

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

VPLIV OKOLJSKIH DEJAVNIKOV IN PREHRANE NA
SESTAVO IN ZDRAVJE MIKROBIOTE PRI LJUDEH
TER POVEZANOST S PSIHOLOGIJSKIM ZDRAVJEM

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Vpliv okoljskih dejavnikov in prehrane na sestavo in zdravje
mikrobiote pri ljudeh ter povezanost s psihofizičnim zdravjem**

(Influence of environmental factors and diet on composition and health of
human microbiota and its connection to psychophysical health)

Ime in priimek: Satja Šušteršič

Študijski program: Biopsihologija

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Somentor: asist. dr. Tina Tinkara Peternelj

Koper, julij 2019

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Satja ŠUŠTERŠIČ

Naslov zaključne naloge: Vpliv okoljskih dejavnikov in prehrane na sestavo in zdravje mikrobiote pri ljudeh ter povezanost s psihofizičnim zdravjem

Kraj: Koper

Leto: 2019

Število listov: 48 Število slik: 5

Število referenc: 91

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Somentor: asist. dr. Tina Tinkara Peternelj

Ključne besede: Črevesna mikrobiota, okoljski dejavniki, prehrana, disbioza, psihofizično zdravje

Izvleček: Z izrazom mikrobiota opisujemo vse mikroorganizme, ki se nahajajo v ali na posameznem telesnem predelu gostitelja. Črevesna mikrobiota je obširna, kompleksna in raznolika zbirka mikroorganizmov, ki živijo v našem prebavnem traktu in predstavljajo večino naše mikrobiote. Komunikacijsko pot med možgani in črevesjem so poimenovali os možgani-črevesje-mikrobiota in vključuje imunske, nevronske in endokrine sisteme za komuniciranje. Naša črevesna mikrobiota je tesno povezana z našim zdravjem. Vse več je dokazov, da prehrana in okoljski dejavniki vplivajo na sestavo in zdravje črevesne mikrobiote. Sodoben življenjski slog, ki je v veliki meri sedentaren, neustrezna prehrana, uporaba antibiotikov in vse večja onesnaženost okolja negativno vplivajo na ravnovesje črevesne mikrobiote tako pri človeku kot v njegovem življenjskem okolju. Črevesno disbiozo povezujejo s hitrim porastom sodobnih bolezni, kot so srčno-žilne bolezni, debelost, rakava obolenja, sladkorna bolezen, bolezni jeter, alergije, avtoimune bolezni, nevrodegenerativne bolezni in duševne motnje. Stabilna in uravnotežena črevesna mikrobiota je ključna za optimalno črevesno fiziologijo. Poznavanje vzročno-posledičnih dejavnikov, ki vodijo v spremenjeno sestavo mikroorganizmov v črevesju, lahko spremeni način zdravljenja in preprečevanja številnih drugih bolezni, za katere je značilna disbioza. Obstajajo štiri glavne učinkovite metode za ponovno vzpostavitev in ohranjanje uravnotežene sestave črevesne mikrobiote: zdrava dieta, probiotiki, prebiotiki in transplantacija fekalne mikrobiote.

Namen zaključne naloge bo raziskati vpliv življenjskega okolja na mikrobioto človeka in posledično na njegovo zdravje. Spoznanja zaključne naloge bodo pripomogla k ozaveščanju posameznika glede pomembnosti zdrave mikrobiote za zdravje, opremila bodo zdravstvene delavce z informacijami za načrtovanje učinkovitejših preventivnih in kurativnih ukrepov ter tako prispevala k višji kakovosti življenja in stanja tako pri posamezniku kot v družbi.

Key words documentation

Name and SURNAME: Satja ŠUŠTERŠIČ

Title of the final project paper: Influence of environmental factors and diet on composition and health of human microbiota and its connection to psychophysical health

Place: Koper

Year: 2019

Number of pages: 48 Number of figures: 5

Number of references: 91

Mentor: Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Co-Mentor: Asist. Tina Tinkara Peternelj, PhD

Keywords: Gut microbiota, environmental factors, diet, dysbiosis, psychophysical health

Abstract: Microbiota describes microorganisms that exist in or on an individual body of the host. Gut microbiota are a vast, complex, and diverse collection of microorganisms that inhabit our gastro-intestinal tract and represent the majority of our microbiota. The communication path between the brain and gut is called gut-brain-microbiota and includes immune, neuronal, and endocrine systems for communication. Our microbiota is tightly connected with our overall health. There is more and more evidence suggesting that our nutrition and environmental factors have a great impact on the health of our microbiota. Sedentary lifestyle, poor nutrition, use of antibiotics, and growing environmental pollution are negative factors that greatly affect the balance of gut microbiota in humans as well as the environment that we live in; however, all of those factors are very present in modern lifestyle. Gut dysbiosis is connected to large increase of modern illnesses such as cardiovascular illnesses, obesity, cancer, type 2 diabetes, liver disease, allergies, autoimmune diseases, neurodegenerative diseases, and mental health illnesses. Critical for optimal bowel physiology is stable and balanced gut microbiota. Having a clear understanding of cause and effect factors that lead toward change in structure of the gut microorganisms can change the way we cure and prevent many illnesses typical for dysbiosis. There are four effective ways to establish and maintain balanced gut microbiota: good nutrition, probiotics, prebiotics, and transplant of fecal microbiota. The main purpose of this final paper is to discover how the environment that we live in affects gut microbiota and what are its consequences on overall human health. The findings of this paper will contribute to bringing more awareness to individuals and help them realize the importance

of healthy microbiota. It will provide those in medical fields with information for better preventative and curative measures and in that way, it will contribute towards better quality of life and sociality.

ZAHVALA

Hvala

mentorju,

*za vso znanje, zaupanje in spodbudo,
da sem to leto stopila izven lastnih okvirjev;*

somentorici,

*za vso podporo, prostor za kreativnost in spodbudne besede,
ko sem jih najbolj potrebovala;*

staršema,

*ki mi omogočata in dajeta svobodo,
da lahko živim samo sebe in svoje sanje;*

Družini Dragoš-Obelšer-Novak,

*da mi je omogočila varen prostor, kjer sem lahko svobodno,
v svojem tempu, ustvarjala in tudi dokončala;*

Maksu,

*da mi vedno stoji ob strani, ko grem iz ene skrajnosti v drugo,
in me uči ravnotežja skozi lahkotnost bivanja;*

Klari,

*ki mi vsak dan dokaže, kaj pomenita ljubezen in prijateljstvo.
Brez tebe mi resnično ne bi uspelo.*

KAZALO VSEBINE

1 UVOD.....	1
2 MIKROBIOTA.....	2
2.1 Enterotipi	3
3 POVEZAVA MED MOŽGANI IN ČREVESNO MIKROBIOTO	5
3.1 Povezava med nevronske sistemom in črevesno mikrobioto.....	5
3.1.1 Enterični živčni sistem in črevesna mikrobiota.....	6
3.1.2 Živec vagus in črevesna mikrobiota	7
3.3 Povezava med neuroendokrinim sistemom in črevesno mikrobioto	11
3.3.1 Nevrotransmiterji in nevromodulatorji v črevesni mikrobioti.....	11
3.3.2 Vpliv stresa in HPA-osi na črevesno mikrobioto	12
3.4 Povezava med metaboliti in črevesno mikrobioto.....	13
4 DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA SPREMEMBO SESTAVE ČREVESNE MIKROBIOTE	14
4.1. Disbioza	14
4.2 Kolonizacija črevesne mikrobiote pri novorojenčku.....	15
4.3 Dejavniki, ki vplivajo na razvoj in sestavo črevesne mikrobiote pri novorojenčku .	15
4.3.1 Vpliv antibiotikov na razvoj in sestavo črevesne mikrobiote pri novorojenčku	16
4.3.2 Vpliv prehrane na razvoj in sestavo črevesne mikrobiote pri novorojenčku	16
4.4 Higijenska hipoteza in črevesna mikrobiota.....	17
4.5 Vpliv bivanjskega okolja na sestavo črevesne mikrobiote.....	17
4.6 Vpliv načina pridelave zelenjave na sestavo črevesne mikrobiote.....	18
4.7 Vpliv kemičnih produktov na sestavo črevesne mikrobiote.....	19
4.8 Vpliv antibiotikov na sestavo črevesne mikrobiote.....	19
4.9 Vpliv stresa na sestavo črevesne mikrobiote.....	20
5 DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA VZPOSTAVITEV RAVNOVESJA ČREVESNE MIKROBIOTE	22
5.1 Iz disbioze v ravnovesje	22
5.2 Vpliv prehrane na sestavo in zdravje črevesne mikrobiote	22
5.2.1 Probiotiki	25
5.2.2 Prebiotiki	26
5.2.4 Uporaba mikrobiote v klinični intervenciji.....	27
6 ZAKLJUČEK	28
7 LITERATURA IN VIRI.....	30

KAZALO SLIK IN GRAFIKONOV

Slika 1. Razvrstitev enterotipov po skupinah	4
Slika 2. Povezave med možgani in črevesno mikrobioto.....	5
Slika 3. Sestavni elementi imunskega sistema v črevesni mikrobioti	10
Slika 4. Prikaz sestavnih elementov imunskega sistema v disbiozi črevesne mikrobiote...	11
Slika 5. Povezava med črevesno mikrobioto in možgani ter vpliv prehrane.	24

SEZNAM KRATIC

GI – gastrointestinalni trakt

CŽS – centralni živčni sistem

EŽS – enterični živčni sistem

AŽS – avtonomni živčni sistem

VŽ – vagus živec

KVMK – kratkoverižne maščobne kisline

5-HT – serotonin

Ecs – enterokromatinske celice

PAMP – s patogeni povezane molekulske strukture

TLRs – »Toll-like receptorji«

IL – interlevkini

PRR – Vzročno prepoznavnimi receptorji

IgA – imunoglobulin A

HPA-os – Hipotalamus-hipofiza-nadledvična os

CRH – kortikotropni hormon

AVP – argininski vazopresin

ACTH – adrenokortikotropni hormon

GC – glukokortikoidi

IL-6 – interlevkini

GOS – galakto-oligosaharidi

FOS – frukto-oligosaharidi

AB – Alzheimerjeva bolezen

PB – Parkinsonova bolezen

MS – multipla skleroza

RA – revmatoidni artritis

FT – fekalna transplatacija

1 UVOD

Mikrobi so na Zemlji obstajali veliko pred sesalci. Slednji so se prilagodili oziroma razvili skupaj z njimi. Človeško telo je tesno povezano s številnimi mikroorganizmi, ki se nahajajo na naši koži, v črevesju, na zobeh in tudi na celicah epitelja naših pljuč. Bakterije v črevesju tvorijo naravno obrambno bariero in imajo zelo veliko zaščitvenih, strukturnih in metabolnih učinkov na črevesnem epitelju. Skupaj z našimi mikrobi je naš organizem v sinergiji in je poimenovan kot metaorganizem (Lachnit, Bosch in Deines, 2019).

V prejšnjem stoletju so najvišjo smrtnost povzročale nalezljive bolezni, ki so jih s prenosom med ljudmi povzročali mikrobi. Pljučnica, tuberkuloza in infekcijska driska so bile vzrok smrti pri tretjini umrlih. V zadnjih nekaj desetletjih pa smo priča porastu vnetnih, metabolnih, avtoimunih in boleznih, povezanih z duševnim zdravjem. Razvilo se je več različnih hipotez in razlag, zakaj se soočamo s porastom bolezni, ki so povezane z našim črevesjem (Molodecky, Soon, Rabi idr., 2012).

Človekova prehrana in okolje pridobivata vse večjo prepoznavnost kot dejavnika, ki vplivata na sestavo in zdravje črevesne mikrobiote (Conlon in Bird, 2014). Sodoben življenjski slog, nezdravi prehranski vzorci, uporaba antibiotikov in drugi okoljski dejavniki negativno vplivajo na ravnovesje črevesne mikrobiote (Ding idr., 2019). Motnje v ravnovesju med gostiteljem in mikrobi lahko vodijo do disbioze. Posledice disbioze lahko privedejo do razvoja različnih bolezni (de la Cuesta-Zuluaga, Kelley, Chen idr., 2019).

Nova paradigma v znanosti se je pojavila ob odkritju povezave med našim črevesjem, črevesno mikrobioto in možgani, ki so jo poimenovali »brain-gut-microbiota axis« (Dinan, Stanton, Long-Smith, Cryan idr., 2018). Povezava je dvosmerna, saj črevesje vpliva na živčne celice centralnega živčnega sistema (CŽS), sodeluje pri uravnavanju nevronskega sistema in vpliva na patogenezo in progresijo bolezni možganov (Zhu, Han, Du, Liu, Jin in Yi, 2017). Paradigma odpira nove možnosti raziskovanja in razumevanja patoloških stanj, še posebej v povezavi z mentalnim zdravjem človeka (Dinan, Stanton, Long-Smith, Cryan idr., 2018).

V zaključni nalogi želimo raziskati, kako bakterije vplivajo na človeka, kaj je mikrobiota in preko katerih povezav vpliva na naše psihofizično stanje. Želimo preučiti, kako okoljski dejavniki in prehrana vplivajo na sestavo črevesne mikrobiote ter raziskati, kako kot posamezniki lahko vplivamo na sestavo črevesne mikrobiote in posledično na naše psihofizično zdravje.

2 MIKROBIOTA

Z izrazom mikrobiota opisujemo vse mikroorganizme, ki se nahajajo v ali na gostitelju ali posameznem telesnem predelu gostitelja (Hooper, Littman in Macpherson, 2012). Mikrobiom opisuje vse gene vseh mikroorganizmov, ki naseljujejo določen ekosistem in jih s skupnim terminom imenujemo mikrobiota. Čeprav so naše celice po prostornini in teži veliko večje, je število celic mikrobov, ki živijo v nas in na nas, po nekaterih ocenah do desetkrat večje (Bienenstock, Kunze in Forsythe, 2015). Črevesna mikrobiota je številčen in kompleksen ekosistem različnih mikroorganizmov, ki živijo v našem prebavnem traktu in imajo pomembno vlogo v zdravju in bolezni (Fulling, Dinan in Cryan, 2019).

S svojimi raznolikimi biološkimi procesi doprinesejo k presnovni pestrosti, ki je človek tekom evolucije ni razvil sam (Lozupone, Stombaugh in Gordon, 2012). Najštevilčnejši predstavniki črevesne mikrobiote so različne vrste bakterij, v manjšem deležu pa najdemo tudi glive, arheje, viruse in praživali (Lazar, Ditu, Pircalabioru, Gheorghe idr., 2018). Virusi so tako majhni in preprosti patogeni organizmi, da nasprotujejo našim predstavam o tem, kaj sploh tvori življenje. Za razmnoževanje so popolnoma odvisni od drugih bitij, saj nimajo celičnih mehanizmov, potrebnih za lastno razmnoževanje. Glive, ki živijo na nas, so pogosto kvasovke, zapletenejše so od bakterij, a še vedno majhni enocelični organizmi. Arheje so velika skupina prokariontov, ki tako kot bakterije nimajo jedra in ostalih organelov. Zdi se podobne bakterijam, vendar se od njih evolucijsko razlikujejo, toliko kot se bakterije razlikujejo od rastlin ali živali (Hassan, 2018).

