

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Dysbióza střevního traktu a vliv na nervový systém

Bakalářská práce

2021

Jakub Růžička

University of Pardubice  
Faculty of Chemical Technology

Intestinal tract dysbiosis and effect on the nervous system

Bachelor thesis

2021

Jakub Růžička

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2020/2021

## **ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE** (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Jakub Růžička**  
Osobní číslo: **C18274**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Dysbióza střevního traktu a vliv na nervový systém**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

### Zásady pro vypracování

Zpracujte literární rešerši na dané téma bakalářské práce. V rešerši se zaměřte na:

1. Popis funkce střevního mikrobiomu a ovlivnění imunitního systému a nervového systému v souvislosti s jeho složením.
2. Popis komunikace mezi střevní mikrobiotou a mozkiem.
3. Dále se zaměřte na dysbiózy střevního traktu vzniklé v souvislosti se složením střevního mikrobiomu.
4. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se Směrnicí UPa č. 7/2019: Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Iveta Brožková, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

LS.

---

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.**  
děkan

---

**prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.**  
vedoucí katedry

Prohlašuji:

Práci s názvem Dysbióza střevního traktu a vliv na nervový systém, jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 16. července 2021

Jakub Růžička

## **Poděkování:**

Chtěl bych především poděkovat vedoucí své práce za trpělivost a cenné rady, které mi pomohly sepsat tuto práci.

## **Anotace:**

V práci je vysvětlena změna chování jedince v závislosti na složení mikroorganismů ve střevech. Práce pojednává o schopnostech střevního mikrobiomu komunikovat s Enterickou nervovou soustavou a následně s Centrální nervovou soustavou. Dále se věnuje několika oblastem, do kterých střevní mikrobiom zasahuje a zaměřuje se zejména na jeho dysbiózu. Následující kapitoly nejprve obecněji probírají samotný mikrobiom a postupně vysvětlují role jednotlivých částí trávicí soustavy, ale také zapojení nervového systému, imunitního systému a metabolismu různých látek. V neposlední řadě je rozebrán vztah životního stylu a pravidelné stravy na složení a fungování mikrobiomu střev společně s působením různých antibiotik, doplňků stravy, jakými jsou probiotika či léky na cholesterol a jejich příznivým i negativním vlivům na střevní mikrobiom.

## **Klíčová slova:**

mikrobiom, trávicí ústrojí, centrální nervová soustava, enterická nervová soustava, neurotransmitery, bloudivý nerv, dysbióza

## **Annotation:**

The work explains the change in the behavior of an individual depending on the composition of microorganisms in the intestines. The work deals with the ability of the intestinal microbiome to communicate with the Enteric Nervous System and the Central Nervous System. It also deals with several areas in which the intestinal microbiome interferes and focuses mainly on its dysbiosis. The following chapters first discuss the microbiome itself more generally and gradually explain the roles of individual parts of the digestive system, but also the involvement of the nervous system, the immune system and the metabolism of various substances. Last but not least, it describes the relationship between lifestyle and regular diet on the composition and functioning of the intestinal microbiome, along with the effects of various drugs such as probiotics, antibiotics or cholesterol drugs and their beneficial and negative effects on the intestinal microbiota.

## **Keywords:**

microbiome, digestive system, central nervous system, enteric nervous system, neurotransmitters, vagus nerve, dysbiosis

## Obsah

Seznam obrázků a tabulek .....	10
Seznam zkratk.....	11
Úvod.....	14
1. Střevní mikrobiom.....	15
1.1. Typy mikroorganismů v GIT .....	16
1.2. Úloha bakterií střev v přenosu genů.....	17
1.3. Role mateřského mléka při tvorbě mikrobiomu.....	17
2. Trávicí soustava.....	19
2.1. Dutina ústní.....	19
2.2. Žaludek .....	19
2.3. Dvanáctník.....	20
2.4. Tenké střevo.....	21
2.5. Tlusté střevo.....	21
2.6. Enterická nervová soustava .....	22
2.7. Role imunitního systému v trávicí trubici .....	22
3. Komunikace mikrobiomu s ENS a CNS .....	24
3.1. Serotonin a vliv stravy na složení mikrobiomu.....	24
3.2. Cytokiny .....	26
3.3. Další způsoby ovlivnění komunikace .....	28



4. Ovlivnění mikrobiomu .....	30
4.1. Vliv cvičení na střevní mikrobiom.....	30
4.2. Vliv probiotik a antibiotik .....	31
4.2.1. Probiotika.....	31
4.2.2. Antibiotika .....	32
4.3. Vliv statinů na mikrobiom při léčbě cholesterolu .....	33
4.4. Vliv viru HIV na střevní mikrobiom.....	34
5. Vliv mikrobiomu na psychiku a nemoci .....	36
5.1. Revmatoidní artritida .....	36
5.2. Stres .....	36
5.3. Alzheimerova choroba.....	37
5.4. Schizofrenie .....	38
5.5. Parkinsonova choroba .....	38
5.6. Autismus .....	40
6. Závěr .....	41
Literární zdroje .....	42
Zdroje obrázků.....	50

## **Seznam obrázků a tabulek**

Obrázek č. 1: Faktory ovlivňující mikrobiom střev

Obrázek č. 2: *Helicobacter pylori* v žaludku

Obrázek č. 3: Schéma fungování protilátek

Obrázek č. 4: Vzorec serotoninu a jeho funkce

Obrázek č. 5: Léčivo Prolacton

Obrázek č. 6: Antibiotikum-Metronidazol

Obrázek č. 7: Lék Cholesten

Obrázek č. 8: Schéma syntézy Serotoninu

Obrázek č. 9: Schéma stavby GABA receptoru

Obrázek č. 10: Projevy Parkinsonovy choroby

Tabulka č. 1: Rozdělení důležitých interleukinů

## Seznam zkratek

(Bb-02)	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
(Bb-03)	<i>Bifidobacterium breve</i>
(Bl-04)	<i>Bifidobacterium lactis</i>
(La-14)	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
(Lc-11)	<i>Lactobacillus casei</i>
(Ll-23)	<i>Lactococcus lactis</i>
(Lp-115)	<i>Lactobacillus plantarum</i>
(Lpc-37)	<i>Lactobacillus paracasei</i>
(Lr-32)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
(St-21)	<i>Streptococcus thermophilus</i>
5-HT	5-hydroxytryptamin
AD	Addison's disease (Addisonova choroba)
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrom (Syndrom získané imunitní nedostatečnosti)
ASD	Autism spectrum disorder (Porucha autistického spektra)
CagA	Cytotoxin-associated gene A (gen A spojený s cytotoxiny)
CNS	Centrální nervová soustava
CRLF2	Cytokine receptor-like factor 2 (Cytokinový receptor podobný faktoru 2)
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (Stanovení imunisorbentu spojené s enzymem)

ENS	Enterická nervová soustava
EGF	Epidermal growth factor receptor (Receptor epidermálního růstového faktoru)
Fc- $\alpha$ -receptory	Fragment crystallizable (Fragmentový krystalizovatelný receptor)
GABA	Kyselina $\gamma$ -aminomáselná
GIT	Gastrointestinální trakt
HIV	Human immunodeficiency virus (Virus lidské imunodeficience)
IFN	Interferon
IgA	Imunoglobulin A
IgA1	Imunoglobulin A1
IgA2	Imunoglobulin A2
IgE	Imunoglobulin E
IL-13	Interleukin 13
IL-15	Interleukin 15
IL-2	Interleukin 2
IL-21	Interleukin 21
IL-4	Interleukin 4
IL-6	Interleukin 6
IL-7	Interleukin 7
IL-7R	Interleukin 7R
IL-9	Interleukin 9
In vitro	mimo živé tělo, ve zkumavce
IS	Imunitní systém

LC	Locus coeruleus
MMK	Migrující motorický komplex
NK	Natural killer („přirození zabijáci“)
PD	Parkinson's disease (Parkinsonova choroba)
pH	Potential of hydrogen (potenciál vodíku)
RA	Revmatoidní artritida
SCFA	Short chain fatty acid (krátké řetězce mastných kyselin)
spp.	species
Th 17	T-lymfocyt (helper) 17 (Pomocný T-lymfocyt 17)
Th2	T-lymfocyt (helper) 2 (Pomocný T-lymfocyt 2)
TSLP	Thymic stromal lymphopietin (Thymový stromální lymfopoetin)

