdraví i nemoc začíná ve střevě. K udržení fyzického i duševního zdraví je nutné o střeva a střevní mikroby pečovat. Závěrem lze konstatovat, že téma vlivu mikrobioty na lidské zdraví je stále předmětem vědeckých studií po celém světě a zkoumá se její vliv u nejrůznějších onemocnění a neustále se objevují nové překvapivé informace o její roli v lidském organismu.

8 Seznam obrázků

Obr. 1 Složení střevní bariéry. Převzato a upraveno z (Paray et al., 2020). 5
Obr. 2 Komunikační dráhy osy mikrobiota – střevo – mozek. Převzato a upraveno z (Dinan and Cryan, 2017). 7
Obr. 3 Mechanismy účinku SCFA na organismus. Převzato a upraveno z (Koh et al., 2016). 8
Obr. 4 Poškozená střevní bariéra a důsledky z ní vyplývající. Upraveno a převzato z (“Leaky Gut Syndrome,” 2021). 30

9 Seznam použité literatury

Adak, A., Khan, M.R., 2019. An insight into gut microbiota and its functionalities. Cell. Mol. Life Sci. 76, 473–493. https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4

Adedeji, W.A., 2016. THE TREASURE CALLED ANTIBIOTICS. Ann. Ib. Postgrad. Med. 14, 56–57.

Ahmad, R., Rah, B., Bastola, D., Dhawan, P., Singh, A.B., 2017. Obesity-induces Organ and Tissue Specific Tight Junction Restructuring and Barrier Deregulation by Claudin Switching. Sci. Rep. 7, 5125. https://doi.org/10.1038/s41598-017-04989-8

Almeida, D., Machado, D., Andrade, J.C., Mendo, S., Gomes, A.M., et al., 2020. Evolving trends in next-generation probiotics: a 5W1H perspective. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 60, 1783–1796. https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1599812

Ansari, F., Pourjafar, H., Tabrizi, A., Homayouni, A., 2020. The Effects of Probiotics and Prebiotics on Mental Disorders: A Review on Depression, Anxiety, Alzheimer, and Autism Spectrum Disorders. Curr. Pharm. Biotechnol. 21, 555–565. https://doi.org/10.2174/1389201021666200107113812

Aron-Wisnewsky, J., Clément, K., Nieuwdorp, M., 2019. Fecal Microbiota Transplantation: a Future Therapeutic Option for Obesity/Diabetes? Curr. Diab. Rep. 19, 51. https://doi.org/10.1007/s11892-019-1180-z

Aversa, Z., Atkinson, E.J., Schafer, M.J., Theiler, R.N., Rocca, W.A., et al., 2021. Association of Infant Antibiotic Exposure With Childhood Health Outcomes. Mayo Clin. Proc. 96, 66–77. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.019

Baunwall, S.M.D., Terveer, E.M., Dahlerup, J.F., Erikstrup, C., Arkkila, P., et al., 2021. The use of Faecal Microbiota Transplantation (FMT) in Europe: A Europe-wide survey. Lancet Reg. Health - Eur. 9, 100181. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100181

Bayer, F., Dremova, O., Khuu, M.P., Mammadova, K., Pontarollo, G., et al., 2021. The Interplay between Nutrition, Innate Immunity, and the Commensal Microbiota in Adaptive Intestinal Morphogenesis. Nutrients 13, 2198. https://doi.org/10.3390/nu13072198

Beam, A., Clinger, E., Hao, L., 2021. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. Nutrients 13, 2795. https://doi.org/10.3390/nu13082795

Benech, N., Sokol, H., 2020. Expert centres for faecal microbiota transplantation: The guarantee for safe and effective use of faecal transplants. United Eur. Gastroenterol. J. 8, 1145–1146. https://doi.org/10.1177/2050640620970372

Bhutiani, N., Schucht, J.E., Miller, K.R., McClave, S.A., 2018. Technical Aspects of Fecal Microbial Transplantation (FMT). Curr. Gastroenterol. Rep. 20, 30. https://doi.org/10.1007/s11894-018-0636-7

Bischoff, S.C., Barbara, G., Buurman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J.-D., et al., 2014. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. BMC Gastroenterol. 14, 189. https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7

Blaser, M.J., 2016. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. Science 352, 544–545. https://doi.org/10.1126/science.aad9358

Blaser, M.J., 2015. Mizející mikroby: jak nadměrné užívání antibiotik vyvolává epidemie moderní doby.