Črevesna mikrobiota odraslega človeka je izredno bogata in vrstno pestra, celokupna masa preseže 1 kg, oz. se po teži lahko primerja s človeškimi možgani. Po ocenah raziskav naj bi se v črevesni mikrobioti nahajalo nekje med 10^{13} in 10^{14} mikroorganizmov (Dinan in Cryan, 2016). V prebavnem traktu debelo črevo predstavlja daleč najbogatejši segment, tako po številu kot po vrstni pestrosti, in vsebuje 90 % celotne mikrobiote. V zdravem odraslem človeku prevladujeta le dva predstavnika filogenetskih debel: *Firmicutes* in *Bacteroidetes* (več kot 90 % vse mikrobiote), v manjši meri pa najdemo še debela *Actinobacteria*, *Proteobacteria* in *Verrucomicrobia* (Bonaz, Bazin in Pellissier, 2018). Za deblo *Firmicutes* je značilna velika filogenetska raznolikost, njeni predstavniki pa tvorijo večino molekularnih vrst v mikrobioti prebavnega trakta. Ta raznolikost je pri deblu *Bacteroidetes* bistveno manjša (Zhang, Brady, Jones, Fraser, idr., 2018). Predstavniki obeh debel (*Firmicutes* in *Bacteroidetes*) so predvsem dobri razgrajevalci strukturnih polisaharidov in mikrobi, ki proizvajajo kratkoverižne maščobne kisline (KVMK), ki nastajajo v fermentacijskih procesih. Posebno pomembni so mikrobi, ki proizvajajo

masleno kislino, ki izkazuje mnoge ugodne učinke za gostitelja, od energetskih do antitumorskih (Hassan, 2018).

Črevesna mikrobiota je v tesni interakciji z drugimi sistemi v človeškem telesu. Pomembne vloge gastrointestinalnega (GI) trakta so metabolična, trofična in zaščitna (Wang, Yao, Lv, Ling in Li, 2017). Metabolična vloga se kaže v sodelovanju pri razgradnji hranil, uravnavanju metabolizma in s tem učinkovitem pridobivanju ter izkoristku energije (Sommer in Bäckhed, 2013). Glavna naloga trofičnega sistema je vzdrževanje homeostaze epitelnih celic imunskega sistema s pomočjo mikroorganizmov (Wang, Yao, Lv, Ling in Li, 2017). Črevesna mikrobiota ima pomembno vlogo pri obrambi pred patogenimi mikroorganizmi ter pri razvoju in delovanju imunskega sistema. Sodeluje pri regulaciji imunskih celic (npr. izločanje citokonov) (Basic in Bleich, 2019). V zadnjem času ugotavljajo, da je mikrobiota prebavil v tesni povezavi tako s CŽS kot z avtonomnim živčevjem in igra pomembno vlogo pri uravnavanju črevesnih funkcij in homeostaze (Bauer, Rees in Finlay, 2019). Avtonomno živčevje sodeluje pri signalnih poteh, ki potekajo preko celic imunskega sistema, preko vagusnega živca in neposredno preko metabolitov, ki jih izloča mikrobiota. Vedno več dokazov je, da mikrobiota vpliva tudi na obnašanje, zaznavanje, razpoloženje in čustva (Borre, O'Keeffe, Stanton, Dinan, Cryan, 2014).

2.1 Enterotipi

Pri odraslem človeku je mikrobiota relativno stabilna, prilagojena in specifična za posameznika (Jeffery, Claesson, O'Toole, Shanahan, 2012). Čeprav se bakterijska skupnost v črevesni mikrobioti razlikuje med posamezniki kot prstni odtisi, so znanstveniki odkrili, da jo vseeno lahko umestimo v tri različne tipe mikrobiote – enterotipe, ki niso nacionalno ali kontinentalno specifični. Enterotipi se razlikujejo po različni vsebnosti enega od treh rodov *Bacteroides*, *Prevotella* in *Ruminococcus* (Arumugam, Raes, Pelletier idr., 2011). Predstavljajo skupine, ki imajo po sestavi ali funkciji podobno mikrobioto (Jeffery, Claesson, O'Toole, Shanahan, 2012).

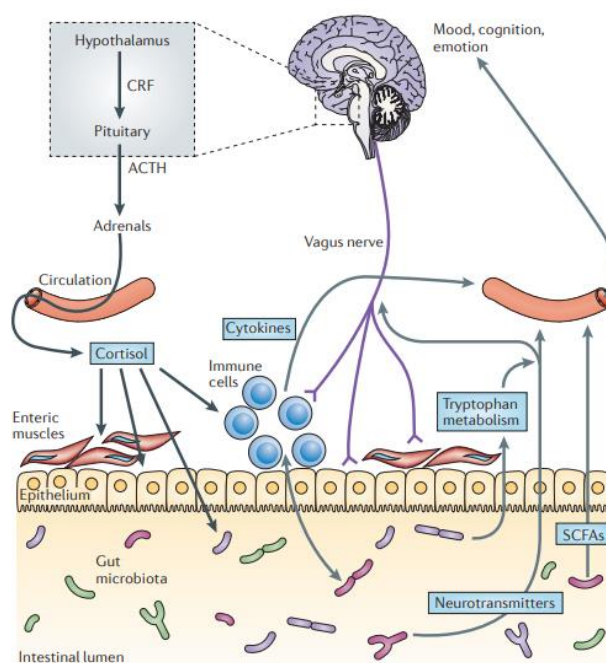
Uvrstitev posameznika v enega od treh enterotipov lahko pripomore k boljšemu razumevanju njegovih zdravstvenih potreb (Cryan in O'Mahony, 2011). Način prehranjevanja je eden od ključnih faktorjev, ki vpliva na enterotip. Rod bakterije *Bacteroides* je visoko povezan z dieto, ki vsebuje veliko proteinov in maščob, medtem ko so odkrili, da se enterotip bakterije *Prevotella* povezuje z dieto, ki vsebuje veliko ogljikovih hidratov (Dinan in Cryan, 2016). Vsak enterotip se razlikuje v tvorbi energije, izdelovanju vitaminov in v različni dovzetnosti za posamezne bolezni (Babič, Cencič in Turk, 2013).

	Enterotip 1	Enterotip 2	Enterotip 3
Prevladujoče bakterije	Bacteroides	Prevotella	Ruminococcus
Ostale bakterije	<i>Parabacteroides, Clostridiales, Lactobacillus, Alkaliphilus, Geobacter, Slackia, Methanobrevibacter, Cantenibacterium</i>	<i>Desulfovibrio, Rhodospirillum, Escherichia, Shigella, Holdemania, Peptostreptococcaceae, Staphylococcus, Leuconostoc, Helicobacter, Veillonella, Akkermansia, Ruminococaceae, Eggerthella.</i>	<i>Staphylococcus, Dialister, Ruminococcaceae, Marvinbryantia, Symbiobacterium, Sphingobacterium, Akkermansia, Gordonibacter.</i>
Značilnost	<ul style="list-style-type: none">▶ širok saharolitski potencial,▶ encimi za razgradnjo galaktozidaze, heksoaminidaze in proteaze	<ul style="list-style-type: none">▶ razgrajujejo glikoproteine mucina v mukoznem sloju črevesja	<ul style="list-style-type: none">▶ bogate v membranskem transportu za večino sladkorjev

Slika 1. Razvrstitev enterotipov po skupinah (Babič, Cencič in Turk, 2013).

3 POVEZAVA MED MOŽGANI IN ČREVESNO MIKROBIOTO

Mikrobiota prebavi neprestano komunicira s centralnim živčevjem in obratno. ČŽS je tesno povezan z GI traktom in igra pomembno vlogo pri uravnavanju črevesne funkcije in homeostaze (Bauer, Rees in Finlay, 2019). Povezava je dvosmerna, saj črevesje vpliva na živčne celice ČŽS, sodeluje pri uravnavanju nevronskega sistema in vpliva na patogenezo in progresijo bolezni možganov (Zhu, Han, Du, Liu, Jin in Yi, 2017). To komunikacijsko pot so poimenovali os možgani–črevesje–mikrobiota (Borre, O’Keeffe, Stanton, Dinan, Cryan, 2014). Vključuje imunske, nevronske in endokrine poti (Dantzer, O’Connor, Freund, Johnson in Kelley, 2008), kjer sodelujejo celice imunskega sistema, živec vagus in tudi metaboliti, ki jih izloča mikrobiota. Slednja pa ne služi zgolj zagotavljanju zdravja črevesja, ampak ima tudi pomembne učinke na vedenje, zaznavanje, razpoloženje in čustva (Borre, O’Keeffe, Stanton, Dinan, Cryan, 2014).



Slika 2. Povezave med možgani in črevesno mikrobioto (Cryan in Dinan, 2016).

3.1 Povezava med nevronskim sistemom in črevesno mikrobioto

Nevronski sistem predstavlja del dvosmerne komunikacije med možgani in črevesjem. Črevesje ima lasten živčni sistem, t. i. enterični živčni sistem (EŽS), ki se povezuje s celicami imunskega sistema ter preko možganskega živca vagus tudi z endokrinim sistemom ter avtonomnim živčevjem (Bonaz, Bazin in Pellssier, 2018).

3.1.1 Enterični živčni sistem in črevesna mikrobiota

EŽS nekateri imenujejo kar drugi možgani in ga uvrščajo v periferno živčevje oz. avtonomni živčni sistem (AŽS), ki nadzoruje funkcije GI trakta. AŽS sestavljajo senzorni in motorični nevroni, ki tečejo med CŽS in različnimi notranjimi organi ter oživčujejo tudi GI trakt. Značilna je neprostovoljna aktivacija AŽS; zavestnega nadzora se je mogoče do določene mere priučiti. AŽS je razdeljen na simpatični in parasimpatični sistem. Aktivacija simpatika telo pripravi za hitro ukrepanje ob spremembah v okolju (beg ali boj odziv), prebavne funkcije pa se pri tem upočasnijo. Parasimpatik pa povrne telesne funkcije v osnovno stanje, kot so dihanje, prebava in izločanje (Saulnier idr., 2013). EŽS je vgrajen znotraj prebavnega trakta. Sestavlja ga več tisoč gangljijskih celic in približno 400 milijonov nevronov, to je več kot katerikoli drugi periferni organ in približno isto število nevronov kot hrbtenjača. Nevrotransmiterja pre- in post-gangljijskih nevronov EŽS sta acetilholin in noradrenalin. EŽS je sposoben avtonomnih funkcij, ki nadzorujejo prebavni sistem. Vpleten je v uravnavanje izmenjave tekočin, pretok krvi, gibljivost prebavil, endokrine prebavne funkcije, obrambne reakcije itd. Znotraj sten prebavnega trakta je EŽS zaščiten pred vsebino črevesnega lumna s pomočjo črevesne pregrade (Heiss in Olofsson, 2019).

3.1.1.1 Razvoj in evolucija enteričnega živčnega sistema

Iz evolucijskega vidika EŽS nimamo samo primati in sesalci, ampak so homologi enteričnega živčnega sistema prisotni po vseh živalskih kraljestvih, vključno z insekti in drugimi majhnimi organizmi (Shimizu, Koizumi, Fuisawa, 2004). Razvil se je iz bolj primitivne in homologne krožne enterične živčne poti, ki se je tekom evolucije vključila v centralni živčni sistem. Pri zarodku EŽS nastane iz prekursorjskih celic, ki migrirajo od nevronskega grebena preko vagus živca do črevesja, kjer tudi poteče diferenciacija (Gershon, Chalazonitis in Rothman, 1993, po Mayer, 2013). Zaradi dvosmernih povezav z avtonomnimi in limbičnimi regijami možganov EŽS lahko razumemo kot periferni podaljšek limbičnega sistema v črevesje (Mayer, 2013).

Ravno mikroorganizmi so tisti, ki pomembno vplivajo na razvoj in oblikovanje tako enteričnega kot centralnega živčnega sistema, saj proizvajajo in/ali presnavljajo številne živčne prenašalce, vključno z dopaminom, serotoninom, noradrenalinom in GABA, s čimer vplivajo na ravnovesje živčnih prenašalcev v telesu (Strandwitz, 2018). Črevesna mikrobiota pošilja signale v CŽS in EŽS preko različnih poti s pomočjo metabolitov, hormonov, imunskega sistema in aferentnih vlaken (Heiss in Olofsson, 2019).

3.1.1.2 Uravnavanje enteričnih živcev

Uravnavanje enteričnih živcev poteka na štirih ravneh (Mulak in Bonaz, 2004). Prva stopnja je lokalna regulacija enteričnega živčnega sistema. EŽS je sestavljen iz dveh živčnih pletežev, mienteričnega in submukoznega pleteža. Mienterični pletež je zadolžen predvsem za motiliteto črevesja, submukozni pa za sekrecijsko vlogo celic in nadzor krvnega toka (absorbcija). Submukozni pletež tudi sprejema informacije iz mehano- in kemoreceptorjev. Povezava med njimi je odgovorna za samostojno integracijo informacij in funkcijo procesiranja. Pleteža sta med sabo povezana z nemieliniziranimi živčnimi vlakni. Oba v svojih ganglijih vsebujeta tako senzorične nevrone (mehanične, kemo, temperatura), efektorske nevrone (aksoni potujejo do črevesja, sekretornih celic, krvnih žil) in internevone (uskaljujejo dotok in odtok informacij). Druga plast je locirana na prevertebralnih in paravertebralnih ganglijih, kjer dela pregangljiško simpatično holinergično nitje sinaptične povezave in tvori mienterični in hipogastrični pletež. Pregangljiško parasimpatično nitje vzpostavlja sinapse z mienteričnim in submukoznim pletežem. Ta plast dobiva preko vagus živca informacije iz EŽS in CŽS sistema. Tretja stopnja je CŽS (Heiss in Olofsson, 2019). Po integraciji informacij pridobljenih iz različnih možganskih centrov in hrbtenjače, ki sporočajo o internalni ali eksternalni okoljski spremembi, posreduje CŽS regulatorne informacije v EŽS ali pa direktno deluje na gastrointestinalne efektorske celice preko AŽS in neuroendokrinega sistema in s tem uravna gladke mišice, žleze in krvne žile. Četrta stopnja je sestavljena iz višjih možganskih centrov, kjer informacije iz korteksa in subkortikalnih regij potujejo proti specifičnim bazalnim ganglijem. Taka vrsta neuroendokrine mreže, ki povezuje GI trakt s CŽS preko različnih plasti uravnavanja, je temeljna za delovanje črevesno-možganske povezave (Forsythe, Bienenstock in Kunze, 2014). Motnja na katerikoli stopnji vpliva na delovanje črevesja in možganov (Zhu in sod., 2017).