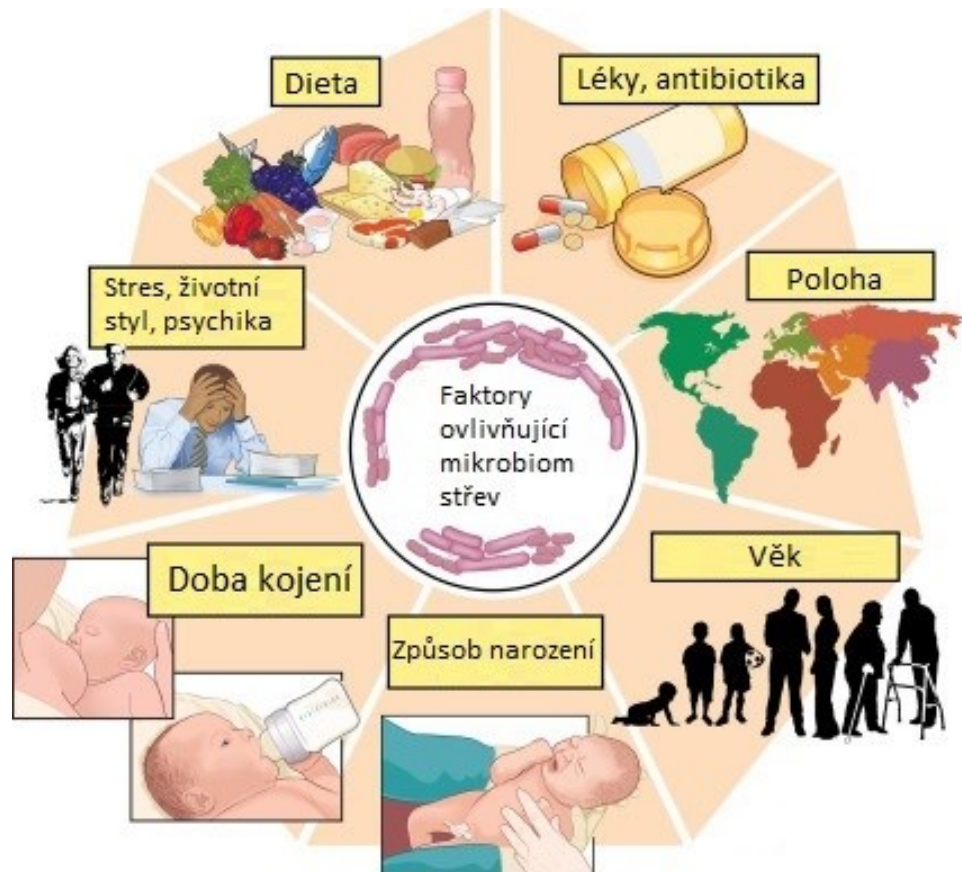
## Úvod

Nedávné objevy v oblasti fyziologie lidských střev přinesly neočekávaná zjištění. Bylo prokázáno, že mikroorganismy střev, především bakterie, mohou úmyslně komunikovat s tělem hostitele a tím ovlivňovat určité tělesné pochody. Těmi mohou být nálady, chutě na určitou potravu, reakce na psychickou i fyzickou zátěž nebo zvládání stresu. I přes různé studie, které se touto problematikou zabývají posledních několik let, je samotný střevní mikrobiom zatím z velké části neprozkoumán. Stejně tak nejsou doposud podrobně známy přesné biologické a chemické procesy, jimiž naše tělo ovlivňují mikroorganismy sídlící v naší trávicí soustavě. Je to způsobeno odlišnými podmínkami při jejich testování *in vitro*. Podmínky *in vitro* nemohou plně napodobit podmínky *in vivo*. Proto některým organismům tyto podmínky nevyhovují nebo jiným naopak vyhovují zcela, tudíž u nich nastane přerůstání.

Díky mnoha studiím z oblasti biochemie bylo zjištěno, jak pravděpodobně komunikují mikroorganismy v našich střevech s tělem a naopak. Dále byla potvrzena fakta, která vypovídají o hlubším zapojení mikroorganismů v našich rutinních tělních procesech. Autoři odborných článků uvádějí spojitost mezi přímým propojením nejen životního stylu jedince a následného dopadu na jeho zdraví, ale také možnost nekonvenčních léčebných postupů u neurodegenerativních chorob. Nedávné studie dokazují, že mikrobiom je schopen ovlivňovat jak zažívací problémy, sílu imunitního systému, rychlost hojení zranění, tak i rozvinutí nebo potlačení depresí, úzkostí či dokonce zpomalit rozvoj chorob jakými jsou Alzheimerova choroba a jí obdobné nemoci.

## 1. Střevní mikrobiom

Až do raných let 21. století se nevědělo, jak velký vliv mají mikroorganismy sídlící v naší trávicí trubici na celé naše tělo. Vzhledem k tomu, že počet mikrobiálních organismů žijících jen v našich střevech je 10krát větší než počet všech buněk samotného lidského těla, napovídá, že velmi pravděpodobně existuje jistý druh propojení mezi tělem a mikroorganismy. 95 % z těchto mikroskopických organismů tvoří bakterie, které jsou díky svému metabolismu schopny zpracovávat námi zkonsumovanou potravu, syntetizovat z ní nové látky a těmi tělu prospívat nebo mu naopak škodit (Bundgaard-Nielsen *et al.*, 2017). V neposlední řadě bylo prokázáno, že jsou schopny syntetizovat molekulu serotoninu, který je důležitým neurotransmiterem a už sám o sobě působí na receptory, povzbuzuje organismus a podílí se na vzniku nálad v CNS. Kromě serotoninu syntetizují bakterie střevního mikrobiomu také velké spektrum cytokinů. Těmi jsou molekuly, které mají za úkol přenášet důležité informace mezi buňkami. Cytokiny samotné tvoří skupinu glykoproteinů a izkomolekulárních proteinů. Jednou z jejich hlavních úloh je přenos informací mezi buňkami imunitního systému. Schopnost organismů, patřících do střevního mikrobiomu, syntetizovat tyto látky, napovídá o hlubším spojení imunity těla a jednotlivých druhů bakterií osidlujících střeva, kterými jsou například rody *Bacteroides*, *Clostridium* a *Bifidobacterium*. Cytokiny mají vliv na růst, dělení nebo diferenciaci buněk. Informace přenášené imunitním buňkám jsou především takové, které informují o tělu přátelských bakterií, na které IS nemá útočit. Tímto způsobem je mikrobiom schopen učít IS a do jisté míry regulovat jeho funkce. Při vzniku dysbiózy způsobené infekcí patogenními agens může dojít k přerušení syntézy určitých cytokinů a způsobit rozvinutí například alergie, problémů s trávením potravy nebo depresí. Obdobný účinek může nastat při podání antibiotik, při kterých je právě pro tyto důvody doporučeno lékaři užívat současně i probiotika. Podle všech dostupných faktů není vztah mezi lidským tělem a mikrobiomem střev komenzalismus, ale přesněji mutualismus. Člověk ke svému životu bakterie střev nutně nepotřebuje. Na druhou stranu, jak už je zmíněno výše, bez nich bychom nebyli schopni získávat mnoho prospěšných látek a je velmi pravděpodobné, že by tím bylo ovlivněno i naše chování. Navíc bylo zjištěno, že v případě infekce patologickými organismy přátelské bakterie podporují a posilují imunitní systém v boji proti patogenům (Cresci a Izzo, 2019).



Obrázek č. 1: Faktory ovlivňující mikrobiom střev (Gail, 2019)

## 1.1. Typy mikroorganismů v Gastrointestinálním traktu

Existují 3 hlavní kategorie mikroorganismů ve střevech. První skupinou jsou zcela neutrální organismy, které ale hrají nezbytnou roli v celém systému. I když pouze jen procházejí tělem a odcházejí z něj bez způsobení problémů, tak zatímco putují skrze trávicí trubici, zabírají volné místo jiným mikroorganismům, které by mohly být potenciálně patogenní. Druhou skupinu tvoří tělu nepřátelské organismy. Ti se snaží za každou cenu tělo využít ve svůj prospěch. Příkladem můžeme nalézt již v samém počátku trávicí trubice v dutině ústní. Mnoho bakterií se snaží z různých důvodů rozpouštět zubní sklovinu a tím proniknout do těla. Jedním z takových mikroorganismů je *Streptococcus mutans*. Poslední kategorii tvoří pro tělo přátelské bakterie, houby a viry. Jejich funkcí je nespočet. Ať už je to likvidace patogenních mikroorganismů, syntéza 5-HT, který je z 90 % vyráběn právě ve střevech, dále výroba vitamínů, podpora regenerace těla či trávení pro tělo jinak nestravitelných zbytků potravy a následným zpevněním střešní stěny. Nejvíce známou tělu prospěšnou bakterií je *Escherichia coli*. Tělu nejvíce přispívá svou syntézou vitamínu K, který je nezbytný pro



správné srážení krve při porušení cév. Bez něj by byl narušen i metabolismus proteinů a jejich nedostatečná funkce (Holmes a Rosewarne, 2016).

## 1.2. Úloha bakterií střev v přenosu genů

Diskutovaným tématem jsou v posledních letech mitochondrie. Ty mají schopnost se dělit nezávisle na buněčném jádru eukaryotické buňky, ve které žijí. Protože obsahují vlastní genetický materiál, hovoří se o nich jako o jedné z možných cest přenosu genů na potomka. V případě mitochondrií jsou přeneseny pouze mateřské mitochondrie, protože mitochondrie v bičíku spermie neproniknou do vajíčka z důvodů oddělení od hlavy spermie. Velmi obdobně je to i se střevním mikrobiomem. V případě porodu klasickými porodními cestami, bylo zjištěno, že dítě je při porodu vaginální cestou kolonizováno bakteriemi *Lactobacillus*, *Prevotella* a *Sneathia*. To může být potvrzeno rozbořením první stolice novorozence. O přenosu kvasinek jsou zatím pouze nepřímé důkazy. Protože střevní mikrobiom má 20krát více genů, než má samotný lidský organismus, lze hovořit o možném přenosu dědičných chorob, protože zastoupení specifickými bakteriemi specificky ovlivňuje chování jedince. Příkladem může být matka trpící určitými depresemi (Peirce a Alviña 2019). V jejím trávicím traktu jsou zastoupeny určité bakterie, které komunikují s CNS. Tyto bakterie při porodu kolonizují potomka, který může mít postupem času vyšší sklony k podobným problémům, jakými trpí matka. To ale bude záležet na tom, jaký si při vývinu vytvoří mikrobiom. Čím více genů daný mikrobiom má, tím více bílkovin je schopen syntetizovat a tím více funkcí je schopen vykonávat. Tato teorie je podpořena faktem, že lidé s pestřejším střevním mikrobiomem trpěli méně často obezitou nežli lidé s menší variabilitou mikroorganismů ve střevech (Li *et al.*, 2020).