Borre, Y.E., O'Keeffe, G.W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T.G., et al., 2014. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders 20, 509–518. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002

Boutagy, N.E., McMillan, R.P., Frisard, M.I., Hulver, M.W., 2016. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? Biochimie 124, 11–20. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.06.020

Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., et al., 2014. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. Sci. Transl. Med. 6, 263ra158. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759

Burokas, A., Arboleya, S., Moloney, R.D., Peterson, V.L., Murphy, K., et al., 2017. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. Biol. Psychiatry 82, 472–487. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031

Butel, M.-J., 2014. Probiotics, gut microbiota and health. Médecine Mal. Infect. 44, 1–8. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.10.002

Callaway, E., 2016. Scientists swab C-section babies with mothers' microbes. Nature. https://doi.org/10.1038/nature.2016.19275

Cani, P.D., Amar, J., Iglesias, M.A., Poggi, M., Knauf, C., et al., 2007. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes 56, 1761–1772. https://doi.org/10.2337/db06-1491

Cong, J., Zhang, X., 2018. How human microbiome talks to health and disease. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 37, 1595–1601. https://doi.org/10.1007/s10096-018-3263-1

Cox, L.M., Blaser, M.J., 2015. Antibiotics in early life and obesity. Nat. Rev. Endocrinol. 11, 182–190. https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.210

Danne, C., Rolhion, N., Sokol, H., 2021. Recipient factors in faecal microbiota transplantation: one stool does not fit all. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 18, 503–513. https://doi.org/10.1038/s41575-021-00441-5

Davenport, E.R., Sanders, J.G., Song, S.J., Amato, K.R., Clark, A.G., et al., 2017. The human microbiome in evolution. BMC Biol. 15, 127. https://doi.org/10.1186/s12915-017-0454-7

De Filippis, F., Vitaglione, P., Cuomo, R., Berni Canani, R., Ercolini, D., 2018. Dietary Interventions to Modulate the Gut Microbiome—How Far Away Are We From Precision Medicine. Inflamm. Bowel Dis. 24, 2142–2154. https://doi.org/10.1093/ibd/izy080

De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J.B., et al., 2010. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 107, 14691–14696. https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107

Desai, M.S., Seekatz, A.M., Koropatkin, N.M., Kamada, N., Hickey, C.A., et al., 2016. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. Cell 167, 1339–1353. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.043

Di Tommaso, N., Gasbarrini, A., Ponziani, F.R., 2021. Intestinal Barrier in Human Health and Disease. Int. J. Environ. Res. Public. Health 18, 12836. https://doi.org/10.3390/ijerph182312836

Dinan, T.G., Cryan, J.F., 2017. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. Gastroenterol. Clin. North Am. 46, 77–89. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007

Dixit, K., Chaudhari, D., Dhotre, D., Shouche, Y., Saroj, S., 2021. Restoration of dysbiotic human gut microbiome for homeostasis. Life Sci. 278, 119622. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119622

Dodiya, H.B., Forsyth, C.B., Voigt, R.M., Engen, P.A., Patel, J., et al., 2020. Chronic stress-induced gut dysfunction exacerbates Parkinson's disease phenotype and pathology in a rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease. Neurobiol. Dis. 135, 104352. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.12.012

Dudley, D., 2020. The placental microbiome: yea, nay or maybe? BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol. 127, 170–170. https://doi.org/10.1111/1471-0528.15994

Ferrocino, I., Di Cagno, R., De Angelis, M., Turroni, S., Vannini, L., et al., 2015. Fecal Microbiota in Healthy Subjects Following Omnivore, Vegetarian and Vegan Diets: Culturable Populations and rRNA DGGE Profiling. PLoS ONE 10, e0128669. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128669

Finlay, B.B., Finlay, J.M., 2020. Mikrobiom lidského těla: jak spolupracovat s mikroby v těle a prostředí a žít déle a zdravěji.