3.1.2 Živec vagus in črevesna mikrobiota

Vagusni živec (VŽ) je deseti možganski živec in je glavni ter najdaljši kranialni živec v našem telesu (Browning, Verheijden in Boeckxstaens, 2017). Je živec parasimpatičnega živčevja. Pomemben je pri uravnavanju delovanja skorajda vseh notranjih organov (Cyrin in Dinan, 2012). Živec vagus je sestavljen iz 80 % aferentnih in 20 % eferentnih vlaken. Poleg vegetativnih nevronov, ki oživčujejo organe prsnega koša in trebušne votline, vsebuje vagusni živec tudi somatske nevrone (motorično nitje), ki oživčujejo grlo, žrelo in požiralnik ter senzorično nitje, ki oživčuje kožo zunanjega sluhovoda, gustatorne kemoreceptorje v korenu jezika ter sluznico žrela in grla (Bonaz, Bazin in Pellissier, 2018). Torej ima ta živec poleg uravnave črevesja vlogo tudi pri nadzoru srčno-žilnega, dihalnega, imunskega in endokrinega sistema (Browning, Verheijden in Boeckxstaens,

2017). Vagusni živec je včasih obravnavan tudi kot šesti čut, saj ima močno notranje zaznavanje in uravnavanje mnogih telesnih funkcij (Cyran in Dinan, 2012). Njegovi osrednji komponenti sta zaznava in zavrtje vnetja (Tracey, 2002). VŽ je sposoben zaznati spremembe v mikrobioti in iz črevesne mikrobiote poslati informacije v centralni živčni sistem. ČŽS prejeme informacije, jih obdela in pošlje prilagoditveni odziv nazaj po VŽ. Signali vagus živca iz črevesja lahko tako preko eferentnih kot aferentnih vlaken sprožijo protivnetni odziv ob zastrupitvi telesa, povzročeni s strani mikroorganizmov (Pellissier, 2014, po Bonaz, Bazin in Pellissier, 2018). Črevesni mikroorganizmi lahko preko vagus živca vplivajo na možganske funkcije.

Aferentna vlakna vagusa so prisotna v vseh slojih prebavne stene, ampak ne prehajajo sloja epiteljskih celic (Wang and Powley, 2007, po Bonaz, Bazin in Pellissier, 2018) in tako niso v neposrednem stiku z mikrobioto v notranjosti črevesja. Ta vlakna tako signale iz mikrobiote pridobivajo le posredno, kot posledica difuzije bakterijskih snovi in metabolitov ali pa preko celic, ki se nahajajo na epiteliju in prenašajo signale od znotraj. Povezave med endokrinimi celicami v črevesju in eferentnimi vlakni vagusa tako predstavljajo stičišče črevesnih kemičnih zaznav (Raybould, 2010, po Bonaz, Bazin in Pellissier, 2018).

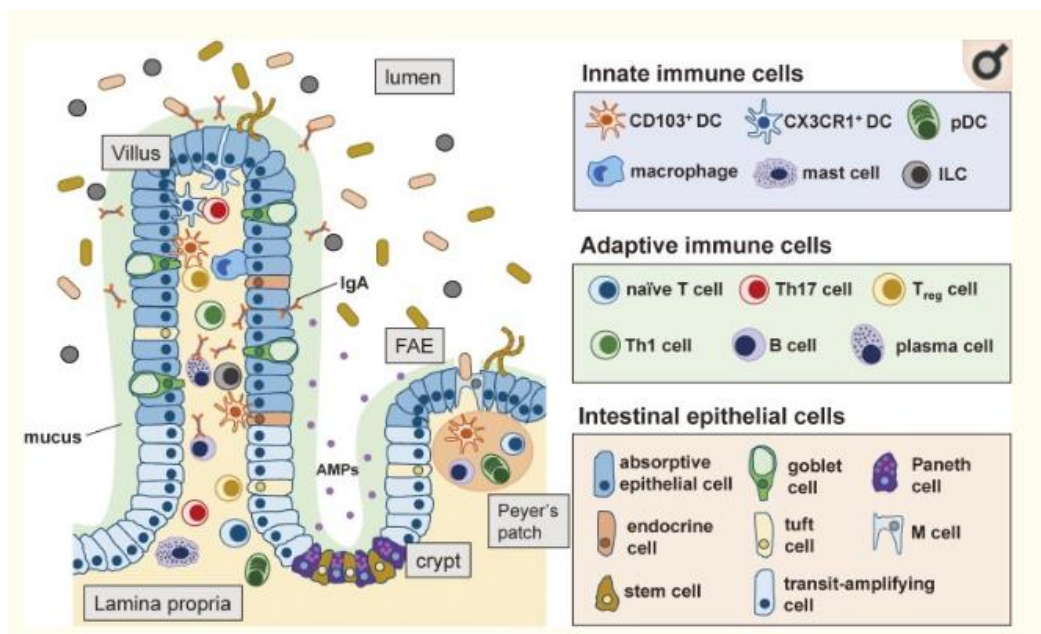
Vagusni kemoreceptorji so najverjetneje vpleteni v komunikacijo med možgani in črevesno mikrobioto preko kratkoverižnih maščobnih kislin (KVMK) in/ali črevesnih hormonov (Raybould, 2010, po Bonaz, Bazin in Pellissier, 2018). KVMK imajo nevroaktivne lastnosti (Cyran in Dinan, 2016). Nevroaktivne spojine sproščene iz bakterij, kot npr. GABA, serotonin, dopamin, acetilholin, imajo vpliv na EŽS. Nekatere od teh nevroaktivnih spojin dosežejo možgane preko krvnega obtoka in obvodnih organov ali pa preko vagusnega živca (Bonaz, Bazin in Pellissier, 2018).

3.2 Povezava med imunskim sistemom in črevesno mikrobioto

Črevesna mikrobiota ima ključen vpliv pri preprečevanju vdora tujih mikrobov (Hooper, Littman in Macpherson, 2012). Antigeni so telesu tuje snovi, ki v našem organizmu sprožijo verižno reakcijo ali imunski odziv. Med pogoste antigene uvrščamo bakterije, viruse, glive in parazite (Sittipo, Lobionda, Lee in Maynard, 2018). Imunski sistem sestavljajo limfatični organi, celice, imunoglobulini in citokini. Imunski sistem ne deluje povsem avtonomno, njegovo delovanje dopolnjujeta še nevrološki in endokrini sistem. Prav tako pa nanj vpliva črevesna mikrobiota (Lazar, Ditu, Pircalabioru idr., 2018). Vplivi mikrobiote niso omejeni le na prebavni trakt, temveč vplivajo tudi na odzive sistemskih imunskih komponent in drugih organov, vključno s ČŽS. Sodelovanje imunskega sistema z mikrobioto vzdržuje simbiozo med gostiteljem in mikroorganizmi ter ohranja zdravo

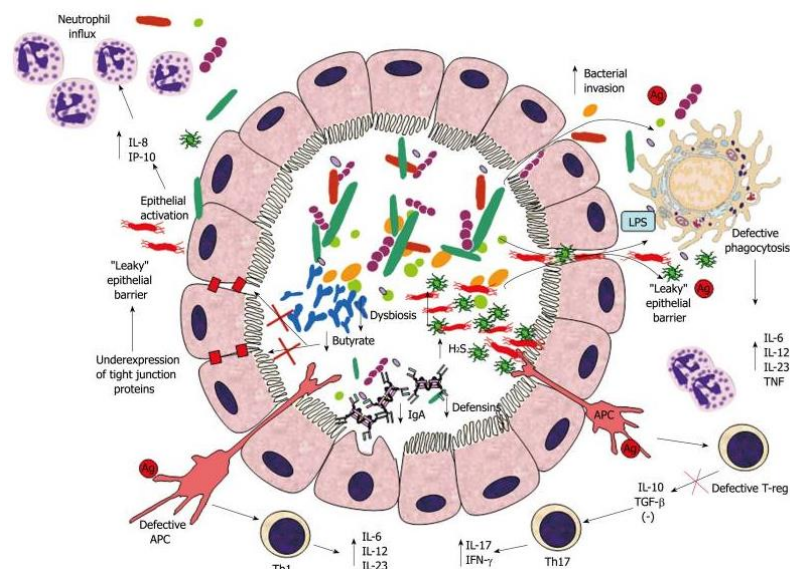
sestavo črevesne mikrobiote (Fox, Knorr in Haptonstall, 2019). Prirojena veja imunskega sistema je primarna in je vezana na evolucijski spomin. Prepoznava molekulske strukture, ki so v evoluciji ogrožale obstoj večceličnih kompleksnih bitij. Gre za tako imenovane s patogeni povezane molekulske strukture (PAMP), kot so bakterijski ogljikovi hidrati in proteini, peptidoglikani, neobičajne nukleinske kisline, teihoična kislina itd (Brown, Kenny in Xavier, 2019). Te strukture se vežejo na posebne celične receptorje, ki jih uvrščamo med evolucijsko zgodnje oblike prirojenega imunskega odziva. Pridobljena veja imunskega sistema je evolucijsko sekundarna in gradi na izkušnjah na ravni posameznika, še vedno pa je ključna izmenjava informacij (Hooper, Littman in Macpherson, 2012).

Črevesna mikrobiota ima vpliv na razvoj in porazdelitev imunskega sistema. Za pravilen in optimalen razvoj imunskega sistema so potrebni mikroorganizmi, ki se nahajajo v gostitelju in zanj niso niti škodljivi niti koristni. Ob zorenju se imunski sistem nauči razlikovati med patogenimi in neškodljivimi bakterijami (Sittipo, Lobionda, Lee in Maynard, 2018). Pri prepoznavanju razlik med mikroorganizmi imajo pomembno vlogo Tollu podobni receptorji (TLRs – ang. Toll-Like Receptors), ki se nahajajo na membrani epiteljnih in limfatičnih celic. Ti receptorji sodelujejo pri razvoju črevesnega imunskega sistema. Začetne limfatične celice se nahajajo v sluznici lastni plasti (*lamina propria*), kjer vplivajo na izgradnjo citokinov in interleukinov, ki so pomembni pri preprečevanju širjenja patogenih bakterij v črevesju (Sylvia in Demas, 2018). Sestavni deli prebavnega imunskega sistema so: mezenterični limfatični vozlički (Peyerjeve krpice) v steni prebavnega trakta, imunociti v mukozi in submukozi (limfociti T in B, plazmatke, mastociti, makrofagi, dendritične celice in eozinofilci) (Brown, Kenny in Xavier, 2019). Ti sproščajo različne vnetne dejavnike, kot so histamin, serotonin, prostaglandini, tromboksani, levkotrieni, adenzin, endotelin in povzročajo izločanje, zavirajo absorpcijo celic ter spodbujajo proliferacijo (rast in razmnoževanje) epiteljskih celic. Mastociti izločajo snovi, ki pospešujejo motiliteto in izločanje, tako da te snovi vplivajo na same epiteljske celice ali pa na nevrone EŽS (Sittipo, Lobionda, Lee in Maynard, 2018). Epiteljske celice, kot odziv na mikrobioto in njene metabolite, aktivirajo različne signalne poti, ki sodelujejo pri razvoju imunskega sistema. Signalne molekule, ki jih izloča črevesna mikrobiota, dosežejo kostni mozeg, kjer se aktivira izgradnja granulocitov oziroma monocitov. Neposredni stik nekaterih komenzalnih bakterij z vzročno prepoznavnimi receptorji (PRR), ne sproži le izločanja protimikrobnih peptidov, temveč aktivira tudi dendritične celice, makrofage, nespecifične limfoidne celice ter poveča izražanje citokinov in kemokinov (Lazar, Ditu, Pircalabioru idr., 2018).



Slika 3. Sestavni elementi imunskega sistema v črevesni mikrobioti. Prikazani so tipi celic, kot so adaptivne imunske celice, intestinalne epiteljne celice (goblet celice, Panetove celice, endokrine celice, naravne imunske celice, ki vključujejo dendridne celice, makrofage, citokine, imunoglobuline in limfocite T in B. Celice prirojene imunosti (mastociti in makrofagi) (Okumura in Takeda, 2016).

Učinkovito in optimalno delovanje imunskega sistema je odvisno tudi od raznolikosti črevesne mikrobiote (Fox, Knorr in Haptonstall, 2019). Črevesna mikrobiota se povezuje s celicami prirojenega in pridobljenega imunskega odziva. Protiokužbena bariera deluje bolj učinkovito, ko je vzpostavljeno ravnovesje v črevesni mikrobioti. Ob nastanku disbioze pa se protiokužbena bariera zrahlja in stanjša, kar omogoči večji vdor patogenih organizmov iz okolja in slabšo obrambo pred njimi. Pri ohranitvi ravnovesja med gostiteljem in mikrobioto igra pomembno vlogo proteinski kompleks TLR-MyD88, ki ima popravljalno vlogo pri celicah epitelja (Brown, Kenny in Xavier, 2019). Deluje kot posrednik med proteini, ki se nahajajo znotraj in zunaj celice ter sodeluje pri aktivaciji epiteljnih antimikrobnih proteinov, kot je RegIII γ . Črevesna mikrobiota lahko v celicah epitelja sproži antimikrobne odzive, kar vključuje sproščanje antibakterijskih laktinov, kot je RegIII γ , ki zmanjšujejo vdor patogenih bakterij in zagotavljajo zaščito pred neustreznim imunskim odgovorom (Sittipo, Lobionda, Lee in Maynard, 2018). Kot že omenjeno, se človeška mikrobiota povezuje z različnimi ravni imunskega sistema. Ob stanju disbioze se lahko v imunskem sistemu sprožijo patofiziološki mehanizmi, ki so povezani z imunološkimi motnjami, kot so na primer vnetne in avtoimune bolezni (diabetes tipa 1 in revmatoidni artritis), alergijami, rakom in različnimi okužbami (Lazar, Ditu, Pircalabioru idr., 2018).



Slika 4. Disbioza črevesne mikrobiote in imunski odziv (Fava in Danese, 2011).

3.3 Povezava med neuroendokrinim sistemom in črevesno mikrobioto

Endokrini sistem je nadzorni sistem žlez z notranjim izločanjem, ki izločajo kemijske prenašalce, tako imenovane hormone (Raybould, 2009). Enteroendokrine celice so specializirane celice, ki imajo endokrino funkcijo. Nahajajo se v GI traktu in trebušni slinavki. Čeprav sestavljajo manj kot 1 % vseh črevesnih epitelnih celic, še vedno sestavljajo največji endokrini organ telesa (Gershon in Track, 2007). Zagotavljajo začetno integracijo za vse kemične in mehanske dražljaje, ki so povezani z intraluminalnimi črevesnimi vsebinami. Proizvajajo hormone in peptide kot odziv na različne dražljaje, ki jih nato sprostijo v krvni obtok. Sodelujejo pri uravnavanju prebavnih funkcij preko EŽS in regulaciji procesov v CŽS preko endokrinega in parakrinega signaliziranja do vagusnih aferentnih živčnih vlaken. Vlogo imajo pri prebavnem sistemu, zaznavi škodljivih snovi in aktivaciji imunskega sistema (Mayer, 2013). Enterokromafine celice pa so tip enteroendokrinih in neuroendokrinih celic, ki se nahajajo v epiteliju in imajo pomembno vlogo pri uravnavanju GI trakta (Mazmazian, Hsiao, Jano, Yu, 2015). Uravnavajo signalizacijo nevronov v enteričnem živčnem sistemu preko izločanja serotonina in drugih peptidov. Serotonin in enterični živčni sistem delujeta povezano z ostalimi prebavnimi hormoni z namenom uravnavanja senzoričnih in motoričnih GI refleksov (Raybould, 2009).