## 1.3. Role mateřského mléka při tvorbě mikrobiomu

Dalšími zdroji příjmu mikroorganismů jsou mateřské mléko a kůže osob, se kterými se dítě dostane do kontaktu. Mateřské mléko je vytvořeno tělem matky přesně tak, aby ho potomek maximálně zužitkoval a dodalo mu přesně ty látky, které při začátku mimoděložního vývoje nejvíce potřebuje. Toto mléko je tvořeno z většiny vodou, která je obsažena asi z 80 %. To zajistí dostatečnou hydrataci bez potřeby jiných zdrojů tekutin. Další složkou jsou bílkoviny. V porovnání s klasickým kravským mlékem, které je dostupné v obchodních řetězcích, jich sice obsahuje pouze jednu třetinu, ale tyto bílkoviny jsou navrženy přesně tak, aby nedocházelo ke zbytečnému vytváření odpadních látek a byly tak využity všechny dodané živiny. To může být důvod, proč dítě nemusí tvořit stolici tak často jako to, které již přešlo na

pevnou stravu. Kromě bílkovin obsažených v mateřském mléce, které se zpracovávají na stavbu buněk, lze nalézt také proteiny starající se o imunitní obranu těla. Od různých protilátek, které chrání dítě, než se mu plně vyvine jeho imunitní systém, až po proteinové komplexy, které ničí specifické struktury patogenních agens (Boix-Amorós *et al.*, 2019). Poslední důležitou složkou jsou sacharidy. Hlavním je laktosa, která samotná tvoří skoro polovinu energetické hodnoty mateřského mléka. Spolu s laktosou pomáhají ostatní sacharidy nejen v dodání nutné energie na metabolické procesy, ale také podporují lepší vstřebávání minerálů, jakým je například vápník. Jiné se stávají živinami pro specifické mikroorganismy ve střevech dítěte. Další slouží jako návnada pro potenciálně patogenní agens, která jsou z těla právě tímto způsobem odstraněna. Tyto sacharidy nepůsobí pouze jako probiotika, ale díky svému účinku na bakterie žijící ve střevech, chrání před nebezpečnými mikroorganismy a modulují imunitní buňky. Díky svému příznivému vlivu na bakterie střev pomáhají i s vývinem střev samotných. Po přechodu na pevnou stravu je některými bakteriemi přeměňována vláknina na krátké úseky molekul, které tělo využívá k posílení stěny střev.

Navíc je dítě infikováno i prostřednictvím kontaktu s dalšími osobami. Tímto způsobem se dítě infikuje nejčastěji bakteriemi, jakými jsou *Staphylococcus*, *Corynebacterium* nebo *Propionibacterium*.

## 2. Trávicí soustava

Trávicí soustava lidského těla nám zprostředkovává funkci nezbytnou pro život. Tou funkcí je příjem, zpracování a vstřebání živin. Je obecně známo, že se tento systém skládá z jedné dlouhé trávicí trubice, která má počátek v dutině ústní a končí řitním otvorem (Svihus, 2014).

### 2.1. Dutina ústní

V první části, kdy potrava vstupuje do těla, je v dutině ústní zpracována jak chemicky slinami, tak mechanicky pomocí zubů, přičemž je promíchávána jazykem. V ústech se nachází několik typů zubů. Řezáky spolu se špičáky zajišťují zpracování většího kusu na menší, lépe zpracovatelné kousky. Ty jsou přebrány stoličkami, které potravu rozdrťí a rozžvýkají. Takto zpracované sousto se přesouvá pomocí stahu svalů, polknutím směrem do jícnu, kde epiglottis uzavře cestu do dolních cest dýchacích a tím zajistí, že potrava nebo tekutina pokračuje pouze do jícnu. Následně se začnou zapojovat peristaltické pohyby, které přesunou živiny až do žaludku (Svihus, 2014).

### 2.2. Žaludek

Až doposud nebyla potrava jakkoliv sterilizována, vyjma enzymů a protilátek běžně se vyskytujících ve slinách. Z toho důvodu se téměř všechny mikroorganismy, které člověk pozřel spolu s potravou dostaly skrze jícen až do první části žaludku *cardia*. Zde nastává natrávení a dezinifikování potravy pomocí žaludeční kyseliny chlorovodíkové. Většina mikroorganismů je ale rezistentní vůči působení nízkého pH, které se v žaludku pohybuje okolo jedné. Příkladem může být *Helicobacter pylori*, který se vyskytuje zejména v žaludku a dvanáctníku. Tato mikroaerofilní bakterie se spirálovitým tvarem, která si vyvinula ochranu proti kyselému pH tím, že z močoviny syntetizuje bazický amoniak, který umožňuje vyrovnání nízkého pH okolí a tím zajistí příznivější prostředí pro přežití. Díky svým bičíkům, které současně tvoří svazek a jsou umístěny na jednom pólu těla, jsou velmi dobře pohyblivé. Buňkám žaludku škodí produkcí CagA proteinu, který je pro ně toxický (Camilo *et al.*, 2017). Dalšími obrannými prvky bakterií procházejících žaludečními šťávami mohou být také polysacharidová pouzdra nebo obdobná výroba dalších bazických látek, jako je tomu u *Helicobacter pylori*. Samotný žaludek je proti účinkům nízkého pH chráněn produkcí mucinu. Současně jako další pojistku, aby nedošlo k natrávení proteinů stěn žaludku, syntetizují buňky látku zvanou pepsinogen, který je neaktivní do doby, než začne reagovat

s kyselinou chlorovodíkovou v žaludečních šťávách. Úlohou pepsinu je rozklad složitých bílkovin z potravy na jednodušší, lépe stravitelné bílkoviny. Protože je ale kolagen pro většinu enzymů z řady proteáz jen velmi těžko zpracovatelný, pomáhá jim v rozkladu právě velmi nízké pH žaludku (Burucoa a Axon, 2017).



Obrázek č. 2: *Helicobacter pylori* v žaludku (Shepeleva, 2019)

### 2.3. Dvanáctník

Následně potrava putuje přes *pylorus* do dvanáctníku (*duodenum*). Zde je kyselý žaludeční obsah neutralizován pomocí pankreatické šťávy (*succus pancreaticus*). V té jsou obsaženy enzymy, jakým je například trypsin. Ten hydrolyzuje bílkoviny na aminokyseliny. Tím je umožněno vstřebání těchto aminokyselin tělem a následné sestavení potřebných bílkovin v cílových buňkách. Dále zde působí lipázy, enzymy zpracovávající tuky a amylázy specializující se na trávení sacharidů. Ty mají za úkol hydrolyzovat sacharidy přicházející ze žaludku na glukosu. *Pancreas* se účastní transportu potravy i po jejím vstřebání do krevního oběhu. Tyto procesy spadají do tzv. vnitřní sekrece (Svihus, 2014). Langerhansovy ostrůvky, obsahují několik typů buněk. Těmi hlavními jsou alfa, beta a delta buňky. Alfa buňky se starají především o produkci hormonu glukagonu, který putuje ze slinivky přímo do krve. Tento hormon zajišťuje uvolnění glukosy z buněk, především těch jaterních, díky procesu glykogenolýza, do krevního řečiště a tím stabilizuje hladinu glykémie. Spouštěcím faktorem tohoto hormonu je zaznamenání hypoglykémie v krvi receptory určenými pro kontrolování této hladiny v cévách. Jeho antagonistou je inzulín. Ten působí přesně opačným způsobem. Umožňuje prostup sacharidů vstřebaných z potravy do buněk a tím také upravuje hladinu glykémie, ačkoliv opačným směrem než glukagon. Inzulín je tvořen Beta buňkami. Třetí důležitou skupinou buněk jsou delta buňky. Tyto buňky tvoří somatostatin, který inhibuje

sekreci hormonů glukagon a inzulin a tím reguluje jejich fungování a hladinu glykémie (Braun *et al.*, 2012).

## 2.4. Tenké střevo

Po dvanáctníku postupují takto zpracované živiny do tenkého střeva. Správně je nutno dodat, že o tenkém střevu bylo hovořeno již v minulém odstavci. Tenké střevo se totiž skládá ze 3 částí. Těmi jsou již zmíněný dvanáctník (*duodenum*), dále lačník (*jejunum*) a kyčelník (*ileum*). V posledních letech se začalo o dvanáctníku hovořit jako o samostatném orgánu právě kvůli jeho mnoha funkcím a anatomickým odlišnostem. Jedná se především o místo, do něhož ústí několik žláz. Dalším na řadě je lačník. Ten má na rozdíl od dvanáctníku vyšší Kerckringovy řasy a Brunnerovy řasy naopak nemá vůbec. Poslední a nejdelší částí je kyčelník. Zde je menší přítomnost řasinek a začínají se objevovat Peyerovy plaky. Jedná se o lymfoidní tkáň s vysokou přítomností imunitních buněk, jakými jsou B-lymfocyty, makrofágy nebo T-lymfocyty. Tenké střevo je navrženo tak, aby co nejlépe vstřebávalo živiny a tekutiny z potravy. Střevní klky jsou bohatě protkány cévami i lymfatickým systémem a bohatě inervovány (Svihus, 2014).