Fiorentino, M., Sapone, A., Senger, S., Camhi, S.S., Kadzielski, S.M., et al., 2016. Blood–brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. Mol. Autism 7, 49. https://doi.org/10.1186/s13229-016-0110-z

Fuhri Snethlage, C.M., Nieuwdorp, M., Hanssen, N.M.J., 2021. Faecal microbiota transplantation in endocrine diseases and obesity. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 101483. https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101483

Gao, X., Cao, Q., Cheng, Y., Zhao, D., Wang, Z., et al., 2018. Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 115, E2960–E2969. https://doi.org/10.1073/pnas.1720696115

Generoso, J.S., Giridharan, V.V., Lee, J., Macedo, D., Barichello, T., 2020. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. Braz. J. Psychiatry 43, 293–305. https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0987

Gokoglu, N., 2019. Novel natural food preservatives and applications in seafood preservation: a review. J. Sci. Food Agric. 99, 2068–2077. https://doi.org/10.1002/jsfa.9416

Groot, P. de, Nikolic, T., Pellegrini, S., Sordi, V., Imangaliyev, S., et al., 2021. Faecal microbiota transplantation halts progression of human new-onset type 1 diabetes in a randomised controlled trial. Gut 70, 92–105. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322630

Gubert, C., Kong, G., Renoir, T., Hannan, A.J., 2020. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. Neurobiol. Dis. 134, 104621. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104621

Haifer, C., Leong, R.W., Paramsothy, S., 2020. The role of faecal microbiota transplantation in the treatment of inflammatory bowel disease. Curr. Opin. Pharmacol. 55, 8–16. https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.08.009

Hogenová, H.T., Zákostelská, Z.J., Petanová, J., Kverka, M., 2019. Microbiota, immunity and immunologically-mediated diseases. Vnitr. Lek. 65, 98–107. https://doi.org/10.36290/vnl.2019.022

Holmes, A., Finger, C., Morales-Scheihing, D., Lee, J., McCullough, L.D., 2020. Gut dysbiosis and age-related neurological diseases; an innovative approach for therapeutic interventions. Transl. Res. 226, 39–56. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.07.012

Holvoet, T., Joossens, M., Vázquez-Castellanos, J.F., Christiaens, E., Heyerick, L., et al., 2021. Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. Gastroenterology 160, 145–157. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.013

Hrncir, T., Hrncirova, L., Kverka, M., Hromadka, R., Machova, V., et al., 2021. Gut Microbiota and NAFLD: Pathogenetic Mechanisms, Microbiota Signatures, and Therapeutic Interventions. Microorganisms 9, 957. https://doi.org/10.3390/microorganisms9050957

Hrncirova, L., Hudcovic, T., Sukova, E., Machova, V., Trckova, E., et al., 2019a. Human gut microbes are susceptible to antimicrobial food additives in vitro. Folia Microbiol. (Praha) 64, 497–508. https://doi.org/10.1007/s12223-018-00674-z

Hrncirova, L., Machova, V., Trckova, E., Krejsek, J., Hrncir, T., 2019b. Food Preservatives Induce Proteobacteria Dysbiosis in Human-Microbiota Associated Nod2-Deficient Mice. Microorganisms 7, 383. https://doi.org/10.3390/microorganisms7100383

Huttenhower, C., Gevers, D., Knight, R., Abubucker, S., Badger, J.H., et al., 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 486, 207–214. https://doi.org/10.1038/nature11234

Ihekweazu, F.D., Versalovic, J., 2018. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. Am. J. Med. Sci. 356, 413–423. https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.08.005

Irwin, S.V., Fisher, P., Graham, E., Malek, A., Robidoux, A., 2017. Sulfites inhibit the growth of four species of beneficial gut bacteria at concentrations regarded as safe for food. PLoS ONE 12, e0186629. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186629

Kang, D.-W., Adams, J.B., Coleman, D.M., Pollard, E.L., Maldonado, J., et al., 2019. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. Sci. Rep. 9, 5821. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0