3.3.1 Nevrotransmiterji in nevromodulatorji v črevesni mikrobioti

Neuroendokrini sistem je v splošnem definiran kot organiziran sklop nevronskih celic, ki izgrajujejo hormone in neuropeptide (Farzi, Frohlich in Holzer, 2018). To so endokrine celice v mukusu prebavnega sistema, ki sproščajo hormone in neuropeptide v portalni

krvni obtok in kasneje v sistemski krvni obtok. Ravno mikroorganizmi so tisti, ki pomembno vplivajo na razvoj in zorenje tako enteričnega kot centralnega živčnega sistema, saj proizvajajo in/ali presnavljajo številne živčne prenašalce (nevrottransmitterje), vključno z dopaminom, serotoninom, noradrenalinom in GABA, s čimer vplivajo na ravnovesje živčnih prenašalcev v telesu (Strandwitz, 2018). Bakterije so sposobne spreminjati koncentracijo nevrottransmitterjev in nevromodulatorjev (Lyte, 2014). Vrsta *Lactobacillus* in vrsta *Bifidobacterium* proizvajata GABA; *Escherichia*, *Bacillus* in *Saccharomyces* proizvedejo noradrenalin; *Candida*, *Streptococcus*, *Enterococcus* in *Escherichia* vrste izgradijo serotonin; *Lactobacillus* vrsta je odgovorna za izgradnjo acetilholina in *Bacillus* za izgradnjo dopamina (Farzi, Frohlich in Holzer, 2018).

3.3.2 Vpliv stresa in HPA-osi na črevesno mikrobioto

Vpliv stresa na GI trakt je dobro poznan. Stres stimulira simpatični živčni sistem in hkrati zavira vagusni živec (Bonaz, Bazin in Pellissier, 2018). Ob zaznavi nevarnosti se sproži stresni odziv, ki vključuje številne hormonalne in metabolične spremembe v telesu. Aktivira se hipotalamično-hipofizna-nadledvična os (HPA-os), ki je glavna endokrina os v stresnem sistemu (Farzi, Frohlich in Holzer, 2018). Aktivacija HPA-osi vodi v sproščanje kortikotropnega hormona (CRH) in argininskega vazopresina (AVP) iz paraventikularnih jeder hipotalamusa (Kunugi, Hori, Adachi, in Numakawa, 2010). Preko krvnega obtoka hormona CRH in AVP potujeta do hipofize, kjer povzročita njeno aktivacijo in sproščanje adrenokortikotropnih hormonov (ACTH) (Huo, Zeng, Cheng, Li idr., 2017). Hormon ACTH vstopi v krvni obtok in aktivira nadledvično (adrenalno) žlezo. Nadledvična žleza izloča glukokortikoide (GC), katerih glavni predstavnik pri ljudeh je kortizol (Farzi, Frohlich in Holzer, 2018). Glukokortikoidi oz. kortizol preko negativne povratne zanke ustavi sintezo in izločanje CRH in ACTH hormonov, kar končno inhibira HPA-os (Martin in Mayer, 2018).

Odkrite so bile številne poti, preko katerih stres vpliva na sestavo in funkcijo črevesne mikrobiote (Cryan in Dinan, 2012). Kateholamini in drugi neuroendokrini hormoni neposredno vplivajo na mikrobno rast, saj se med stresnim odzivom izločajo iz celic prebavnega trakta. Nadalje stres povzroči spremembe v signalizaciji preko vagus živca in enteričnega živčnega sistema. Negativno vpliva na motiliteto in zmanjša prebavno aktivnost (Karl, Hatch, Arcidiacono idr., 2018). Stresni hormoni spodbujajo rast patogenih bakterij v črevesni mikrobioti (Saulnier idr., 2013). Kortizol lahko vpliva na imunske celice in na izločanje citokinov. Hkrati poveča koncentracijo sestavnih delov bakterijske celične stene, kot so npr. lipopolisaharidi (LPS), ki sprožajo imunski odziv (Medina-Rodriguez, Lowell, Worthen, Syed, in Beurel, 2018). Kortizol poveča raven serumskega interleukina-6 (IL-6) in kemokina CCL2 (znani tudi kot MCP1). Povišani koncentraciji IL-

6 in CCL2 povezani s stresno–povzročeni spremembami v številu rodov bakterij: *Coprococcus*, *Pseudobutyrvibrio* in *Dorea* (Martin in Mayer, 2018).

3.4 Povezava med metaboliti in črevesno mikrobioto

KVMK, tirozin in triptofan igrajo pomembno vlogo kot modulatorji imunskega in neuroendokrinega sistema. Odgovorni so za povečanje števila regulatornih T limfocitov, za zmanjšanje sinteze citokinov in izločanje nekaterih hormonov (serotonin, oksitocin ...) (Westfall, Lomis, Kahouli, Singh in Prakash, 2017). Mikrobiota v procesu fermentacije proizvede več metabolitov (Verbeke, Boobis in Chiodini, 2015). Za človeka neprebavljivi polisaharidi, kot so galakto-oligosaharidi (GOS) in frukto-oligosaharidi (FOS), mikroorganizmom predstavljajo esencialen vir hrane (Kasubuchi, Hasegawa in Hiramatsu, 2015). Še posebej pomembni metaboliti so KVMK, kot so očetna, propanojska in butanojska oz. maslena kislina, ki so ključne za človekovo zdravje (Morrison in Preston, 2016). Preko procesa fermentacije so KVMK sintentizirane s pomočjo bakterijskih vrst *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Roseburia* in *Prevotella* (Westfall, Lomis, Kahouli, Singh in Prakash, 2017). Katera vrsta KVMK bo nastala je odvisno od tipa vlaknin, ki jih zaužijemo, in od populacije mikrobiote v črevesju (den Besten, van Eunen in Groen, 2013). KVMK vplivajo tudi na funkcijo in sestavo črevesne mikrobiote, predvsem v povezavi z endokrinim signaliziranjem. Njihovi receptorji se nahajajo na različnih telesnih celicah, tudi na enteroendokrinih in imunskih celicah, zato vpliv teh metabolitov sega tudi izven prebavil (Galland, 2014). Sodelujejo pri številnih regulatornih mehanizmi, ki imajo koristne učinke na gostitelja, kot je uravnavanje sistemske energetske homeostaze in črevesnega metabolizma (Westfall, Lomis, Kahouli, Singh in Prakash, 2017). Stimulirajo tudi absorpcijo vode in natrija iz črevesja ter vplivajo na morfologijo in funkcijo črevesa. KVMK pozitivno vplivajo na diferenciacijo in proliferacijo epitelnih celic (Morrison in Preston, 2016), predstavljajo glavne anione v črevesni vsebini in znižujejo pH vrednost vsebine debelega črevesa ter tako pomagajo vzdrževati kolonizacijo s koristnimi bakterijami in preprečujejo naselitev patogenih (den Besten, van Eunen in Groen, 2013). Delujejo tudi na imunske celice prebavnega trakta, kjer preko različnih mehanizmov spodbujajo protivnetne poti (Morrison in Preston, 2016).

4 DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA SPREMEMBO SESTAVE ČREVESNE MIKROBIOTE

Odnos med človekom in naravo se je v zadnjem stoletju spremenil kot posledica urbanizacije oz. razvoja ogromnih mest, industrializacije, intenzivnega kmetijstva, sprememb v zdravstvenem sistemu, genskim inženiringom, spreminjanja ekosistemov in vse večje onesnaženosti okolja (Flandroy in idr., 2018). Sodoben življenjski slog, ki je v veliki meri sedentaren, nezdravi prehranski vzorci, uporaba antibiotikov, način poroda in dojenja novorojenčka, visoka izpostavljenost vsakodnevnomu stresu ter uvedba hitrejšega načina življenja, negativno vplivajo na ravnovesje črevesne mikrobiote tako pri človeku kot v njegovem življenjskem okolju (Ding in idr., 2019). Motnje v ravnovesju med gostiteljem in mikrobi lahko vodijo do disbioze, tj. mikrobnega neravnovesja oziroma zmanjšane mikrobne biodiverziteta znotraj gostitelja. Posledice disbioze lahko privedejo do razvoja različnih bolezni (de la Cuesta-Zuluaga, Kelley, Chen idr., 2019), kot so srčno-žilne bolezni, debelost, rakava obolenja, sladkorna bolezen, bolezni jeter, alergije, avtoimune bolezni, nevrodegenerativne bolezni in duševne motnje (Oriach, Robertson, Stanton, Cryan in Dinan, 2016).

4.1. Disbioza

Naša črevesna mikrobiota je tesno povezana z našim zdravjem. Raziskave so pokazale, da pestra biodiverziteta črevesne mikrobiote pozitivno korelira z zdravjem gostitelja (Heiss in Olofsson, 2019). Različni dejavniki, najpogosteje neustrezna prehrana, določena zdravila (predvsem antibiotiki), stres, način poroda in dojenja novorojenčka, črevesne okužbe in druge bolezni lahko privedejo do kronično razdražljivega črevesja (de la Cuesta-Zuluaga, Kelley, Chen idr., 2019). Lahko se porušijo razmerja med zastopanostjo mikroorganizmov v črevesju. Disbioza je največkrat definirana kot sprememba sestave črevesne mikrobiote in lahko nastane kot vzrok ali pa posledica bolezenskih stanj (Rinninella idr., 2019), kar povzroči preobrat iz koristnega v škodljivo delovanje. Stabilna črevesna mikrobiota je ključna za normalno črevesno fiziologijo (Clark in Mach, 2016). Črevesna disbioza lahko vodi v neprimerno signalizacijo med možgani in črevesjem ter posledično v disfunkcije CŽS in razvoj bolezni (Cryan in Dinan, 2017). Ugotovljena je bila močna povezava med sodobni prehranskimi vzorci, uporabo antibiotikov, sedentarnim življenjskim slogom, stresom in različnimi kroničnimi patologijami, kot so alergije, avtoimune bolezni, gastrointestinalne motnje, debelost, diabetes, ostale metabolične in srčno-žilne motnje in rak ter motnje v CŽS (okvarjen spomin, zmožnost učenja, tesnoba, stres, depresija in avtizem). Neuravnovešeno mikrobioto povezujejo tudi z nevrodegenerativnimi boleznimi, kot je Alzheimerjeva bolezen (AB) in Parkinsonova bolezen (PB) (Oriach, Robertson, Stanton, Cryan in Dinan, 2016).

4.2 Kolonizacija črevesne mikrobiote pri novorojenčku

Do nedavnega so mislili, da je prebavni trakt novorojenčka ob rojstvu večinoma sterilan. A so s pomočjo naprednih molekularnih analiz pred kratkim odkrili nekatere vrste bakterij, kot so Firmicutes, Proteobacteria, Tenericutes, Bacteroidetes in Fusobacteria (Lazar, Ditu, Pircalabioru, Gheorghe idr., 2018). Bakterije so bile odkrite znotraj maternice v plodovnici in otroški smoli, kar nakazuje možnost izpostavljenosti bakterijam že pred rojstvom (Nogacka, Salazar, Arboleya, Suarez, Fernandezin, idr., 2018). Razvoj mikrobiote se prične takoj ob rojstvu, ko novorojenčka poselijo prve bakterije, ki sestavljajo vaginalno in fekalno mikrobioto mame (Borre, O`Keeffe, Stanton, Dinan, Cryan, 2014). Pomembna in hitra kolonizacija prebavnega trakta se namreč zgodi že nekaj ur po rojstvu. Prve bakterije, ki ga kolonizirajo, imajo veliko prostora in prehrane (Wang idr., 2018).

Kolonizacija iz aerobnih v anaerobne bakterije naj bi se zgodila med prvim in drugim tednom življenja. Znotraj prvih dni življenja so aerobne in fakultativno anaerobne bakterije prve, ki naj bi kolonizirale spodnji del prebavnega trakta. Približno 99 % bakterij črevesne mikrobiote je anaerobnih. Te so večinoma iz rodu *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Lactobacillus* (Wang idr., 2018). Raznolikost in sestava črevesne mikrobiote se med odraščanjem postopoma spreminja, povečuje se njena pestrost, dozori pa nekje pri starosti 2–3 let (Nogacka, Salazar, Arboleya, Suarez, Fernandezin idr., 2018). Pri novorojenčkih so bakterije v črevesju ključne za razvoj črevesne mukoze in limfnega tkiva vzdolž črevesja po rojstvu (Farzi, Frohlich in Holzer, 2018).

4.3 Dejavniki, ki vplivajo na razvoj in sestavo črevesne mikrobiote pri novorojenčku

Znani dejavniki, ki vplivajo na kolonizacijo novorojenčkove prebavne cevi so: način poroda, nedonošenost, zdravljenje z antibiotiki, vrsta hranjenja dojenčkov (Backhed, Roswall in Peng, 2015) kot tudi življenjski slog matere, stres, bolezni, geografske razlike, zaposlitev, izobrazba in higiena (Alou, Lagier in Raoult, 2016).

Na sestavo mikroorganizmov močno vpliva način poroda (Borre, O`Keeffe, Stanton, Dinan, Cryan, 2014). Novorojenčki, rojeni skozi porodni kanal, so kolonizirani z bakterijami iz materine vagine, kože in blata, torej z enterobakterijami in laktobacili (Nogacka, Salazar, Arboleya, Suarez, Fernandezin sod., 2018). Pri porodu s carskim rezom pride novorojenček najprej v stik z bakterijami kože, kar pomeni odsotnost striktnih anaerobov in večje število fakultativnih anaerobov. Njihova prebavila naseljujejo predvsem bakterije iz okolja, še posebej iz rodov *Staphylococcus* in *Clostridium*. Pri teh otrocih nastopi kolonizacija z esencialnimi anaerobnimi bakterijami iz rodu *Bifidobacterium* in

Bacteriodes kasneje (Borre, O'Keeffe, Stanton, Dinan, Cryan, 2014). Takšen način poroda povezujejo z večjim tveganjem za razvoj različnih bolezni v kasnejšem življenju, kot so alergije, astma, bolezni prebavnega trakta, debelost in diabetes (Wang idr., 2018). Pri nedonošenčkih v primerjavi z novorojenčki, rojenimi ob roku, nastopi kolonizacija prebavnega trakta pozneje, še posebej z laktobacili in bifidobakterijami (Nogacka, Salazar, Arboleya, Suarez, Fernandezin idr., 2018). Ob rojstvu in prvem vdihu se novorojenček sreča z začetno zračno mikrobioto, ki je lahko ključnega pomena za razvoj pljučnega imunskega sistema. Črevesna disbioza v začetnem razvoju lahko vodi do kasnejših pljučnih bolezni (Heiss in Olofsson, 2019). Študije so predvsem pokazale, da je opazno manjše število alergij in drugih bolezni pri otrocih, ki so se rodili in odraščali na podeželju v primerjavi z otroki v mestih (Flandroy idr., 2018).