## 2.5. Tlusté střevo

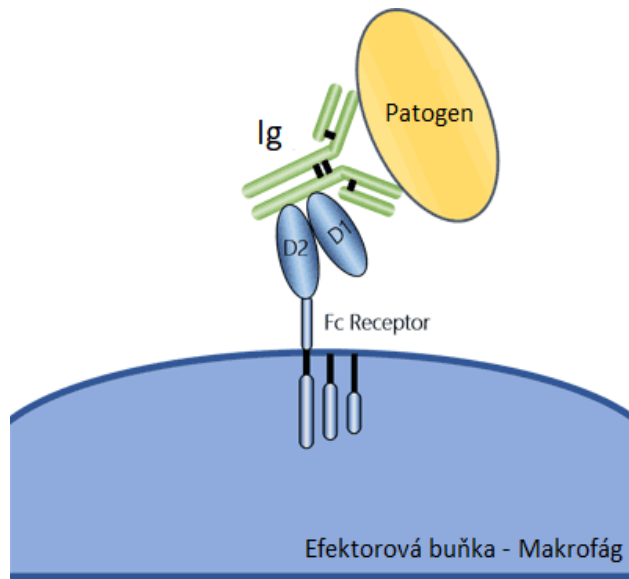
Poslední velkou částí trávicího systému lidského těla je tlusté střevo (*intestinum crassum*). Tlusté střevo je tvořeno také 3 částmi. Těmi jsou, jako první, slepé střevo (*intestinum caecum*). Již od dob starověku se věřilo, že tato část střeva nemá žádnou důležitou funkci, kromě možnosti svého zanícení. Relativně nedávno bylo zjištěno, že do tohoto místa ústí některé žlázy, které vylučují sekrety, jenž podporují poslední fázi trávení. Další částí je tračník (*colon*). Ten je navíc rozdělen na 4 další části. První je vzestupný tračník (*colon ascendens*). Druhá část je příčný tračník (*colon transversum*), který je následován sestupným tračníkem (*colon descendens*). Ten je napojen na esovitou kličku (*colon sigmoideum*). Úplně poslední částí nejen tlustého střeva, ale také celé trávicí trubice je konečník (*rectum*). Ten je tvořen rohovatějším krycím epitelem a od vnějšího okolí je oddělen řitním otvorem (*anus*), který je uzavírán řitním svěračem. Jedná se o kruhový sval. Epitel samotného tlustého střeva je tvořen jednovrstvým cylindrickým epitelem. Epitelové buňky jsou tvořeny lamina propria. V této části střev lze nalézt bakterie provádějící fermentaci potravy (Svihus, 2014).

## 2.6. Enterická nervová soustava

Celou tuto břišní část koordinuje Enterická nervová soustava. Jedná se sice o autonomní nervovou tkáň, ta je ale stále pod vlivem sympatiku a parasympatiku. Spojení se samotnou nervovou tkání zajišťují ganglie ve stěnách orgánů. Tímto způsobem je propojena a monitorována část trávicí trubice od počátku žaludku (*cardia*) až po vnitřní část řitního svěrače. Hlavní část ENS je uložena v dutině břišní v *plexus myentericus*. Díky svému propojení s bloudivým nervem (*nervus vagus*) umožňuje přímé a téměř okamžité spojení s CNS a tím i rychlou kontrolu a koordinaci celého trávicího systému. Protože je Enterická nervová soustava autonomní, jedná se o velmi obdobný systém, jakým je například převodní systém srdeční. Stejně jako ENS je převodní systém srdeční pod inervací a dohledem sympatiku a parasympatiku, které koordinují jeho činnost (Furness, 2004).

## 2.7. Role imunitního systému v trávicí trubici

Funkcí imunitních buněk je udržování tělesné homeostázy, kontrola ostatních somatických buněk těla, zda nevykazují abnormální chování nebo zajišťování agresivního ničení těla cizích patogenů. Velkou roli hrají také protilátky. Ve sliznicích gastrointestinálního traktu je hlavním imunoglobulinem IgA, který se také hojně vyskytuje v urogenitálním a respiračním traktu. Je vyráběn plazmatickými buňkami a B-lymfocyty. Kvůli své velikosti není schopen projít, podobně jako aglutyniny u krevních skupin, placentou, tudíž je jeho koncentrace v krevním oběhu novorozence extrémně nízká až nulová. IgA se vyskytuje ve 2 izotopech. IgA1 a IgA2, který se vyskytuje primárně ve střevech. Jeho přítomnost je také v nezralém mateřském mléce, odkud putuje přímo do trávicí trubice potomka. Díky jeho výskytu ve slinách je možné jej stanovovat z nich, případně ze séra, pro které jsou referenční hodnoty 1-2 g/l. Posláním IgA je navázání se a označení patogenních bakterií a virů, blokace adhezních molekul a znemožnění tak bakteriím přichycení se k povrchům. Současně se aktivovaný IgA nesoucí patogen specificky váže na Fc- $\alpha$ -receptory makrofágů a tím zajišťuje rychlé a bezpečné zneškodnění (Ahluwalia *et al.*, 2017).



Obrázek č. 3: Schéma fungování protilátek (CUSABIO team *et al.*, 2018)

### 3. Komunikace mikrobiomu s ENS a CNS

Jak bylo zmíněno výše, trávicí trubice je velmi dobře inervována, aby se zajistil dostatečný přehled a koordinace procesu trávení. Protože nervová zakončení sahají až do samotné stěny střev, umožňují tak přenos signálů vedených různými neurotransmitery ze střev až do mozku (Grenham *et al.*, 2011). Zajímavým faktem je, že na komunikační ose mozek–mikrobiom jde 90 % informací nesených cytokiny, neurotransmitery a hormony, ze střev do mozku a pouze 10 % z mozku do střev. Propojení sítě ENS a CNS zajišťuje z velké části bloudivý nerv, který umožňuje nejrychlejší komunikaci. Z fyziologického pohledu je tato osa mikrobiom – mozek velmi dobře propojena. Toto spojení funguje tím způsobem, že konkrétní bakterie, například v tlustém střevě, začnou produkovat určitou informační strukturu. Tou může být protein, makromolekula, apod. Tato komunikační struktura putuje prostorem k receptoru, kterým následně převede signál do ENS. ENS tento signál zaregistruje, rozpozná a pošle dále. V signálu může jít o potřebu konkrétního jídla. Je-li tomu tak, informace putuje z ENS do bloudivého nervu, kudy je dále vedena do CNS. Příjmová buňka v CNS opět zaregistruje a rozpozná signál, který pošle do specifické části mozku. Neuronům se tak dostane ve velmi krátkém čase signál například o potřebě určité potravy. Opačnou cestou může signál putovat z mozku k bakteriím střev (Latorre *et al.*, 2015).

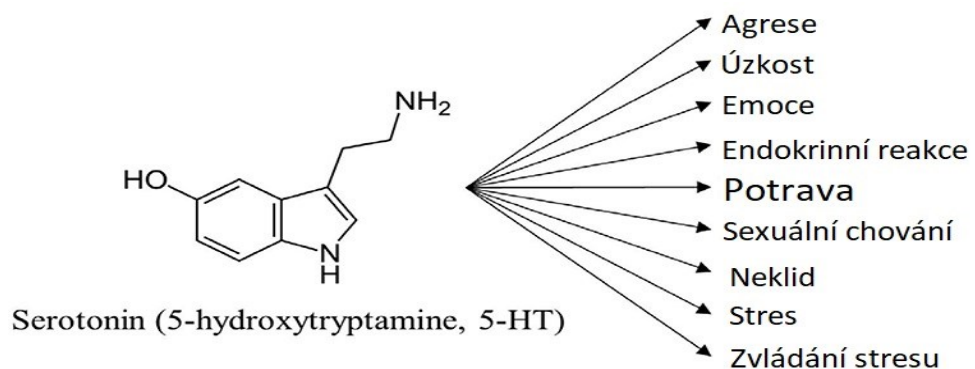
Doposud existují pouze jen teorie, které tvrdí, že u neurodegenerativních chorob může být případná dysbióza způsobená špatným přenosem signálu po této ose. V jiném případě nemusí signály vyslané mikrobiotou střev vůbec dorazit k cílovému neuronu v CNS. Bohužel to prozatím nebylo potvrzeno a je tedy třeba provést další studie (Grenham *et al.*, 2011).