Kao, D., Roach, B., Silva, M., Beck, P., Rioux, K., et al., 2017. Effect of Oral Capsule– vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent Clostridium difficile Infection. JAMA 318, 1985–1993. https://doi.org/10.1001/jama.2017.17077

Karl, J.P., Hatch, A.M., Arcidiacono, S.M., Pearce, S.C., Pantoja-Feliciano, I.G., et al., 2018. Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. Front. Microbiol. 9, 2013. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02013

Kelly, C.R., Yen, E.F., Grinspan, A.M., Kahn, S.A., Atreja, A., et al., 2021. Fecal Microbiota Transplantation Is Highly Effective in Real-World Practice: Initial Results From the FMT National Registry. Gastroenterology 160, 183-192.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.038

Khameneh, B., Diab, R., Ghazvini, K., Fazly Bazzaz, B.S., 2016. Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential ways to combat them. Microb. Pathog. 95, 32–42. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.02.009
Kim, S., Covington, A., Pamer, E.G., 2017. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. Immunol. Rev. 279, 90–105. https://doi.org/10.1111/imr.12563
Kinashi, Y., Hase, K., 2021. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. Front. Immunol. 12, 673708. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673708
Kingsbury, M.A., Bilbo, S.D., 2019. The inflammatory event of birth: How oxytocin signaling may guide the development of the brain and gastrointestinal system. Front. Neuroendocrinol. 55, 100794. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100794
Koh, A., Vadder, F.D., Kovatcheva-Datchary, P., Bäckhed, F., 2016. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. Cell 165, 1332–1345. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041
Krejčí, E., 2020. Increasing antibiotic resistance and rational use of antibiotics. Prakt. Lékárenství 15, 200–207.
Laubitz, D., Typpo, K., Midura-Kiela, M., Brown, C., Barberán, A., et al., 2021. Dynamics of Gut Microbiota Recovery after Antibiotic Exposure in Young and Old Mice (A Pilot Study). Microorganisms 9, 647. https://doi.org/10.3390/microorganisms9030647
Leaky Gut Syndrome, 2021. URL https://www.shineholistic.co.uk/blog/leaky-gut-syndrome/
Ley, R.E., Hamady, M., Lozupone, C., Turnbaugh, P., Ramey, R.R., et al., 2008. Evolution of mammals and their gut microbes. Science 320, 1647–1651. https://doi.org/10.1126/science.1155725
Lopetuso, L.R., Scaldaferri, F., Petito, V., Gasbarrini, A., 2013. Commensal Clostridia: leading players in the maintenance of gut homeostasis. Gut Pathog. 5, 23. https://doi.org/10.1186/1757-4749-5-23
Marco, M.L., Tachon, S., 2013. Environmental factors influencing the efficacy of probiotic bacteria. Curr. Opin. Biotechnol. 24, 207–213. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.10.002
Marrs, T., Walter, J., 2021. Pros and cons: Is faecal microbiota transplantation a safe and efficient treatment option for gut dysbiosis? Allergy 76, 2312–2317. https://doi.org/10.1111/all.14750
Martin-Gallausiaux, C., Marinelli, L., Blottière, H.M., Larraufie, P., Lapaque, N., 2021. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. Proc. Nutr. Soc. 80, 37–49. https://doi.org/10.1017/S0029665120006916
Matamoros, S., Gras-Leguen, C., Le Vacon, F., Potel, G., de La Cochetiere, M.-F., 2013. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. Trends Microbiol. 21, 167–173. https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.12.001
Matsuoka, K., 2021. Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis. Immunol. Med. 44, 30–34. https://doi.org/10.1080/25785826.2020.1792040
Mayer, E.A., 2018. Druhý mozek: naše pocity, rozhodování, zdraví a pohoda procházejí střevem, 2016th ed. Paseka.