4.3.1 Vpliv antibiotikov na razvoj in sestavo črevesne mikrobiote pri novorojenčku

Uživanje antibiotikov v novorojenčkovem obdobju pomembno vpliva na razvoj mikrobiote. Antibiotično zdravljenje spremeni floro novorojenčkove črevesne mikrobiote, zmanjša komenzalne bakterije in poveča tveganje za bakterijsko prevlado *Clostridium difficile* (Nogacka, Salazar, Arboleya, Suarez, Fernandezin idr., 2018). Tudi jemanje antibiotikov matere med nosečnostjo vpliva na spremembo njene vaginalne mikrobiote, kar posledično negativno vpliva na otroka med porodom (Gomez de Agüero, Ganál-Vonarburg in Fuhrer, 2016).

4.3.2 Vpliv prehrane na razvoj in sestavo črevesne mikrobiote pri novorojenčku

Način hranjenja, dojenje ali mlečna formula, je naslednji pomembni dejavnik, ki vpliva na črevesno mikrobioto novorojenčka. *Bifidobacterium breve* je prevladujoča bifidobakterija v materinem mleku in blatu dojenih otrok (Nogacka, Salazar, Arboleya, Suarez, Fernandezin idr., 2018). Je kritično pomembna v imunološkem razvoju po rojstvu in je prevladujoča bakterija pri 2–3 mesece starih dojenčkih, ki so dojeni (Wang idr., 2018). Oligosaharidi v materinem mleku delujejo na imunski sistem z zaviranjem patogenih bakterij ter spodbujanjem kolonizacije z učinkovitimi bakterijami, tako da zagotavljajo hrano za rast bifidobakterij. Študije kažejo, da dojeni novorojenčki razvijejo stabilnejšo in enakomernejšo populacijo mikroorganizmov (Farzi, Frohlich in Holzer, 2018).

4.4 Higijenska hipoteza in črevesna mikrobiota

Današnji način življenja, ki goji kult pretirane higijene in sterilnosti, zanesljivo spreminja način, kako se črevesje otroka srečuje in postopoma poseljuje z novimi bakterijskimi vrstami (Penders, Gerhold, Thijs, Zimmermann, Wahn, idr., 2014). Po tako imenovani higijenski teoriji je visoka higijena sodobnega načina življenja, s tem pa manjša možnost mladega organizma, da oblikuje raznoliko črevesno mikrobioto, eden od pomembnih vzrokov za ogromen porast cele vrste bolezni, ki so povezane z nenormalnim imunskim odzivom (Okada, Kuhn, Feillet in Bach, 2010). Visok minimalni higijenski standard v razvitih državah je odgovoren za razvoj številnih bolezni povezanih z imunskim sistemom. V državah, kjer je stopnja sanitarnosti visoka in kjer je zmanjšana možnost izpostavljenosti različnim mikroorganizmom, ki povzročajo okužbe, je aktivacija imunskega sistema zmanjšana in oslABLjena. To privede do zmanjšanja imunskega odziva in večje razširjenosti patoloških stanj (Arroyo-Lopez, 2019). Prav tako podatki kliničnih študij namigujejo, da odsotnost mikroorganizmov, poveča raven alergijskih kožnih reakcij. Posledično so bolezni, kot so Chronova bolezen, diabetes tipa 1, multipla skleroza (MS), astma, revmatoidni artritis (RA) in alergije povezane s hrano, povečane v regijah, kjer se je sanitacija izboljšala (Arroyo-Lopez, 2019).

4.5 Vpliv bivanjskega okolja na sestavo črevesne mikrobiote

Življenje bližje naravnemu okolju, kot sta že predmestje ali podeželje, pozitivno vpliva na holistično zdravje človeka. Življenje v naravi naj bi imelo pozitivne učinke na človeško zdravje zaradi manjše izpostavljenosti stresu, večje sprostitve, boljše in pogostejše izpostavljenosti soncu ter večje fizične aktivnosti (Xiong, Dai, Qju, Zhu idr., 2018). Ljudje, ki živijo na podeželju, so v primerjavi z ljudmi, ki živijo v mestu, bolj fizično aktivni. Že obdelava površine okoli hiše zahteva fizično aktivnost. Fizična aktivnost pa je eden od zelo pomembnih faktorjev pri oblikovanju in vzdrževanju zdrave črevesne mikrobiote (Karl, Hatch, Arcidiacono idr., 2018). Novejše študije odkrivajo, da je izpostavitve mikrobnih biodiverziteti v naravi, prav tako zelo pomemben faktor pri zdravju. Raziskave so prav tako pokazale, da je fekalna mikrobiota zelo raznolika med otroci, ki živijo na podeželju, kjer prevladuje kmetijska panoga, v primerjavi z otroki, ki živijo v mestu z modernim življenjskim slogom (Flandroy, Poutahidis, Berg, Clarke, Dao idr., 2018).

Tudi na gradbenih površinah najdemo biodiverzitetno mikroorganizmov, ki vplivajo na našo črevesno mikrobioto in posledično na naše zdravje (Qin, Hovmand, Ekelund, Ronn idr., 2017). Moderne zgradbe, ki so prežete z biocidom, betonom in plastiko, lahko postanejo ob stiku z vlago in razgradnjo kolonizirane z nenavadnimi sevi patogenih bakterij in

fungov, ki proizvajajo sekundarne metabolite, toksične za človeka (Winglee, Howard, Sha, Gharaibeh idr., 2017). Zgradbe, ki so zgrajene iz naravnega materiala (lesa, blata, gnoja), so prežete s sevi bakterij iz okolja, s katerimi se je človek razvijal in je nanje navajen. Življenje v takih zgradbah za človeka ni toksično in nevarno (Qin, Hovmand, Ekelund, Ronn idr., 2017).

4.6 Vpliv načina pridelave zelenjave na sestavo črevesne mikrobiote

Zelenjava, ki je gojena in pridelana na agroekološki način, ima v primerjavi z zelenjavo, ki je pridelana na trenutni konvencionalen način, veliko večjo mikrobno biodiverzitetu (endofiti in epifiti) (Ding, Zhu, Li, Chen idr., 2019). Konvencionalni način pridelave in obdelave zelenjave smo uvedli zaradi bolj intenzivnega in uspešnejšega boja proti napadom patogenih organizmov na zelenjavne pridelke (Berg, 2016). Vendar se ob uporabi pesticidov in antibiotikov zmanjša biodiverzitetu rastlinske mikrobiote. Poleg tega mikrobna biodiverzitetu v prsti močno prispeva k večji mikrobni biodiverziteti koristnih bakterij rastline, ki je zato posledično v boju proti patogenim bakterijam toliko bolj uspešna (Perez-Jaramillo, Mendes in Raaijmakers, 2016). Na drugi strani pa so posledice zmanjšane biodiverzitetu opazne v slabšem spopadu rastlin s patogenimi mikroorganizmi. Raziskave so pokazale, da so rastline, ki so pridelane na agroekološki način bolj odporne na patogene epidemije. Odkrite pa so bile tudi povezave med prstno biodiverzitetu in zdravjem človeka (Flandroy idr., 2018).

Pomemben vpliv na našo črevesno mikrobioto imajo fitofarmakološka sredstva, ki jih vnašamo v naše telo preko zemlje ali preko uživanja rastlin in zelenjave (Rowland idr., 2018). Fitofarmakološka sredstva vplivajo tudi na mikrobioto živali, saj se le-te prehranjujejo z rastlinami, ki vsebujejo pesticide in antibiotike (Ding, Zhu, Li, Chen idr., 2019). Raziskave so pokazale, da so živali, ki se prehranjujejo s pesticidi in antibiotiki okuženimi rastlinami, bolj dovzetne za vdor patogenih organizmov in imajo posledično večjo verjetnost za zgodnjo smrt. To predstavlja grožnjo biodiverziteti in ravnovesju ekosistema (Zhu, An, Chen, Yang idr., 2018).

Križane vrste zelenjave in poljščin imajo močno zmanjšano mikrobno biodiverzitetu v primerjavi z njihovimi starševskimi linijami. To pa ni nujno izključno posledica procesa križanja, pač pa samega gojenja in selekcije, ki vplivata na rastlinsko mikrobioto (Flandroy, Poutahidis, Berg, Clarke idr., 2018).

4.7 Vpliv kemičnih produktov na sestavo črevesne mikrobiote

Nedavne študije so ugotovile, da tudi ostali kemični produkti, katerim smo izpostavljeni v prenatalnem in postnatalnem obdobju, škodujejo mikrobioti in tako kasneje v življenju porušijo imunske odgovore (Karl, Hatch, Arcidiacono idr., 2018). Tu govorimo o pesticidih, gnojilih, plasticizerjih (dodatki, ki povečajo prožnost, obstojnost in trajnost plastike), mazilih in emulgatorjih, ki so pogosto dodani k produktom za osebno higieno, kozmetiko in prehrano. Večina teh snovi ima dodane endokrine motilce, ki vplivajo na nastanek črevesne disbioze in povzročijo metabolične spremembe v mikrobioti (Velmurugan, Ramprasath, Gilles, Swaminathan in Ramasamy, 2017). Snovi, ki se nahajajo v naši vsakodnevni kozmetiki, higienskih proizvodih in hrani, so bile do nadaljnjega obravnavane kot neškodljive za naš organizem (Flandroy, Poutahidis, Berg, Clarke idr., 2018). Nove študije pa so ugotovile, da sladila in emulgatorji v teh produktih spreminjajo sestavo črevesne mikrobiote, kar lahko vodi v debelost in ostale srčno-žilne bolezni in prav tako negativno vpliva na duševno zdravje (Karl, Hatch, Arcidiacono idr., 2018). Prav tako so raziskave pokazale povezavo med izpostavljenostjo toksinom iz okolja, kot so herbicidi, fungicidi in pesticidi, ter Parkinsonovo in Alzheimerjevo boleznijo (Westfall, Lomis, Kahouli, Singh in Prakash, 2017). Tudi onesnaževalci, ki se nahajajo v zraku ter škodujejo zdravju pljuč, vplivajo na sestavo in funkcijo črevesne mikrobiote, kar posledično lahko sproži vnetne procese v telesu gostitelja. Raven kemijskih onesnaževal v zraku je v urbanem okolju mnogo višja kot na podeželju (Lal, Travers, Aghai idr., 2016).

4.8 Vpliv antibiotikov na sestavo črevesne mikrobiote

Poleg prehrane imajo tudi farmakološki izdelki močen vpliv na črevesno mikrobioto (Rowland idr., 2018). Študije so pokazale, da zdravljenje z odvajali, hormoni in imunosupresivi (zaviralci imunskega sistema) opazno vpliva na sestavo črevesne mikrobiote (Sun, Zhang, Xiang, Zhu idr., 2019). Predvsem pa je bil opazen vpliv na črevesno mikrobioto z zdravljenjem z antibiotiki (Mayer, Knight, Mazmanian, Cyran in Tillisch, 2014). Antibiotiki imajo vpliv tako na patogene bakterije kot tudi na tiste, ki so potrebne za zdravo delovanje črevesne mikrobiote (Sun, Zhang, Xiang, Zhu idr., 2019). Z uporabo antibiotikov se zmanjša število mikrobov, ki nas obvarujejo pred nalezljivimi patogeni in paraziti. Posledično je gostitelj bolj dovzeten za napad in vdor patogenih bakterij, kar lahko rezultira v številnih obolenjih. Uporaba antibiotikov privede do disbioze in posledično do zmanjšanja potrebnih bakterij, ki se borijo proti patogenim bakterijam, kar poveča število patogenih infekcij (Farzi, Fröhlich in Holzer, 2018). Med pogostejšimi posledicami jemanja antibiotikov je diareja, ki jo povzročita patogeni bakteriji, kot sta *Staphylococcus aureus* in *Clostridium difficile*. Obolenje lahko zaplete potencialno smrtonosni kolitis (Fröhlich, Farzi, Mayerhofer, Reichmann idr., 2016). Ugotovljena je bila

tudi pozitivna povezava med uporabo antibiotikov, predvsem v otroštvu, in povišanem tveganjem za razvoj debelosti, atipičnih bolezni, astme, Chronove bolezni, diabetesa tipa 2 in avtoimunih bolezni. Spremenjena sestava črevesne mikrobiote otroka se lahko pojavi tudi, kadar ženska uživa antibiotike med nosečnostjo (Farzi, Frohlich in Holzer, 2018).

V našem telesu se nahajajo na antibiotike odporni geni (ARGs). Z vnosom antibiotikov v naše telo spodbudimo izražanje teh genov. Odkrili so, da uporablja industrija pri gojenju zelenjave različne pesticide in antibiotike, ki spodbujajo izražanje ARGs (Zhu, An, Chen, Yang idr., 2018). To predstavlja vedno večjo težavo, saj s tem povečujemo odpornost gostitelja na antibiotike. Izražanje tega gena spodbuja tudi uživanje mesnih izdelkov, saj je v ZDA kar 70 % vseh proizvedenih antibiotikov namenjenih živalski industriji (Winglee, Howard, Sha, Gharaibeh idr., 2017). Živalim dajejo antibiotike za hitrejšo rast in obrambo pred patogenimi mikroorganizmi. Prav tako pa se tudi živali prehranjujejo z rastlinami, v katerih so dodani pesticidi in antibiotiki (Zhu, An, Chen, Yang idr., 2018). Poleg tega se v današnjem svetu spopadamo z nepravilno uporabo antibiotikov, ki je močno škodljiva, saj zaradi njihove prevelike in prepogoste uporabe razvijamo vedno večjo odpornost, ki je dosegla že kritično točko (Fröhlich, Farzi, Mayerhofer, Reichmann idr., 2016). S tem problemom se srečujejo predvsem države, v katerih je uporaba antibiotikov dostopna brez predpisanega recepta. Velikokrat pa je povod za nepotrebno zdravljenje z antibiotiki tudi zahteva pacienta samega (Flandroy, Poutahidis, Berg, Clarke idr., 2018).

Poleg zaščite pred patogenimi mikroorganizmi ima naša črevesna mikrobiota sposobnost presnove kemijskih onesnaževal iz okolja (Lal, Travers, Aghai idr., 2016). Ob uporabi antibiotikov se poruši ravnovesje bakterij v našem črevesju in s tem se spremeni sposobnost črevesne mikrobiote za presnovo kemijskih onesnaževal iz okolja (Velmurugan, Ramprasath, Gilles, Swaminathan in Ramasamy, 2017).