#### 3.1. Serotonin a vliv stravy na složení mikrobiomu

Zaměříme-li se podrobněji na serotonin, zjistíme, jak velkou roli na ose mozek–mikrobiom hraje. Serotonin, systematickým názvem 5-hydroxytryptamin, je látka, která se v těle účastní mnoha dějů. Ve vztahu ke střevům má význam jako neurotransmiter. Protože je vyráběn přímo bakteriemi v GIT a je přenášen až k nervovým zakončením ve stěnách střev, umožňuje přenášet signál s informacemi až do centrálního nervového systému. V CNS nese signál k neuronům, které mají pro něj na své membráně specifické receptory. Těmi jsou například buňky prodloužené míchy nebo některé části mozku. V mozkové části se 5-HT podílí na tvorbě nálad (O'Mahony *et al.*, 2015). To závisí na jeho koncentraci. Byl zdokumentován případ, kdy nízká hladina 5-HT způsobila vznik bolestí hlavy nebo migrény. S největší pravděpodobností je právě touto cestou ovlivňováno, na kterou konkrétní potravinu



má daný jedinec chuť. Pro pochopení tohoto způsobu komunikace si lze představit modelový příklad člověka, který pravidelně konzumuje saláty, ryby, tmavé pečivo, pije čaje a čistou vodu. Ten bude mít jiné zastoupení druhů bakterií ve svých střevech než člověk, který často konzumuje jídla bohatá na tuky, vody s vysokým obsahem cukrů, alkoholu a obecně nezdravá jídla. Jiné složení mikrobiomu znamená i jinak velkou syntézu serotoninu a odlišných typů cytokinů (Mawe a Hoffman, 2013). Problém nastává v případě rozvinutí závislosti na nezdravém jídelníčku čili vykultivování těch mikroorganismů, které se touto stravou primárně živí. Pokud se člověk závislý na alkoholu dostane do stádia, kdy mu lékař doporučí z různých důvodů úplně vynechat konzumaci alkoholu, bude tento pacient muset překonat nejen svou vlastní vůli, aby nesáhl po alkoholickém nápoji, ale současně i potřebu bakterií. Ty budou totiž vysílat signály do mozku, aby dostaly svou dávku specifických živin. A právě z tohoto důvodu může být závislost na alkoholu, tučných jídlech, energetických nápojích, džusech nebo fast food pokrmech takový problém. Stejně funguje i přechod na dietu. Rozhodne-li se člověk, že do svého jídelníčku skokem zařadí pouze zdravá jídla, když přechází například z fast food stravy, dojde u něj k vyhladovění té části mikrobiomu, který se živí primárně tučnou a masitou stravou. Postupem času se u něj bude zvyšovat chuť na předchozí typ stravy. To může být způsobováno hladovými bakteriemi mikrobiomu, které budou cytokiny, serotoninem a dalšími molekulami přenášet signál, jež bude ovlivňovat chuť na tu určitou stravu, která jim v jídelníčku chybí. Tuto teorii podpořil i pokus prováděný na octomilkách, který dokázal, že zastoupení určitých druhů bakterií v jejich trávicím ústrojí ovlivnilo to, na jaká jídla se primárně zaměřovaly a dávaly jim přednost před jinými a také bylo zkoumáno, jak serotonin ovlivňuje fungování paměti u octomilek (Sitaraman *et al.*, 2007).



Obrázek č. 4: Vzorec serotoninu a jeho funkce (Backström a Winberg, 2017)

### 3.2. Cytokiny

Cytokiny jsou malé signální proteiny, které hrají významnou roli v komunikaci buněk v těle. Především jsou významnými nosiči informací při imunitní odpovědi organismu. Z toho vyplývá, že jsou tyto látky vyráběny hlavně buňkami imunitního systému, tedy T-lymfocyty, B-lymfocyty, makrofágy a dalšími leukocyty. V případě, že jsou vyráběny bílými krvinkami, jsou nazýváni interleukiny. Úlohou těchto proteinů je přenést signál z jedné buňky na receptor buňky druhé a tím přenést určitou informaci (Ferreira *et al.*, 2018). Receptory pro cytokiny se skládají ze 2 podjednotek obdobně jako se skládá ribozom ze 2 podjednotek. První podjednotka má úlohu ve specifické vazbě daného cytokinu. Tato část se nachází na extracelulární části cytoplazmatické membrány. Druhá podjednotka se specializuje na propojení s intracelulárními přenašeči signálů. Tito přenašeči jsou většinou proteinkinázy. V pasivní formě, která čeká na příjem signálu z receptorové části, jsou vázáni na druhou podjednotku pomocí nekovalentních vazeb, které po přijetí cytokinu zajistí aktivaci proteinkináz, které spustí fosforylaci dalších proteinů speciálními enzymy a tím dojde k nastartování určité kaskády a přenesení signálu až k cílové struktuře. Dalšími intracelulárními přenašeči jsou také G proteiny, které spolupracují s receptory pro chemokiny, což jsou zástupci podskupiny cytokinů, kteří se starají především o regulaci migrace buněk. K příjmu signálu jsou využívány ještě další receptory, jakým je například EGF. Existuje několik receptorových skupin (Ferreira *et al.*, 2018). Ta první je tvořena receptory IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-21, TSLP, které mají vysokou strukturní podobnost s IL-2.

Cytokin	Receptor	Zdroj cytokinu	Cíl cytokinu	Hlavní funkce	Poruchy
<b>IL-2</b>	IL2R, IL2Rb a IL2R	T buňky	T, B lymfocyty, NK buňky, makrofágy	Proliferace, zvýšení cytotoxicity, sekrece IFN $\gamma$ a produkce protilátek	Snížení má za následek lymfoproliferativní onemocnění a náchylnost k autoimunitnímu onemocnění, zvýšení způsobí inhibici vývoje TH 17
<b>IL-4</b>	IL4R a IL2R nebo IL4R a IL13Ra1, IL13Ra2	T buňky	T, B lymfocyty, monocyty, makrofágy	Proliferace, diferenciaci Th2, podporuje produkci IgG a IgE, inhibuje buněčnou imunitu a vývoj Th17	Snížení má za následek citlivost na extracelulární patogeny a snížená odpověď na alergen, zvýšení podporuje alergické astma
<b>IL-7</b>	IL7R a IL2R	Kostní dřeň, slezina	T, B lymfocyty, thymocyty	Homeostáza, diferenciaci	Snížení má za následek závažnou kombinovanou imunodeficienci
<b>IL-9</b>	IL9R a IL2R	Th 2	T lymfocyty, neutrofil, epiteliální buňky	Proliferace, podporuje sekreci cytokinů Th2	—
<b>IL-13</b>	IL13Ra1, IL13Ra a IL4R	T lymfocyty	B lymfocyty, makrofágy	Aktivace pohárových buněk v plicích a střevech, šíření a podpora produkce IgE, regulace buněčné imunity	—
<b>IL-15</b>	IL15R, IL2Rb, a IL2R	Krvetvorné buňky	T lymfocyty, NK buňky, epiteliální buňky	Proliferace, tvorba dalších cytokinů	Snížení má za následek nedostatek NK buněk a defektní generování paměťových T buněk
<b>IL-21</b>	IL21R a IL2R	Th 2, Th 17	T, B lymfocyty, NK buňky, dendritické buňky	Proliferace T buněk, podpora diferenciaci B buněk a cytotoxicity NK buněk	—
<b>TSLP</b>	Heterodimerní receptorový komplex složený z thymického stromálního lymfopoetického receptoru CRLF2 a alfa řetězce IL-7R	—	T lymfocyty, monocyty	Expres transkripčních faktorů, indukce uvolňování chemokinů, podpora produkce regulačních T buněk	—

Tabulka č. 1: Rozdělení důležitých interleukinů (Vaillant a Qurie, 2020)

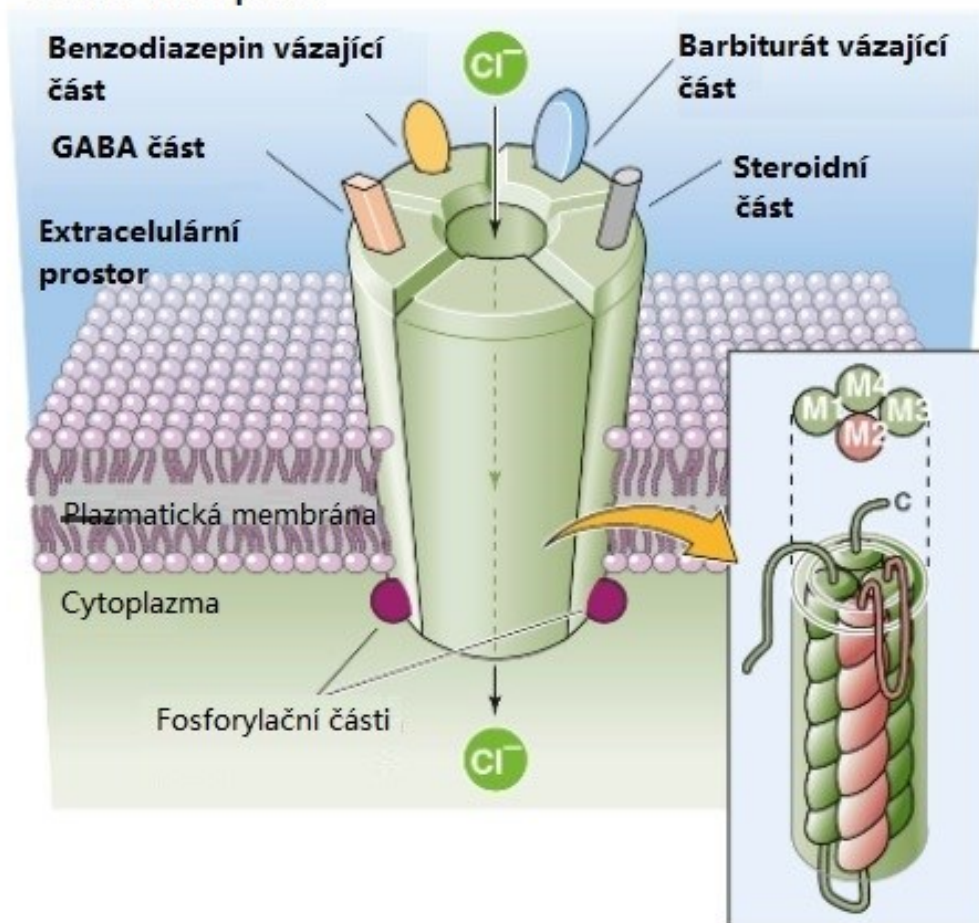
Obecně lze tvrdit, že specifické výsledky signalizace jsou podmíněny receptorem, který je přijal a způsobil tak specifickou reakci. Může se jednat o uzavření či naopak otevření iontových kanálů, stimulaci či naopak inhibici syntézy určitých látek, až po modulaci úkolů enzymů (Vaillant a Qurie, 2020). V jedné z předchozích kapitol bylo zmíněno, že mikrobiom je schopen edukovat a modulovat funkce imunity. Jako příklad si lze vzít bakterii *Pseudomonas aeruginosa*. Tato bakterie je schopna syntetizovat molekuly N-acyl-homoserinových laktonů, které jsou v prostředí přeneseny k dalším bakteriím v okolí. Tato látka aktivuje receptory příjemce a spustí u něj určitou reakci v závislosti na množství přijatých signálů. Čím více těchto molekul aktivuje receptory, tím více bakterií se v okolí nachází a podle toho může bakterie měnit svou taktiku. Z pasivního stavu, kdy je v okolí dostatek volného prostoru, může přejít na agresivní množení a tvořit biofilm. Také může začít produkovat specifické látky, které zvýší její virulenci a začne tak poškozovat buňky hostitele. Stejně fungují molekulové zprávy od těla přátelských bakterií, které informují imunitní buňky o situaci kolem nich (Conti *et al.*, 2017).