Mehandru, S., Colombel, J.-F., 2021. The intestinal barrier, an arbitrator turned provocateur in IBD. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 18, 83–84. https://doi.org/10.1038/s41575-020-00399-w

Meroni, M., Longo, M., Dongiovanni, P., 2019. Alcohol or Gut Microbiota: Who Is the Guilty? Int. J. Mol. Sci. 20, 4568. https://doi.org/10.3390/ijms20184568

Moayyedi, P., Surette, M.G., Kim, P.T., Libertucci, J., Wolfe, M., et al., 2015. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. Gastroenterology 149, 102-109.e6. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.001

Mu, Q., Kirby, J., Reilly, C.M., Luo, X.M., 2017. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. Front. Immunol. 8, 598. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00598

Mueller, N.T., Dominguez-Bello, M.G., Appel, L.J., Hourigan, S.K., 2020. 'Vaginal seeding' after a caesarean section provides benefits to newborn children: FOR: Does exposing caesarean-delivered newborns to the vaginal microbiome affect their chronic disease risk? The critical need for trials of 'vaginal seeding' during caesarean section. BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol. 127, 301–301. https://doi.org/10.1111/1471-0528.15979

Oak, S.J., Jha, R., 2019. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 59, 1675–1683. https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1425977

Parada Venegas, D., De la Fuente, M.K., Landskron, G., González, M.J., Quera, R., et al., 2019. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. Front. Immunol. 10, 277. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277

Paray, B.A., Albeshr, M.F., Jan, A.T., Rather, I.A., 2020. Leaky Gut and Autoimmunity: An Intricate Balance in Individuals Health and the Diseased State. Int. J. Mol. Sci. 21, 9770. https://doi.org/10.3390/ijms21249770

Parkin, K., Christophersen, C.T., Verhasselt, V., Cooper, M.N., Martino, D., 2021. Risk Factors for Gut Dysbiosis in Early Life. Microorganisms 9, 2066. https://doi.org/10.3390/microorganisms9102066

Praveen, P., Jordan, F., Priami, C., Morine, M.J., 2015. The role of breast-feeding in infant immune system: a systems perspective on the intestinal microbiome. Microbiome 3, 41. https://doi.org/10.1186/s40168-015-0104-7

Radwańska, P., Witkowska, K., 2020. Znaczenie zmian w składzie mikrobiomu w patogenezie wybranych chorób [WWW Document]. URL http://www.e-biotechnologia.pl/Artykuly/Znaczenie-zmian-w-skladzie-mikrobiomu-w-patogenezie-wybranych-chorob/

Ronan, V., Yeasin, R., Claud, E.C., 2021. Childhood Development and the Microbiome—The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development. Gastroenterology 160, 495–506. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.065

Scott, F.I., Horton, D.B., Mamtani, R., Haynes, K., Goldberg, D.S., et al., 2016. Administration of Antibiotics to Children Before Age 2 Years Increases Risk for Childhood Obesity. Gastroenterology 151, 120-129.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.006

Shao, Y., Forster, S.C., Tsaliki, E., Vervier, K., Strang, A., et al., 2019. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. Nature 574, 117–121. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1

Shin, N.-R., Whon, T.W., Bae, J.-W., 2015. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. Trends Biotechnol. 33, 496–503. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.06.011

Silva, Y.P., Bernardi, A., Frozza, R.L., 2020. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. Front. Endocrinol. 11, 25. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025

Singh, R.K., Chang, H.-W., Yan, D., Lee, K.M., Ucmak, D., et al., 2017. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. J. Transl. Med. 15, 73. https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y

Singh, T.P., Natraj, B.H., 2021. Next-generation probiotics: a promising approach towards designing personalized medicine. Crit. Rev. Microbiol. 47, 479–498. https://doi.org/10.1080/1040841X.2021.1902940

Snelson, M., de Pasquale, C., Ekinci, E.I., Coughlan, M.T., 2021. Gut microbiome, prebiotics, intestinal permeability and diabetes complications. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 101507. https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101507

Sonnenburg, J., Sonnenburg, E., 2016. Zdravá střeva: poznejte tajemství mikrobioty a získejte dlouhodobou kontrolu nad svou váhou, náladou a zdravím, 1st ed. Jan Melvil Publishing, Příbram.