4.9 Vpliv stresa na sestavo črevesne mikrobiote

Izpostavljenost stresu v zgodnjem otroštvu ima lahko dolgotrajne posledice za sestavo črevesne mikrobiote (Clark in Mach, 2016). Ločitev otroka od matere, ki se zgodi v zgodnjem obdobju življenja, se kaže v spremembi strukture in funkcije možganov ter tudi v spremembi mikrobiote. Ločitev od matere med 6 in 9 mesecem starosti opazno zmanjša raven bakterije *Lactobacill.* (van Bodegom, Homberg in Henckens, 2017). Tudi pri odraslih kronični stres vpliva na spremembo sestave črevesne mikrobiote. Še posebej dolgotrajna izpostavitve psihološkemu stresu povečuje ali pa zmanjšuje prisotnost bakterij *Bacteroides* in *Clostridium* (Dinan in Cryan, 2012). Kronični stres pripelje do zmanjšane črevesne bariere in s tem povečanja prepustnosti znotraj prebavnega epitelijskega (Karl, Hatch, Arcidiacono idr., 2018). Študije so pokazale, da probiotiki zmanjšujejo raven

glukokortikoidov in tako zmanjšajo prepustnost črevesne bariere in s tem popravijo škodo, ki jo je povzročil kronični stres s preveliko in prepogosto aktivacijo HPA-osi (Huo, Zeng, Cheng, Li idr., 2017).

5 DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA VZPOSTAVITEV RAVNOVESJA ČREVESNE MIKROBIOTE

Uravnotežena črevesna mikrobiota je za gostitelja zelo pomembna. Sodeluje pri razgradnji hrane, tvori določene vitamine in druge metabolite, sodeluje pri premikanju hrane skozi prebavila, preprečuje naseljevanje in prevlado patogenih bakterij (Rowland idr., 2018). Za zdravo črevesno mikrobioto je značilna velika raznolikost mikroorganizmov, zmanjšanje raznolikosti pa lahko vodi do bolezenskih stanj (de la Cuesta-Zuluaga, Kelley, Chen idr., 2019). Uravnotežena mikrobiota je pomembna za psihofizično blagostanje. V nadaljevanju bomo predstavili nekatere strategije za vzdrževanje ali ponovno vzpostavitev zdrave mikrobiote.

5.1 Iz disbioze v ravnovesje

Ponovna vzpostavitev in ohranjanje uravnotežene sestave črevesne mikrobiote že predstavlja pomembno strategijo pri zdravljenju in preprečevanju različnih okužb in prebavnih motenj (Lazar, Ditu, Pircalabioru, Picu, Petcu idr., 2019). Poznavanje vzročno–posledičnih razmerij, ki vodijo v spremenjeno sestavo mikroorganizmov v črevesju, lahko spremeni način zdravljenja in preprečevanja še številnih drugih bolezni, za katere je značilna disbioza (Fröhlich, Farzi, Mayerhofer, Reichmann idr., 2016). Obstajajo štiri glavne učinkovite metode za ponovno vzpostavitev in ohranjanje uravnotežene sestave črevesne mikrobiote: probiotiki, prebiotiki, zdrava dieta, transplantacija fekalne mikrobiote, manjša sterilnost okolja in gibanje v naravi (Sandhu, Sherwin, Schellekens, Stanton, Dinan in Cryan, 2017). Vse našteto bi lahko glede na dosedanje raziskave pomembno vplivalo in pripomoglo k okrepitvi črevesnih obrambnih mehanizmov (Heiss in Olofsson, 2019).

5.2 Vpliv prehrane na sestavo in zdravje črevesne mikrobiote

Med vsemi dejavniki ima prehrana najbolj znan in raziskan vpliv na črevesno mikrobioto posameznika (Heiss in Olofsson, 2019). Ustrezen vnos hranil je eden izmed najbolj učinkovitih načinov zmanjševanja težav, ki lahko spremljajo številna bolezenska stanja. Številne študije nakazujejo vpliv prehrane in hranil na uravnavanje, sestavo in funkcijo črevesne mikrobiote (Lazar, Ditu, Pircalabioru, Picu, Petcu idr., 2019). Ugodne vplive hranil so dokazali za številne vitamine, aminokislino, minerale in maščobne kisline. Raziskave so pokazale, da številne aminokislino uravnavajo proliferacijo in aktivacijo limfocitov in makrofagov, vplivajo na znotrajcelično redoks stanje ter posredno ali neposredno uravnavajo izražanje genov za nastanek protiteles in citokinov (Rowland idr., 2018). Ustrezen vnos beljakovin je pomemben pri uravnavanju telesne teže in nekaterih

drugih vidikov metabolnega zdravja, vendar pa lahko imajo visoki vnosi beljakovin tudi negativne učinke (Clark in Mach, 2016). Visoki vnosi beljakovin povečajo fermentacijo aminokislin v debelem črevesju, kar privede do nastajanja toksičnih bakterijskih metabolitov, ki so povezani z nastankom nekaterih bolezni (Rowland, Gibson, Heinken, Scott, Swann idr., 2018).

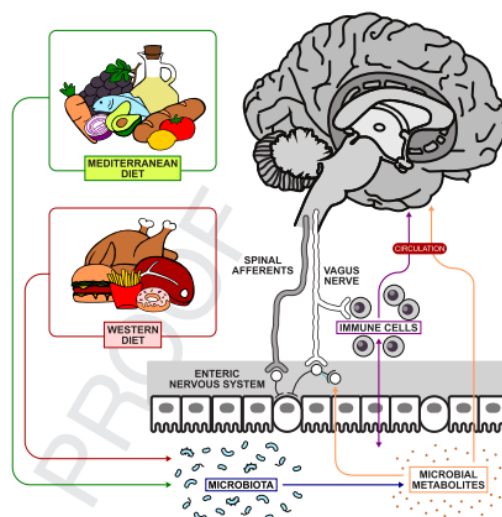
Raziskave kažejo na pomembno razliko pri sestavi in zdravju črevesne mikrobiote glede na vnos živalskih ali rastlinskih beljakovin. Visoko-maščobne diete, še posebej tiste, ki vsebujejo veliko nasičenih maščobnih kislin, imajo negativen vpliv na našo mikrobioto, saj zmanjšujejo številčnost in vrstno pestrost črevesne mikrobiote, ob enem pa povišujejo raven škodljivih bakterij, kot so *Clostridiales*, *Bacteroidales*, in *Enterobacteriales* (Lazar, Ditu, Pircalabioru, Picu, Petcu idr., 2019). Prehrana bogata z omega-3 in omega-6 maščobnimi kislinami ni imela negativnih posledic na mikrobioto (Bortolin, Vargas, Gasparotto, Chaves idr., 2018). Vlknine so sestavljene iz kompleksnih ogljikovih hidratov, ki so za človeka neprebavljivi. Kot vir energije jih lahko uporabijo črevesne bakterije, pri čemer nastajajo KVMK (Rowland, Gibson, Heinken, Scott; Swann, Thiele in Tuohy, 2018). Kot že omenjeno, igrajo te maščobne kisline pomembno vlogo pri zdravju našega črevesja: varujejo celice v steni našega črevesja, znižujejo in preprečujejo vnetje ter uravnavajo hormonsko ravnovesje, ki je odgovorno za naš apetit in metabolizem glukoze (Westfall, Lomis, Kahouli, Singh in Prakash, 2017). Prehrana, ki vsebuje kompleksne neprebavljive ogljikove hidrate, ki se nahajajo v nepredelanih žitaricah (polnozrnate žitarice, oves, pira, ajda, proso) in zelenjavi, vpliva na sestavo črevesne mikrobiote tako, da poviša število za gostitelja učinkovitih bakterij, kot so bifidobakterije in laktobacili (Lazar, Ditu, Pircalabioru, Picu, Petcu idr., 2019), ter zmanjša patogene mikoorganizme. Fermentacija ogljikovih hidratov je tako vsestransko koristen in nujen proces za naše celostno zdravje, ne le za zdravje našega črevesja (Mohajeri, Brummer, Rastall, Weersma idr., 2018).

Mnogo študij je pokazalo vpliv prehranskih navad na sestavo črevesne mikrobiote, vendar se učinki precej razlikujejo glede na tip prehranskih navad in ali so ti prehranski vzorci dolgo- ali kratko-ročni (Rampelli, Candela, Turrone, Biagi idr., 2016). Na razmerje med enterotipi lahko vplivamo le z dolgoročnimi načini prehranjevanja (Martinez, Leone in Chang, 2017). Še vseeno pa obstaja mnogo dokazov, da različne prehranske navade in vzorci (dieta bogata z zelenjavo, ki vsebuje veliko vlaknin, ali pa dieta, ki vsebuje veliko živalskih produktov, predvsem mesa) kot tudi kratkoročne spremembe v prehranjevanju, lahko vodijo do pomembnih sprememb v sestavi in funkciji črevesne mikrobiote (Karl, Hatch, Arcidiacono idr., 2018). Niso pa vse populacije bakterij na enak način dovzetne za spremembe v prehrani. Nekatere skupine bakterij ostanejo popolnoma nespremenjene tudi ob večjih spremembah prehranskih navad, vendar le pod pogojem, da imajo te bakterije

veliko hranil in sposobnost prilagajanja ne glede na prehranjevalne navade gostitelja (Conlon in Bird, 2015). Potrebno je tudi upoštevati starost gostitelja in sestavo začetne mikrobiote (Rampelli idr., 2016).

Zmanjšanje mikrobne pestrosti je eden neželenih učinkov globalizacije in hranjenja z generično, zahodnjaško hrano (Sandhu, Sherwin, Schellekens, Stanton, Dinan in Cryan, 2017). Povezali so zahodnjaško dieto, torej uživanje visoko procesirane hrane (predelano meso, sladkorji in toplotno obdelana olja), z znižano raznolikostjo mikrobiote in povišanim tveganjem za nastanek črevesne disbioze (Martinez, Leone in Chang, 2017). To bi lahko privedlo do povišanega tveganja za razvoj kroničnih in metabolnih bolezni (Dinan, Stanton, Long–Smith, Cryan idr., 2018). Zahodnjaška dieta naj bi povečala število, za gostitelja škodljivih bakterij, kot so: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* in *Eubacterium* (Lazar, Ditu, Pircalabioru, Picu, Petcu idr., 2019). Raziskave so pokazale, da je črevesna mikrobiota manj raznovrstna pri ljudeh, ki živijo v industrializiranem svetu, kjer je prehrana vezana na bele sladkorje in maščobe, kot pri tistih, ki živijo v oddaljenih predelih in vaseh, kjer so vir prehrane predvsem zelenjavno–sadna živila (Flandroy, Poutahidis, Berg, Clarke, Dao in sod., 2018). To bi lahko bil eden od vzrokov za porast črevesnih in duševnih bolezni v industrijsko razvitih državah (Sandhu, Sherwin, Schellekens, Stanton, Dinan in Cryan, 2017).

Nutrition xxx (xxxx) xxx



Slika 5. Povezava med črevesno mikrobioto in možgani ter vpliv prehrane na to povezavo. Slika prikazuje kako mediteranska dieta spodbuja nastanek mikrobnih metabolitov, ki so koristni za psihofizično zdravje (Dinan idr., 2018).

Uživanje sezonske hrane je koristno za naše zdravje, saj se preko menjanja letnih časov, spreminja tudi naša črevesna mikrobiota (Dinan, Stanton, Long–Smith, Cryan idr., 2018). Ta pa vpliva na sezonsko fiziološko stanje gostitelja in se mu pomaga prilagoditi na različne zunanje stresorje preko celotnega leta. Dokaz za to so letna nihanja v delovanju imunskega sistema, saj pride do več vnetnih procesov preko zime (Conlon in Bird, 2015).

Mediterranska dieta (zelenjava, oljčno olje, ribe, oreščki, nizki vnosi rdečega mesa, mlečnih izdelkov in predelanega sladkorja) naj bi pozitivno vplivala na sestavo in zdravje gostiteljeve črevesne mikrobiote. Pri ljudeh, ki so se prehranjevali z mediteransko dieto, so odkrili večje število predstavnikov *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, in *Prevotella* in nižji nivo škodljive bakterije *Clostridium* (Lazar, Ditu, Pircalabioru, Picu, Petcu idr., 2019). Še več: odkrita je bila povezava med mediteransko dieto in nižjo stopnjo depresije in tesnobe (Dinan, Stanton, Long-Smith, Cryan idr., 2018).

V zgodovini evolucije ljudi in živali je bila lakota stalen dejavnik okolja. Iskanje hrane je bila iz energetskega vidika draga naložba. Dostopnost hrane je bila pogosto omejena, kar je ne samo ljudi, ampak tudi druge organizme, pripeljalo do razvoja založnih tkiv. Organizem je bil prilagojen na vnos hrane enkrat dnevno (Prentice, 2005). Sestava hrane je bila drugačna oziroma nepredelana, kar je pripomoglo k daljšemu prebavljanju in večjemu izkupičku energije. Z današnjim načinom prehranjevanja, ki vsebuje več obrokov dnevno, sestavljenih iz lahko prebavljivih, nehranljivih živil z nizko vsebnostjo vlaknin, zelo obremenimo naš organizem in hitreje povzročimo črevesno disbiozo. Prenajedanje vodi do prepogoste aktivacije prebavnega sistema. Organizem nima časa, da se spočije in obnovi (Longo in Mattson, 2004). Študije so pokazale, da postenje pozitivno vpliva na zdravje človeka (Karl, Hatch, Arcidiacono idr., 2018). Postenje vpliva na spremembe v celičnih procesih, zmanjšuje vnetje, preprečuje nastanek nekaterih bolezni in upočasni celično staranje (Lachnit, Bosch in Deines, 2019).

5.2.1 Probiotiki

Probiotiki so specifični živi mikroorganizmi, ki so dodani prehrani in povzročajo okrepitev črevesne mikrobiote in sistemskega imunskega odgovora (Mishra, Wang, Nagpal, Miller, Singh, Taraphder, in Yadav, 2019). Pomagajo pri izboljšanju biodiverzitete, ohranjanju ravnovesja in sestave črevesne mikrobiote (Martinez, Leone in Chang, 2017). Imajo protivnetne, hipoglikemične, inzulinotropične, antioksidativne učinke na gostitelja in prav tako uravnavajo občutek sitosti (Lazar, Ditu, Pircalabioru, Picu, Petcu idr., 2019). Uživanje probiotikov v zadostni količini koristno vpliva na zdravje gostitelja. V prehranskih dopolnilnih se najpogosteje uporabljajo bakterije iz rodu *Lactobacillus*, *Streptococcus* in *Bifidobacterium* (Mohajeri, Brummer, Rastall, Weersma idr., 2018), saj imajo dokazano pozitivne učinke na sestavo in zdravje gostiteljeve črevesne mikrobiote (Lazar, Ditu, Pircalabioru, Picu, Petcu idr., 2019).