### 3.3. Další způsoby ovlivnění komunikace

Existuje řada studií, které se zaměřovaly na možnost ovlivnění kognitivních funkcí a chování střevního mikrobiomu. K tomu, podle dostupných informací, docházelo přímým ovlivněním osy nadledviny-hypofýza-hypotalamus, což je klasický způsob aktivovaný reakcí na infekci nebo narušení psychickými stresory. K potvrzení byl proveden experiment na myších. Ty byly infikovány kmenem *Campylobacter jejuni*, což je běžný spouštěč gastroenteritidy, který u nich vyvolal chování velmi podobné úzkosti. Jiným příkladem je fakt, že komenzální bakterie osídlující GIT mohou ovlivňovat změny v mozku díky kyselině  $\gamma$ -aminomáselné (GABA). Ta může přímo ovlivňovat neurální a imunitní receptory jak v ENS, tak i v CNS (Mazzoli a Pessione, 2016).

Kyselina  $\gamma$ -aminomáselná je předním neurotransmitterem, který inhibuje CNS a hraje roli v regulaci fyziologických či psychologických procesů. Výsledkem těchto studií bylo shrnutí, že podíl na patogenezi úzkostí a depresí mají prokazatelně změny v expresi receptorů pro GABA (Duranti *et al.*, 2020).

# Gaba receptor



Obrázek č. 5: Schéma stavby GABA receptoru (Yates, 2021)

## 4. Ovlivnění mikrobiomu

Různí lidé mají různé zastoupení mikroorganismů ve svém střevním mikrobiomu. Faktorů ovlivňujících složení mikrobiomu je mnoho. Jedním z nich je pravidelná strava. Ve svých střevech si jedinec vypěstuje takové skupiny bakterií, které se primárně živí jeho obvyklou stravou (Frühaufer, 2017).

### 4.1. Vliv cvičení na střevní mikrobiom

Dále bylo zjištěno, že na chod střevního mikrobiomu člověka má vliv i cvičení. Byly provedeny 2 různé studie, u kterých byl kladen důraz pouze na účinky cvičení, aby nebyly výsledky zkresleny stravou ani účinky antibiotik či probiotik. Následující studie byly prováděny ve Spojených státech amerických (Allen *et al.*, 2018). První studie zahrnovala testování myši žijících ve sterilním prostředí. Díky zachování sterility, myši neměly žádný střevní mikrobiom a získaná data tak nebyla ovlivněna jinými mikroorganismy. Experiment probíhal tak, že vědci implantovali fekálie ze 2 skupin myši do třetí sterilní skupiny. První skupina se skládala z myši, které cvičily, běhaly a vedly aktivní život. Druhá skupina obsahovala myši, které upřednostňovaly sedavější a pomalejší životní styl. Hlavní skupina sterilních myši začala po měsíci vykazovat velmi podobné chování jako ty myši, od kterých přijala implantát mikrobiomu. Část jedinců ze sterilní skupiny tedy vykazovala vyšší aktivitu než část druhá, které se naopak aktivita více utlumila (Allen *et al.*, 2018). Navíc bylo zjištěno, že aktivnější a zdravější myši produkovaly, díky složení mikrobiomu ve svých střevech, krátkou mastnou kyselinu butyrát, která jim pomáhala k posílení odolnosti střev a umožnila tak vyšší odolnost proti zánětům a jiným obtížím (Allen *et al.*, 2018). Při druhé studii prováděné na lidech, bylo vybráno celkem 32 jedinců, ze kterých bylo 14 obézních a 18 štíhlých. Nejprve jim byly odebrány vzorky stolice. Následně byl s nimi pod dohledem prováděn hodinový trénink třikrát týdně po dobu 6 týdnů. Poté jim byla opět odebrána stolice a následujících 6 týdnů jim byl nakázán sedavý životní styl s uchováním stejné stravy. Tento experiment měl za následek dramatické zvýšení butyrátu a jeho následný dramatický pokles po přechodu na pasivní životní styl. Pro upřesnění výsledků byla provedena PCR, aby se potvrdilo zastoupení jednotlivých mikrobů ve střevě, které jsou schopny syntetizovat molekulu butyrátu. Zvláštností tohoto experimentu je, že z počáteční koncentrace butyrátu ve střevě bylo zaznamenáno největší zvýšení u štíhlých osob. U obézních jedinců byl při zahájení cvičení pouze mírnější nárůst této látky. Závěrem této studie bylo shrnuto, že

existuje značný rozdíl v zastoupení mikroorganismů střev mezi aktivními a pasivními lidmi a tím i různá koncentrace tělu prospěšných látek (Allen *et al.*, 2018).

## 4.2. Vliv probiotik a antibiotik

### 4.2.1. Probiotika

Jak je již z názvu zřejmé, probiotika jsou látky obecně prospívající organismům v našich střevech. Tyto látky jsou podávány hlavně v podobě doplňků stravy. Ty se většinou užívají perorálně a jsou chráněny obaly před účinky žaludečních kyselin. Za předpokladu, že jejich účinek má nastat až po překonání žaludku. Probiotika lze běžně získat v lékárnách a není k nim nutný lékařský předpis. Lze je užívat preventivně, při trávicích obtížích, při zvýšeném stresu nebo jako ochrana střevního mikrobiomu při nezbytném užívání antibiotik. Příkladem takového produktu může být Prolacton, jehož cena se pohybuje okolo 120 Kč za balení. Ten obsahuje kmeny bakterií: *Lactobacillus acidophilus* (La-14), *Lactobacillus rhamnosus* (Lr-32), *Lactobacillus paracasei* (Lpc-37), *Lactobacillus plantarum* (Lp-115), *Lactobacillus casei* (Lc-11), *Bifidobacterium bifidum* (Bb-02), *Bifidobacterium lactis* (Bl-04), *Bifidobacterium breve* (Bb-03), *Lactococcus lactis* (Ll-23), *Streptococcus thermophilus* (St-21). Výrobce probiotika udává, že tobolka zajistí bezpečný přenos kmenů mikroorganismů až do tenkého a tlustého střeva. Zároveň tvrdí, že bakterie mají vysokou adhezi ke stěně trávicí trubice (Prolacton *et al.*, 2018). Tato tvrzení jsou ověřena studii provedenými v Austrálii a současně ve Spojených státech amerických. Ty studovaly přežití čtyř kmenů bakterií, které byly schopny provádět mléčné kvašení. Výzkum odhalil odlišnosti v přežívání v žaludečních šťávách a adhezi. Zatímco *Lactobacillus acidophilus* prošel v pořádku žaludkem a adheroval nejlépe, kmen *Streptococcus thermophilus* sice žaludeční kyselinou prošel také, ale měl problémy s adhezí na stěnu střev (Conway *et al.*, 1987). U všech testovaných kmenů se prokázalo, že lze zvýšit šance na jejich přežití nízkého pH žaludku a usnadnit adhezi přidáním mléka. Z pozorování bylo zjištěno, že do jisté míry přilnuly všechny kmeny jak k prasečím, tak také k lidským střevním buňkám a tím bylo zjištěno, že mechanismus přilnutí je s největší pravděpodobností nespecifickým připojením na rozdíl od jiných specifických adhezí bakterií rodu *Lactobacillus* ke tkáním žaludku (Conway *et al.*, 1987).