Stacy, A., Andrade-Oliveira, V., McCulloch, J.A., Hild, B., Oh, J.H., et al., 2021. Infection trains the host for microbiota-enhanced resistance to pathogens. Cell 184, 615-627.e17. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.011

Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C.A., et al., 2014. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature 514, 181–186. https://doi.org/10.1038/nature13793

Suez, J., Zmora, N., Segal, E., Elinav, E., 2019. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. Nat. Med. 25, 716–729. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x

Sun, L.-J., Li, J.-N., Nie, Y.-Z., 2020. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. Chin. Med. J. (Engl.) 133, 826–833. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000706

Tamilarasan, A.G., Krishnananthan, T., 2021. Faecal microbiota transplantation: what's beyond Clostridium difficile infection? Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 33, 487–494. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001938

Taur, Y., Pamer, E.G., 2013. The Intestinal Microbiota and Susceptibility to Infection in Immunocompromised Patients. Curr. Opin. Infect. Dis. 26, 332–337. https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283630dd3

Thaiss, C.A., Levy, M., Grosheva, I., Zheng, D., Soffer, E., et al., 2018. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. Science 359, 1376–1383. https://doi.org/10.1126/science.aar3318

Thomas, F., Hehemann, J.-H., Rebuffet, E., Czjzek, M., Michel, G., 2011. Environmental and Gut Bacteroidetes: The Food Connection. Front. Microbiol. 2, 93. https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00093

Tlaskalová-Hogenová, H., Stěpánková, R., Kozáková, H., Hudcovic, T., Vannucci, L., et al., 2011. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal

barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. Cell. Mol. Immunol. 8, 110–120. https://doi.org/10.1038/cmi.2010.67
Trasande, L., Blustein, J., Liu, M., Corwin, E., Cox, L., et al., 2013. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. Int. J. Obes. 2005 37, 16–23. https://doi.org/10.1038/ijo.2012.132
Ursell, L.K., Metcalf, J.L., Parfrey, L.W., Knight, R., 2012. Defining the Human Microbiome. Nutr. Rev. 70, S38–S44. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x
Wang, H., Lee, I.-S., Braun, C., Enck, P., 2016. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. J. Neurogastroenterol. Motil. 22, 589–605. https://doi.org/10.5056/jnm16018
Wang, H., Lu, Y., Yan, Y., Tian, S., Zheng, D., et al., 2020. Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. Front. Cell. Infect. Microbiol. 9, 455. https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00455
Wang, S., Harvey, L., Martin, R., van der Beek, E.M., Knol, J., et al., 2018. Targeting the gut microbiota to influence brain development and function in early life. Neurosci. Biobehav. Rev. 95, 191–201. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.002
Wang, S., Xu, M., Wang, W., Cao, X., Piao, M., et al., 2016. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. PLoS ONE 11. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161174
Wieërs, G., Belkhir, L., Enaud, R., Leclercq, S., Philippart de Foy, J.-M., et al., 2020. How Probiotics Affect the Microbiota. Front. Cell. Infect. Microbiol. 9, 454. https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00454
Wilkins, T., Sequoia, J., 2017. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. Am. Fam. Physician 96, 170–178.
Yang, J., 2012. The Human Microbiome Project: Extending the definition of what constitutes a human [WWW Document]. Genome.gov. URL https://www.genome.gov/27549400/the-human-microbiome-project-extending-the-definition-of-what-constitutes-a-human
Yu, C., Jia, G., Deng, Q., Zhao, H., Chen, X., et al., 2016. The Effects of Glucagon-like Peptide-2 on the Tight Junction and Barrier Function in IPEC-J2 Cells through Phosphatidylinositol 3-kinase–Protein Kinase B–Mammalian Target of Rapamycin Signaling Pathway. Asian-Australas. J. Anim. Sci. 29, 731–738. https://doi.org/10.5713/ajas.15.0415
Zaiss, M.M., Joyce Wu, H.-J., Mauro, D., Schett, G., Ciccia, F., 2021. The gut–joint axis in rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Rheumatol. 17, 224–237. https://doi.org/10.1038/s41584-021-00585-3