V prebavilih probiotične bakterije tekmujejo za hranila in življenjski prostor s patogenimi mikroorganizmi ter z izločanjem različnih metabolitov neposredno uničujejo patogene in

spodbujajo delovanje imunskega sistema (de Oliveira, Leite, Higuchi, Gonzaga in Mariano, 2017). Učinki so lahko posledica direktnega delovanja probiotičnih sevov ali posrednega delovanja preko interakcij z mikrobioto. Probiotični napitki vsebujejo specifične seve dodanih bakterij, najpogosteje kulture *Lactobacillus* in bifidobakterije (Mishra, Wang, Nagpal, Miller, Singh, Taraphder, in Yadav, 2019). Fermentirana hrana je funkcionalna hrana, saj vsebuje koristne mikrobe in ima bogato mikrobno biodiverzitetu ter je povezana z boljšim fizičnim kot tudi mentalnim zdravjem. (Dinan, Stanton, Long-Smith, Cryan idr., 2018). Za fermentirano hrano je značilno, da vsebuje različne tipe bakterij, ki spodbujajo razvoj koristnih bakterij. Dobra in učinkovita fermentirana hrana je kislina repa, kislina zelje, kefir, jogurt, tempeh, kruh z drožmi, miso juha ... (Selhub, Logan in Bsted, 2014).

Probiotiki se največkrat uporabljajo za preprečevanje in zdravljenje akutnih drisk, ki se lahko razvijejo kot posledica uživanja antibiotičnih zdravil (Abboud in Papandreou, 2019). Novejše raziskave kažejo na njihov potencial pri zdravljenju alergij in kroničnih vnetnih bolezni GI trakta. Skrajšajo trajanje bolezni in ublažijo njen potek, do določene mere pa celo zmanjšajo tveganje za okužbo in s tem za pojav driske (Conlon in Bird, 2015). Pomembno je, da pri preprečevanju in zdravljenju določenih bolezni posežemo po probiotičnih sevih, ki imajo dokazano specifično delovanje (Bienenstock, Kunze in Forsythe, 2015). Izkazalo se je, da uživanje probiotikov zmanjša izločanje stresnih hormonov (kortikosteron, adrenokortikotropni hormon, adrenalin, noradrenalin) (Carabotti, Scirocco, Maselli in Severi, 2015) in poveča izražanje rastnega faktorja, ki je ključen za zdravje nevronov ter spomin, in je močno zmanjšan pri bolnikih z depresijo. Probiotiki vplivajo tudi na biosintezo in metabolizem hormona serotonina, ki igra glavno vlogo pri občutenju občutka sreče (Wallace in Milev, 2017). Koristni učinki probiotikov vplivajo na celotno os mikrobiota–črevesje–možgani; raziskovalci so jih poimenovali psihobiotiki, da so poudarili njihovo zmožnost za izboljšanje vedenja in uma (Dinan, Stanton in Cryan, 2013, po Liang, Wu, Hu, Wang in Jin, 2018).

5.2.2 Prebiotiki

Prebiotiki so snovi, ki vsebujejo sestavine, ki so vir hranil naši črevesni mikrobioti. Gre za vlakninsko bogata živila, ki jih sestavljajo neprebavljivi ogljikovi hidrati, zlasti FOS in GOS (Mishra, Wang, Nagpal, Miller, Singh, Taraphder, in Yadav, 2019). Prebiotiki v črevesju pomenijo vir hranil koristnim bakterijam, pospešujejo rast, zvišajo stopnjo razmnoževanja in aktivnost črevesnih mikroorganizmov (Mishra, Wang, Nagpal, Miller, Singh, Taraphder, in Yadav, 2019).

Z uživanjem prebiotikov oziroma prebiotične hrane pomagamo bakterijam pri obrambi pred patogenimi mikroorganizmi v našem GI traktu. Prebiotiki tako sodelujejo pri razvoju zdravega imunskega signaliziranja in povečujejo izgradnjo proti-vnetnih citokinov (Mishra, Wang, Nagpal, Miller, Singh, Taraphder, in Yadav, 2019). Raziskave kažejo, da se pri prebiotično bogati prehrani poveča število bakterij rodu *Bifidobacterium* in poveča nastajanje uporabnih in nujno potrebnih metabolitov, kot so kratkoverižne maščobne kisline (Dinan, Stanton, Long–Smith, Cryan idr., 2018). Te bakterije običajno že prebivajo v črevesju kot del avtohtone mikrobiote. Raziskave so prav tako pokazale pozitivno povezavo med prebiotiki in zmanjšanjem metaboličnih motenj (Martinez, Leone in Chang, 2017). Prebiotične sestavine v višjih koncentracijah najdemo predvsem v zelenjavi kot je česen, čebula, šparglji, zelena, koren cikorije, jeruzalemske artičoke (Dinan, Stanton, Long-Smith, Cryan idr., 2018).

Različne bakterijske vrste selektivno izkoriščajo različne prebiotike kot vir hrane (Flandroy, Poutahidis, Berg, Clarke idr., 2018). Poznavanje specifičnih bakterijskih vrst, ki so manj številčne pri posameznih boleznih, in njihove vloge pri razvoju bolezni, bi tako lahko omogočilo ciljno uporabo prebiotikov. Tako probiotiki kot prebiotiki imajo pomembno vlogo pri vzpostavitvi in ohranjanju uravnotežene črevesne mikrobiote (Abboud in Papandreou, 2019). V primeru, da so probiotiki in prebiotiki združeni v enem izdelku, jih imenujemo simbiotiki (Flandroy, Poutahidis, Berg, Clarke idr., 2018).

5.1.4 Uporaba mikrobiote v klinični intervenci

Ponovno vzpostavljanje uravnotežene mikrobiote s pomočjo probiotikov in prebiotikov je dolgotrajen proces. Hitrejši in bolj drastičen ukrep predstavlja presaditev črevesne mikrobiote, znana tudi kot fekalna transplantacija (FT) (Dailey, Turse, Daglilar in Tahan, 2019). FT je prenos fekalne mikrobiote iz zdravega darovalca v gastrointestinalni trakt pacienta, pri katerem je zaradi črevesne disbioze prisotno določeno bolezensko stanje (Wang idr., 2019). Zdrav darovalec ne sme biti med antibiotičnem zdravljenjem, ne sme imeti zgodovino kroničnih bolezni, še posebej tistih povezani s črevesjem (Flandroy idr., 2018). Danes se metoda transplantacije fekalne mikrobiote najpogosteje in zelo uspešno uporablja pri diarejah zaradi okužbe s *Clostridium difficile*, ki se pojavi po uporabi antibiotikov, ali pri diarejah, ki so posledica jemanja antibiotikov (Kachrimanidou in sod., 2016). Stopnja ozdravljivosti je visoka. Fekalna transplantacija predstavlja obetavno terapijo za zdravljenje številnih bolezni, vendar pa bo potrebno mehanizem, s katerim ta terapija normalizira črevesno mikrobno ravnovesje, še natančneje raziskati (Wang idr., 2019).

6 ZAKLJUČEK

Skozi zaključno nalogo smo podrobno predstavili sestavo črevesne mikrobiote pri človeku ter komunikacijo med centralnim, enteričnim in avtonomnim živčevjem. Namen zaključne naloge je bil raziskati vpliv življenjskega okolja na mikrobioto človeka in posledično na njegovo zdravje. Osredotočili smo se na različne dejavnike, kot so prehranski vzorci, uporaba antibiotikov in okoljski dejavniki, ki pomembno vplivajo na sestavo in ravnovesje črevesne mikrobiote. Pridobljeno znanje lahko uporabimo za ohranjanje ali izboljšanje psihofizičnega zdravja. Informacije so lahko v pomoč pri načrtovanju in izpopolnjevanju preventivnih in kurativnih ukrepov za doseg vsesplošnega zdravja ter imajo aplikativno vrednost za razvoj strategij zdravljenja različnih obolenj povezanih z neuravnoteženo mikrobioto.

Raziskave so pokazale, da črevesna mikrobiota, ki ima pestro biodiverzitetu, pozitivno korelira z zdravjem. Uravnotežena mikrobiota je, predvsem v smislu čim večje raznolikosti, povezana z boljšim zdravjem gostitelja. Različni dejavniki, najpogosteje neustrezna prehrana, določena zdravila (predvsem antibiotiki), stres, črevesne okužbe in druge bolezni, kot tudi okoljski dejavniki, kot so način pridelave zelenjave, izpostavljenost kemikalijam in toksinom, življenje v mestu ali na podeželju in vse večja onesnaženost okolja, lahko privedejo do porušenega ravnovesja med mikroorganizmi in okvar telesnih funkcij. Črevesna disbioza škodljivo vpliva na črevesno fiziologijo. To vodi v neprimerno signalizacijo med možgani in črevesjem ter kasneje do okvar delovanja centralnega živčnega sistema in celo razvoja različnih kroničnih patologij, kot so alergije, avtoimune bolezni, gastrointestinalne motnje, debelost, diabetes, ostale metabolične in srčno-žilne motnje, rak ter motnje CŽS (okvarjen spomin, zmožnost učenja, tesnoba, stres, depresija in avtizem). Povezava je bila odkrita tudi med mikrobioto in nevrodegenerativnimi boleznimi, kot sta Alzheimerjeva bolezen in Parkinsonova bolezen. Stabilna in uravnotežena črevesna mikrobiota je ključna za normalno črevesno fiziologijo. Prispeva k ustreznemu signaliziranju vzdolž poti med črevesjem in možgani ter s tem prispeva k zdravemu stanju človeka. Poznavanje vzročno–posledičnih razmerij, ki vodijo v spremenjeno sestavo mikroorganizmov v črevesju, lahko spremeni način zdravljenja in preprečevanje še številnih drugih bolezni, za katere je značilna disbioza. Obstajajo štiri glavne učinkovite metode za ponovno vzpostavitev in ohranjanje uravnotežene sestave črevesne mikrobiote: probiotiki, prebiotiki, zdrava dieta in transplantacija fekalne mikrobiote.

Vpliva mikrobiote na psihofizično zdravje gostitelja ne moramo zanikati, je pa potrebnih še ogromno raziskav, da bomo bolje razumeli vzročno–posledične povezave in lahko aplicirali terapevtske pristope. Kompleksnosti in obsežnosti vseh dejavnikov, ki vplivajo na sestavo mikrobiote, se je potrebno zavedati in upoštevati pri zaključkih raziskav. Prav tako se moramo zavedati, da korelacija ne pomeni vedno tudi vzročnosti. V morju

raziskav, ki so trenutno na trgu, moramo vseeno pazljivo izbirati in kritično vrednotiti njihove zaključke, saj lahko hitro pride do napačne interpretacije.

Naše vsakodnevne odločitve in življenjski slog vplivajo na naše celostno zdravje. Kot posamezniki imamo močan vpliv na sestavo in ravnovesje naše črevesne mikrobiote. Skozi zaključno nalogo smo spoznali, da je uravnotežena mikrobiota ključna za psihofizično zdravje. Prav tako so povzetki raziskav prikazali, kateri dejavniki negativno vplivajo na sestavo črevesne mikrobiote. Kot posamezniki imamo lahko vpliv na nekatere okoljske dejavnike. Izbiramo lahko zelenjavo in druge produkte, ki so pridelani na bolj organski in naraven način, in imajo dodanih čim manj pesticidov in antibiotikov. Preko uporabe naravne kozmetike in produktov za dom se lahko izognemo škodljivim dodatkom v produktih, ki imajo negativen vpliv na sestavo in zdravje črevesne mikrobiote. Večja onesanežnost zraka, visoka izpostavljenost stresu zaradi sodobnega načina življenja in toksini, ki se nahajajo v mestih ter industrijskih področjih, zmanjšajo biodiverzitetu črevesne mikrobiote. S tem znanjem lahko že kot posamezniki preventivno ukrepamo in tako povečamo izpostavljenost mikroorganizmom v naravi preko pogostejšega stika z naravo v obliki sprehodov ali drugih aktivnosti. Kot družba pa bi lahko s tem znanjem uvedeli trajnostne spremembe, ki bi pripomogle k povišanju mikrobne biodiverzitet v urbanem okolju s povečanjem rastlinja. Prakso bi lahko implementirali tako v notranjih prostorih (delovna mesta, šole) kot zunanji okolici (naselja, mestna jedra, itd.). Uporabnost znanja bi lahko vključili v načrtovanje gradnje stanovanjskih infrastruktur, ki bi vključevali vrtove in zelenje. Morda se proti toksinom iz okolja in načinu pridelave hrane težje izmaknemo in borimo v vsakodnevem življenju, lahko pa imamo nadzor nad našimi prehranjevalnimi navadami. Zavestno se lahko izognemo predelani hrani z visoko vsebnostjo maščob, lahko ne posežemo po sladica, ki vsebujejo rafiniran sladkor in lahko v naš jedilnik vključimo več vlaknin. Na podlagi pridobljenega znanja in spoznanj zaključne naloge o okoljskih in prehranskih dejavnikih, ki vplivajo na sestavo in funkcijo črevesne mikrobiote, lahko posameznik uvede pozitivne spremembe načina življenja za boljše zdravje, je zgled in pomoč ostalim okrog sebe in prispeva k blagostanju celotne družbe in planeta.

7 LITERATURA IN VIRI

Abboud, M., Papandreou, D. (2019). Gut Microbiome, Probiotics and Bone: An Updated Mini Review. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7 (3), 478–481.

Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D.R. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473, 174–180.

Arroyo-Lopez, C. (2019). Helminth therapy for autism under gut-brain axis- hypothesis. *Medical Hypotheses*, 125, 110–118.

Backhed, F., Roswall, J. in Peng, Y. (2015). Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*, 17, 690–703.

Bailey, M.T. (2011). Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav.Immun*, 25, 397–407.

Basic, M., in Bleich, A. (2019). Gnotobiotics: Past, present and future. *Laboratory Animals*, 53 (3), 232–243.

Bauer, K.C., Rees, T., in Finlay, B.B. (2019). The Gut Microbiota-Brain Axis Expands Neurologic Function: A Nervous Rapport. *BioEssays*, doi: 10.1002/bies.201800268.

Berg, G. (2017). Plant microbial diversity is suggested as the key to future biocontrol and health trends. *Microbiology Ecology*, 93 (5).

Bienenstock, J., Kunze, W. in Forsythe, P. (2015). Microbiota and the gut-brain axis. *Nutrition reviews* 73 (51), 28–31.

Bonaz, B., Bazin, T. in Pellssier, S. (2018). The vagus nerve at the interface of microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Nurscience*, 12 (49), 1–9.

Borre, Y.E., O'Keefe, G.W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T.G. in Cryan, J.F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends of Molecular Medicine*, 20 (9), 509–518.

Bortolin, R.C., Vargas, A.R., Gasparotto, J., Chaves, P.R., Schnorr, C.E., Martinello, K.B., Silveira, A.K., Rabelo, T.K., Gelain, D.P. in Moreira, J.C.F. (2018). A new animal

diet based on human Western diet is a robust diet-induced obesity model: comparison to high-fat and cafeteria diets in term of metabolic and gut microbiota disruption. *International Journal of Obesity*, 42 (3), 525–534.

Brown, E.M., Kenny, D.J. in Xavier, R.J. (2019). Gut Microbiota Regulation of T cells During Inflammation and Autoimmunity. *Annual review, Immunology*, 26 (37), 599–624.

Colon, M. A. in Bird, A. R. (2015). The impact of diet and lifestyle in gut microbiota and human health. *Nutrients*, 7, 17–44.

Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A. in Severi, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, 28 (2), 203–209.

Clark, A. In Mach, N. (2016). Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 13 (43).