Obrázek č. 6: Léčivo Prolacton (Dr. Max, 2021)

#### 4.2.2. Antibiotika

Opačný účinek mají antibiotika. To jsou látky, které se nasazují při silnějších bakteriálních infekcích a mají za úkol vyhlazení bakteriálních mikroorganismů v těle pacienta. Téměř každé antibiotikum může s určitou pravděpodobností vyvolat u pacienta nežádoucí vedlejší účinky. Zejména to mohou být problémy v GIT (Lange *et al.*, 2016). Možné problémy závisí nejen na zvoleném léku, ale také na aktuálním klinickém stavu pacienta. Proměnnými faktory jsou věk a fyzický stav pacienta, funkčnost jednotlivých systémů, míra stresu nebo psychický stav. Potíží může být celá řada. Od průjmu či zvracení, přes dyspepsii až po nechut' a nauzeu. Ve většině případů se jedná o lehké až střední zažívací potíže. Pouze ojediněle způsobí antibiotika vážnější trávicí problémy. Obtíže mohou také nastat i po vysazení antibiotik. Průjem, objevující se po skončení jejich užívání, je způsoben střevní dysmikrobií. Nejtěžším zaznamenaným nežádoucím účinkem antibiotik byla pseudomembranózní kolitida. Jedná se o život ohrožující stav vyvolaný širokospektrálními antibiotiky. Léky silně narušují střevní mikrobiom a způsobují silnou dysmikrobiu v GIT. Protože antibiotikum pročistí GIT a uvolní tak místo pro více rezistentní patogeny (Lange *et al.*, 2016), stane se, že se kmen *Clostridium difficile* velmi rychle přemnoží a následně začne s produkcí svého enterotoxinu A a cytotoxinu B. Enterotoxin A způsobí zadržování vody ve střevě a tím vznik průjmu. Mezitím cytotoxin B začne usmrcovat samotné enterocyty tím, že poškodí jejich cytoskelet a buňky se tak začnou rozpadat. Charakteristickým znakem je vznik žlutobílých skvrn na vnitřní stěně tlustého střeva. Klinickým průkazem je potvrzení přítomnosti enterotoxinu A a cytotoxinu B. Průkaz je prováděn metodou ELISA. Tyto obtíže nastávají například při užívání cefalosporinů. To jsou betalaktamová antibiotika, jejichž základní strukturní jednotkou je betalaktamový kruh. Do této skupiny antibiotik se řadí také



peniciliny (Modi *et al.*, 2014). Pro tyto problémy je obvyklou reakcí okamžité přerušení podávání těchto antibiotik a jejich nahrazení metronidazoly, což je jiný typ antibiotik, která se podávají jeden až dva týdny perorálně. V těžkých případech je sáhnuto po vankomycinu (Urbánek, 2003).

U léků doxycyklinu a tetracyklinu byly také zaznamenány ojedinělé případy vzniku ezofagitidy. Jedná se o pálivou bolest jícnu a dysfagii projevující se do několika hodin po požití léku. Obvyklé doporučení lékařů je zapít tabletku dostatečným množstvím tekutin a po požití několik minut setrvat v sedě, aby došlo k bezpečnému přesunu léku z úst do žaludku pomocí gravitační síly (Fröhlich *et al.*, 2016).



Obrázek č. 7: Antibiotikum–Metronidazol (Medicine H, 2021)

### 4.3. Vliv statinů na mikrobiom při léčbě cholesterolu

Ve švédské studii se zaměřili na souvislost mezi ovlivněním střevní mikrobioty a léky statiny, které se běžně používají na léčbu obtíží s cholesterolem. Tato studie poukazuje na fakt, který byl publikován v časopise Nature, že u skupiny pacientů účastnících se experimentu vlivu statinů na mikroorganismy střev, se právě po jejich podání zlepšil stav jejich střevního mikrobiomu. Výsledky studie ukazují, že osvědčený lék může mít vliv na bakterie žijící ve střevech. Studie neukázala, zda lék ovlivňuje přímo bakterie nebo buňky střev či IS, které následně ovlivňují samotný mikrobiom střev (Bäckhed, 2020).

Kvůli objasnění, zda má mikrobiota střev vliv na obezitu byla provedena studie u 2000 osob z EU, které měly různý stupeň kardiovaskulárních a metabolických obtíží. Tento velký objem osob byl rozdělen do jednotlivých enterotypů. Jedním z nich byl Bact2. Ten je charakteristický zejména absencí protizánětlivých bakterií rodu *Faecalibacterium*. Bakterie

*Faecalibacterium* jsou v této skupině zdůrazněny především kvůli své schopnosti posilování IS. Studie prokázala, že enterotyp Bact2 byl častější u osob s obezitou než u osob štíhlých. Také se prokázalo, že osoby s tímto enterotypem trpěly častěji neurologickými a psychickými chorobami, jakými je například roztroušená skleróza nebo deprese (Bäckhed, 2020).

Díky vlivům statinů, které byly nasazeny v léčbě, se velikost skupiny pacientů s enterotypem Bact2 zmenšila, což mělo za následek více přirozenou a zdravou mikrobiotu střev. Je pravděpodobné, že v budoucnu budou léky, jakými jsou právě například statiny využívány k léčbám souvisejícím se střevní dysbiózou. Výsledky studie je potřeba ještě hlouběji prozkoumat a rozvinout (Bäckhed, 2020).

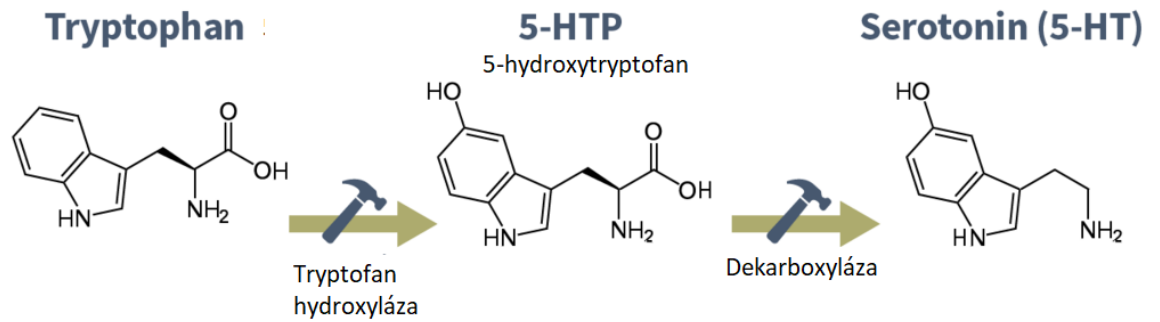


Obrázek č. 8: Cholesten (Benu, 2021)

#### **4.4. Vliv viru HIV na střevní mikrobiom**

Virus HIV je obalený RNA virus, který způsobuje nemoc AIDS. Ta se projevuje selháním imunitního systému a postižený člověk následně zemře na jakoukoliv jinou infekci. Ve studii prováděné na osobách HIV pozitivních se autoři zaměřili na stav jejich střevního mikrobiomu. Výsledkem bylo zjištění, že dysbióza střev spojená s narušením přirozené imunity GIT, díky aktivaci T lymfocytů a chronickému zánětu, se vyskytovala jak u jedinců léčených, tak i u jedinců neléčených antivirovou léčbou. Po přezkoumání těchto informací se zaměřili na mechanismus, kterým k tomu dochází. Zjištěním byl průkaz korelace rozsahu dysbiózy s katabolismem tryptofanu a koncentrací IL-6 v plazmě (Vujkovic-Cvijjin *et al.*, 2013). IL-6 je zodpovědný za podporu diferenciaci B a T lymfocytů a za stimulaci proliferace

hematopoetických progenitorových buněk. Díky schopnosti bakterií střev syntetizovat tryptofan a následně 5-HT se tím otevírá nová možnost, jak terapeuticky zpomalit průběh onemocnění vyvolané virem HIV (Brown *et al.*, 2020).



Obrázek č. 9: Schéma syntézy Serotoninu (Hávlová, 2020)

## 5. Vliv mikrobiomu na psychiku a nemoce

### 5.1. Revmatoidní artritida

Hovoří-li se o Revmatoidní artritidě (RA), hovoří se o chronickém zánětu projevujícím se synoviální hypertrofií společně s infiltrací zánětlivými buňkami, dekalifikací a erozi kostí společně s destrukcí kloubní chrupavky. Podle několika studií dochází u této choroby ke změně složení střevního mikrobiomu. Snížením diverzity bylo zaznamenáno nepřímé ovlivnění doby trvání RA. Naopak vyšší diverzita mikroorganismů ve střevech pacientů ovlivňovala léčbu pozitivními účinky. Z toho lze usoudit, že snížení diverzity ve střevním mikrobiomu lze brát minimálně jako biomarker RA a může přispět k jejímu rozvinutí. Zajímavostí této studie je, že u osob trpícími RA byla trvale hlášena expanze bakterií *Prevotella* spp. Následně byl spojen výskyt *Prevotella copri* s vyšším rizikem rozvoje RA u nových pacientů, kterým byla diagnostikována RA (Maeda *et al.*, 2016).