Cryan, F. J. in Dinan, G. T. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews, neuroscience*, 13 (10), 701–712.

Dailey, F.E., Turse, E.P., Dagle, E. in Tahan, V. (2019). The dirty aspects of fecal microbiota transplantation: a review of its adverse effects and complications. *Current Opinion in Pharmacology*, 49, 29–33.

De la Cuesta-Zuluaga, J., Kelley, S.T., Chen, Y., Escobar, J.S., Mueller, J.S., Ley, R.E., McDonald, D., Huang, S., Swafford, A.D. Knight, R. in Thackray, V.G. (2019). Age and Sex- Dependent Patterns of Gut Microbial Diversity in Human Adults. *American Society for Microbiology*, 4 (4), 261–273.

Den Besten, G., van Eunen, K. in Groen, A.K. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of lipid research*, 54 (9), 2325–2340.

Dinan, T.G. in Cryan, J.F. (2012). Regulation of the stress response by the gut microbiota: Implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*, 37, 1369–1378.

Dinan, T.G. in Cryan, J.F. (2016). Mood by microbe: towards clinical translation. *Genome Medicine*, 8 (36), 1–3.

Dinan, T.G. in Cryan, J.F. (2017). Microbes, immunity, and behavior: Psychoneuroimmunology meets the microbiome. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 42, 178–192.

Dinan T.G. in Cryan J.F., (2017). Brain-Gut-Microbiota Axis in psychiatry: novel paradigm or false dawn? *Psychosomatic Medicine*, 79 (8), 920–926.

Dinan, T.G., Stanton, C., Long-Smith, C., Kennedy, P., Cryan, J.F., Cowan, C., Cenit, M.C., van der Kamp, J.W. in Sanz, Y. (2018). Feeding melancholic microbes: MyNewGut recommendations on diet and mood. *Clinical Nutrition*, 20, 55–119.

Ding, J., Zhu, D., Li, H., Ding, K., Chen, Q.-L., Lassen, S. B., ... Zhu, Y.-G. (2019). The gut microbiota of soil organisms show species-specific responses to liming. *Science of The Total Environment*, 659 (71), 715–723.

Ding, J., Zhu, D., Li, H., Ding, K., Chen, Q.L., Bo Lassen, S., Ke, X., O'Connor, P. in Zhu, Y.G. (2019). The gut microbiota of soil organism show species-specific responses to liming. *Science of the total Environment*, 659, 715–723.

Farzi, A., Frohlich, E.E. in Holzer, P. (2018). Gut microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics*, 15, 5–22.

Fava, F., in Danese, S. (2011). Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend of foe?. *World journal of gastroenterology*, 17 (5), 557–566.

Flandroy, L., Poutahidis, T., Berg, G. Clarke, G., Dao, M.C., Decaestecker, E., Furman, E., Haahtela, T., Massart, S., Plovier, H., Sanz, Y. in Rook, G. (2018). The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystem. *Science of the Total Environment*, 627, 1018–1038.

Fröhlich, E.E., Farzi, A., Mayerhofer, R., Reichmann, F., Jačan, A., Wagner, B., Zinser, E., Bordag, N., Magnes, C., Fröhlich, E., Kashofer, K., Gorkiewicz, G. in Holzer, P. (2016). Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain, Behavior, and Immunity*, 56, 140–155.

Forsythe, P., Sudo, N., Dinan, T., Taylor, V. H. in Bienenstock, J. (2010). Mood and gut feelings. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24, 9–16.

Fox, M., Knorr, D. A. in Haptonstall, K. M. (2019). Alzheimer's disease and symbiotic microbiota: an evolutionary medicine perspective. *Annals of the New York Academy of Sciences*. doi:10.1111/nyas.14129

Fülling, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2019). Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus. ... *Neuron*, 101 (6), 998–1002.

Gershon, M.D. in Tack, J. (2007). The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*, 132, 397–414.

Gomez de Agüero, M., Ganai-Vonarburg, S.C. in Fuhrer, T. (2016). The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*, 351 (6279), 1296–1302.

Heiss, C. N., in Olofsson, L. E. (2019). The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. *Journal of Neuroendocrinology*, 31 (5), doi: 10.1111/jne.12684.

Hooper, L. V., Littman, D. R. in Macpherson, A. J. (2012). Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 336, 1268–1273.

Huo, R., Zeng, B., Zeng, L., Cheng, K., Li, B., Luo, Y., Wang, H., Zhou, C., Fang, L., Li, W., Niu, R., Wei, H. In Xie, P. (2017). Microbiota Modulate Anxiety-Like Behavior and Endocrine Abnormalities in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7 (489).

Jeffery, I.B., Claesson, M.J., O'Toole, P.W. in Shanahan, F. (2012). Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? *Nature Review Microbiology*, 10, (9), 591–592.

Karl, J.P., Hatch, A.M., Arcidiacono, S.M., Pearce, S.C., Pantoja-Feliciano, I. In Soares, J.W. (2018). Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 9. doi: [10.3389/fmicb.2018.02013](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02013).

Kashtanova, D. A., Popenko, A. S., Tkacheva, O. N., Tyakht, A. B., Alexeev, D. G. in Boytsov, S. A. (2016). Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood and further life. *Nutrition*, 32 (6), 620–627.

Kasubuchi, M., Hasegawa, S. in Hiramatsu, T. (2015). Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrien*, 7, 2839–2849.

Kunugi, H., Hori, Hiroaki, Adachi, N. in Numakawa, T. (2010). Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and Brain-derived neurotrophic factor in depression. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 64, 447–459.

Lachnit, T., Bosch, T.C.G., in Deines, P. (2019). Exposure of the Host-Associated Microbiome to Nutrient-Rich Conditions May Lead to Dysbiosis and Disease Development—an Evolutionary Perspective. *American Society for Microbiology* 10 (3).

Lal, C.V., Travers, C., Aghai, Z.H., Eipers, P., Jiling, T. in Halloran, B. (2016). The airway microbiome at birth. *Scientific Reports*, 6 (31023), doi: 10.1038/srep31023

Lazar, V., Ditu, L. M., Pircalabioru, G. G., Gheorghe, I., Curutiu, C., Holban, A. M., ... Chifiriuc, M. C. (2018). Aspects of Gut Microbiota and Immune System Interactions in Infectious Diseases, Immunopathology, and Cancer. *Frontiers in immunology*, 9, 1830. doi:10.3389/fimmu.2018.01830

Lazar, V., Ditu, L.M., Pircalabioru, G.G., Picu, A., Petcu, L., Cucu, N. in Chifiriuc, M.C. (2019). Gut Microbiota, Host Organism, and Diet Dialogue in Diabetes and Obesity. *Frontiers in Nutrition*, 13 (3), 6–21.

Leo, G. (2014). The gut microbiome and the brain. *Journal of medical food*, 17 (12), 1261–1272.

Lyte, M. (2014). Microbial endocrinology and the microbiota-gut-brain axis. *Medical Biology*, 817, 3–24.

Liang, S., Wu, X. in Jin, F. (2018). Gut-brain psychology: Rethinking psychology from the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 12 (33), 1–24.

Longo, V.D. in Mattson, M.P. (2014). Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*, 19, 181–192.

Martin, C.R. in Mayer, E.A. (2018). Gut-Brain Axis and Behavior. *Nestle Nutrition Institution Workshop*, 88, 45–53.

Martinez, K.B., Leone, V. in Chang, E.B. (2017). Western diets, gut dysbiosis, and metabolic diseases: Are they linked? *Gut Microbes*, 8 (2), 130–142.

Mazmazian, S., K., Hsiao, E., Y., Jano, J., M. in Yu, K. (2015). Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis. *Cell*, 161, 264–276.

Mayer, A.E. (2013). Gut feelings: the emerging biology of gut - brain communication. *Nature reviews, neuroscience*, 12, 453–466.

Mayer, E.A., Knight, R., Mazmanian, S.K., Cryan, J.F. in Tillisch K. (2014). Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience. *The Journal of Neuroscience* 34(46), 15490–15496.

Medina-Rodriguez, E. M., Lowell, J. A., Worthen, R. J., Syed, S. A. in Beurel, E. (2018). Involvement of innate and adaptive immune system alterations in the pathophysiology and treatment of depression. *Frontiers in neuroscience*, 12 (547), 1–14.

Mishra, S., Wang, S., Nagpal, R., Miller, B., Singh, R., Taraphder, S. in Yadav, H. (2019). Probiotics and Prebiotics for the Amelioration of Type 1 Diabetes: Present and Future Perspectives. *Microorganisms*, 7(3): 67.

Mohajeri, M.H., Brummer, R.J.M., Rastall, R.A., Weersma, R.K., Harmsen, H.J.M., Faas, M. in Eggersdorfer, M. (2018). The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *European Journal of Nutrition*, 57 (10), 1–14.

Morrison, D.J. in Preston, T. (2016). Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human. *Gut Microbs*, 7 (3), 189–200.

Nogacka, A.M., Salazar, N., Arboleya, S., Suárez, M., Fernández, N., Solís, G., de Los Reyes-Gavilán, C.G. in Gueimonde, M. (2018). Early microbiota, antibiotics and health. *Cellular and Molecular Life Science*, 75 (1), 83–91.

Okumura, R., in Takeda, K. (2016). Maintenance of gut homeostasis by the mucosal immune system. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*, 92 (9), 423–435.

Penders, J., Gerhold, K., Thijs, C., Zimmermann, K., Wahn, U., Lau, S. in Hamelmann, E. (2014). New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases: mediation of sibling and birth mode effects by the gut microbiota. *Gut Microbs*, 5 (2), 239–244.

Perez-Jaramillo, J.E., Mendes, R. in Raaijmakers, J.M. (2016). Impact of plant domestication on rhizosphere microbiome assembly and functions. *Plant Molecular Biology* 90 (6), 635–644.

Prentice, A.M. (2005). Starvation in humans: evolutionary background and contemporary implications. *Mech Ageing Dev*, 126, 976–981.

Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I. in Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur j. Nutritions*, 57, 1–24.

Rampelli, S., Candela, M., Turrone, S., Biagi, E., Pfuenger, M., Wolters, M., Ahrens, W. in Brigidi. (2016). Microbiota and lifestyle interactions through the lifespan. *Trends in Food Science & Technology*, 57, 265–272.

Raybould, H.E. (2009). Gut chemosensing: interactions between gut endocrine cells and visceral afferents. *Auton Neurosci.*, 153, 41–46.

Sanders, M.E. (2008). Probiotics: Definition, Sources, Selection and Uses. *Clinical Infectious Diseases*, 46, 58–61.

Sandhu, K. V., Sherwin, E., Schellekens, H., Stanton, C., Dinan, T. G. in Cryan, J. F. (2017). Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Translational Research*, 179, 223–244.

Saulnier, D.M., Ringel, Y., Heyman, M.B., Foster, J.A., Bercik, P...Guarner, F. (2013). The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Gut microbes*, 4(1), 17–27.

Selhub, E.M., Logan, A.C. in Bested, A.C. (2014). Fermented food, microbiota, and mental health: ancient practice meets nutritional psychiatry. *Journal of physiological anthropology* 33(1): 2.

Shimizu, H., Koizumi, O. in Fuisawa, T. (2004). Tree digestive movements in Hydra regulated by the diffuse nerve net in the body column. *Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 190, 623–630.

Sittipo, P., Lobionda, S., Lee, Y.K. in Maynard, C.L. (2018). Intestinal microbiota and the immune system in metabolic diseases. *Journal of Microbiology*, 56 (3), 154–162.

Smith, S.M. in Vale, W.W. (2006). The role of the Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci*, 8 (4), 383–395.

Song, H., Park, H., Kim, Y.S., Kim, K.D., Lee, H.K. in Cho, D.H. (2011). Kynurenine-induced apoptosis in human NK cells is mediated by reactive oxygen species. *Int Immunopharmacol*, 11 (8), 932–938.

Sun, L., Zhang, X., Zhang, Y., Zheng, K., Xiang, Q., Chen, N., Chen, Z., Zhang, N., Zhu, J. in He, Q. (2019). Antibiotic-Induced Disruption of Gut Microbiota Alters Local Metabolomes and Immune Responses. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9 (99).

Sylvia, K.E. in Demas, G.E. (2018). A gut reaction: Microbiome-brain-immune interactions modulate social and affective behaviors. *Horm Behavior*, 99, 41–49.

Van Bodegom, M., Homberg, J.R. in Henckens, M. (2017). Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. *Front Cell Neurosci*, 11:87. doi: 10.3389/fncel.2017.00087.

Velmurugan, G., Ramprasath, T., Gilles, M., Swaminathan, K. in Ramasamy, S. (2017). Gut microbiota, endocrine-disrupting chemicals, and the diabetes epidemic. *Trends Endocrinol Metab*, 28 (8), 612–625.

Verbeke, K.A., Boobis, A.R. in Chiodini, A. (2015). Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of probiotics. *Nutr Res Rev*, 28, 42–66.

Vilela de Oliveira, G.L. Leite, A.Z., Higuchi, B.S., Gonzaga, M.I. in Mariano, V.S. (2017). Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology*, 152 (1), 1–12.

Zhu, D., An, X.L., Chen, Q.L., Yang, X., Christie, P., Ke, X., Wu, L. in Zhu, Y.G. (2018). Antibiotics disturb the microbiome and increase the incidence of resistance genes in the gut of a common soil Collembolan. *Environment Science Tehnology*, 52, 3081–3090.

Wang, B., Yao, M., Lv, L., Ling, Z. in Li, L. (2017). The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering*, 3 (1), 71–82.

Wang, S., Harvey, L., Martin, R., Van der Beek, E. M., Knol, J., Cryan, F. J. in Renes I. B. (2018). Targeting the gut microbiota to influence brain development and function in early life. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 95, 191–201.

Wang, J.W., Kuo, C.H., Kuo, F.C., Wang, Y.K., Hsu, W.H., Yu, F.J., Hu, H.M., Hsu, P.I., Wang, J.Y. in Wu, D.C. (2019). Fecal microbiota transplantation: review and update. *J Formos Med Assoc*, 118 (1), 23–31.

Westfall, S., Lomis, N., Kahouli, I., Dia, S.Y., Singh, S.P. in Prakash, S. (2017). Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell. Mol. Life. Sci*, 74, 3769–3787.

Winglee, K., Howard, A.G., Sha, W., Gharaibeh, R.Z., Liu, J. in Jin, D. (2017). Recent urbanization in China is correlated with a westernized microbiome encoding increased virulence and antibiotic resistance genes. *Microbiome*, 5, 121–145.

Xiong, J., Dai, W., Qju, Q., Zhu, J., Yang, W. in Li, C. (2018). Response of host-bacterial colonization in shrimp to development stage, environment and disease. *Molecular Ecology*, 00: 1–14.

Qin, J.Y., Hovmand, M.F., Ekelund, F., Ronn, R., Christensen, S., de Groot, G.A., Mortensen, L.H., Skov, S. in Krogh, P.H. (2017). Wood ash application increases pH but does not harm the soil mesofauna. *Environment Pollution*, 224, 581–589.