Podle studie provedené v roce 2018 se předpokládá, že SCFA hrají významnou ochrannou roli v boji proti RA. Ve studii byly pozorovány 2 skupiny pacientů. První konzumovala stravu bohatou na vlákninu. Následkem toho vykazovala vyšší počet regulačních T lymfocytů, také se snížila hladina autoprotilátek a záněty kloubů. Oproti tomu skupina číslo 2, která nekonzumovala stravu bohatou na vlákninu, žádné tyto změny neprojevovala, nejspíše kvůli nižší produkci SCFA. Bylo potvrzeno, že SCFA jsou schopny regulovat kostní homeostázu skrze metabolismus osteoklasů, což bylo experimentálně ověřeno při pokusech na myších. Z toho plyne, že tyto látky jsou s velkou pravděpodobností pro pacienty s RA prospěšné (Lucas *et al.*, 2018).

### 5.2. Stres

Jedná se o biologický proces, který má za úkol v určitém okamžiku zasáhnout a zajistit přežití. Stres lze tedy brát jako reakci na určité životní situace. Mezi stresové projevy patří zrychlený tep a zvýšená frekvence dýchání, pocení, zvýšení krevního tlaku, zvýšení glykémie, přesměrování krve z nepotřebných částí těla jako je GIT nebo vylučovací soustava do svalů, či uvolnění adrenalinu a noradrenalinu do krve. Všechny tyto procesy mají tělo připravit na bezprostřední nebezpečí. Jakmile stresové podněty zmizí, tělo zastaví produkci stresových hormonů, klesne hladina glykémie, zpomalí se dýchání a frekvence tepu, poklesne krevní tlak a dostaví se pocit únavy. V tomto případě se jednalo o stres akutní, který rychle pominul

a tělo se může vrátit do přirozeného stavu a začít opět vytvářet rezervy, které využije v další podobné situaci (Griffiths a Hunter, 2014).

Jedná-li se ale o stres dlouhodobý, například stres opakující se při chození do zaměstnání, mluvíme o stresu chronickém. Ten je z klinického hlediska více nebezpečný než akutní. Časté spouštění procesů, které pomáhají zvládat stres, vede postupně ke vzniku zdravotních obtíží. Ty se mohou projevovat insomnií. Může jít o časté buzení nebo naopak neschopnost usnout. Jiný problém může být ve zhoršení trávení potravy. Jedinec trpící chronickým stresem může mít pravidelné projevy zvracení, nechutenství či průjmy. I když jsou tyto problémy konzultovány s lékařem, který může předepsat léky, dokud nedojde k odstranění spouštěče, obtíže mohou přetrvávat. Díky propojenosti osy mozek-mikrobiom může mít stres vliv i na složení mikrobů vyskytujících se ve střevech. Může působením stresových hormonů snížit přítok krve do střev a tím utlumit růst tělu prospěšných bakterií a současně podpořit množení patogenních agens (Ambrožová, 2017).

### **5.3. Alzheimerova choroba**

Ačkoliv doposud není zcela přesně znám účinek vlivu 5-HT, který je také vyráběn bakteriemi střev, bylo díky provádění pokusů na myších prokázáno, že poruchy serotoninového metabolismu významně přispívají ke vzniku neurodegenerativních procesů Alzheimerovy choroby (anglicky Alzheimer's disease). Dle studie z Maylandu (Wang a Kasper, 2014), by léčba probiotiky mohla částečně zvrátit tyto patologické procesy tím, že by u pacienta snížila hladinu kynureninu. Tuto teorii podporuje i fakt, že u chorob, jakými jsou Alzheimer, Parkinson, deprese, schizofrenie a další, jsou zaznamenávány vyšší hladiny cytokinů v krvi a současně zvýšená koncentrace kynureninu v tělech pacientů. Bylo zjištěno, že změny střevního mikrobiomu mohou vést ke změnám funkcí mozku, čímž jsou schopny ovlivnit chování pacienta (Sampson a Mazmanian, 2015). Studie uskutečněná v roce 2011 prokázala možnost modulace střevního mikrobiomu. Používáním sterilních zvířat, využitím probiotik a antibiotik, či transplantací fekální mikrobioty lze následně ovlivnit kognitivní funkce jedince. V jiné studii provedené o 4 roky později byla prověřena spojitost životního stylu s AD. Studie prokázala, že obezita může zvýšit riziko vzniku AD a současně snížit funkci mozku. Později bylo toto tvrzení upřesněno tím, že samotná obezita nemusí být přímo spouštěčem těchto problémů, ale spíše faktory s obezitou spojenými, v čemž s velkou pravděpodobností hraje významnou roli zastoupení mikroorganismů v trávicí soustavě (Sampson a Mazmanian, 2015).

## 5.4. Schizofrenie

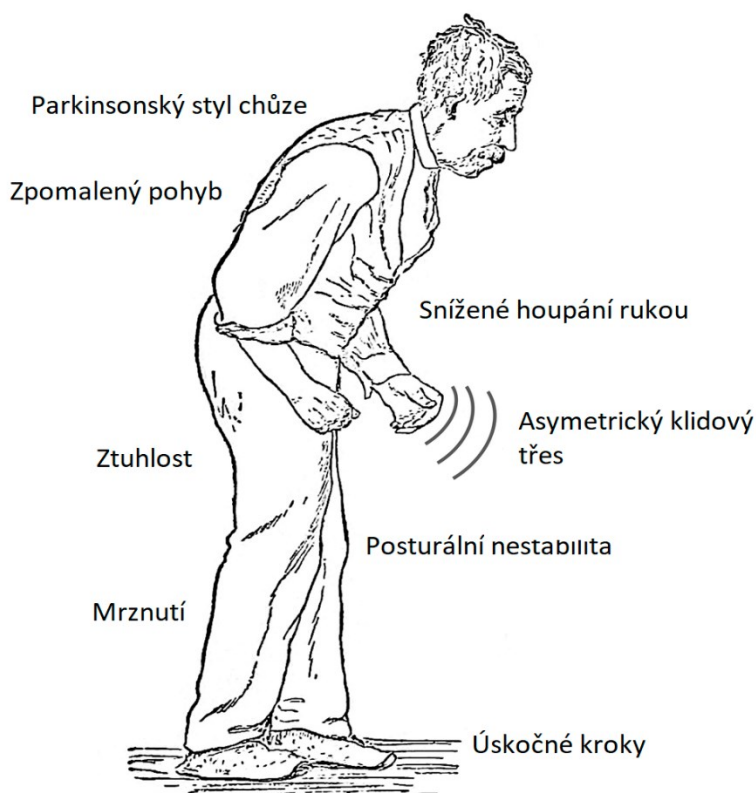
Tato choroba je charakteristická snížením schopnosti pociťovat a reagovat na emoce spolu se selháváním procesu myšlení. Její projevy mohou být různé sluchové halucinace, zmatení, nesouvislý výklad nebo sociální dysfunkce. Dodnes není zcela vysvětlený proces vzniku této nemoci, ačkoliv u pacientů s touto diagnózou je pozorována zvýšená aktivita IS a zesílení jeho reakce (Kelly *et al.*, 2020; Nemani *et al.*, 2015). Lékaři dále pozorovali zvýšení cytokinů odpovědných za protizánětlivou odpověď v séru těchto osob. Protože lze do patofyziologie této nemoci započítat nekontrolovatelnou infekci mozkových tkání, je možno předpokládat zapojení střevního mikrobiomu v boji proti této chorobě. Toto tvrzení je podloženo záznamem o pacientovi, který utrpěl zranění mozku. Následkem toho začaly bakterie střev produkovat specifické a zejména protizánětlivé cytokiny, kterými stimulovaly buňky imunitního systému ve střevech. Tyto imunitní buňky poté aktivovaly a stimulovaly další leukocyty, které se vyskytovaly v poraněné části mozku. Tím zlepšily a urychlily proces hojení poraněné tkáně. Dalším faktem bylo potvrzení dysbiózy GIT. Studie, která naměřila zvýšené protilátky proti *Saccharomyces cerevisiae*, který je brán jako ukazatel zánětu střev, byla navíc ověřena pitvou 82 pacientů. U 75 z nich byl prokázán zánět tlustého střeva (*colitis*) (Zeng *et al.*, 2021; Bioque *et al.*, 2021).

## 5.5. Parkinsonova choroba

Propojení mikrobioty střev s Parkinsonovou nemocí (anglicky Parkinson disease, PD) je v posledních letech stále více podporováno. Dle dostupných faktů začíná tato choroba právě v lidských střevech. Rané projevy byly zaznamenány i ve Světovém časopise gastroenterologie. V roce 2015 byla provedena studie, která zkoumala rané projevy Parkinsona spojené s fyziologickými procesy v GIT. Bylo zjištěno, že u testovaných 98 pacientů s touto nemocí se projevovalo až u 70 % z nich abnormální slinění, dysfagie, nauzea, zácpa a byly přítomny defekační dysfunkce. Studie také upozorňuje, že nebyla nalezená žádná souvislost mezi gastrointestinálními příznaky s pohlavím, příjmem vlákniny, věkem, antiparkinsonickou léčbou nebo úrovní aktivity. Překvapivým objevem studie bylo upřesnění příčiny vzniku hypersalivace. Zjistilo se, že ve skutečnosti u Parkinsonovi choroby nedošlo ke snížení produkce slin, ale právě ke zvýšení frekvence polykání, což způsobovalo onu hypersalivaci. Ta byla symptomatická u poloviny testovaných pacientů. V návaznosti na tento problém byla zjištěna také dysfunkce jícnu, která byla zaznamenána u 85 % testovaných osob (Scheperjans *et al.*, 2014).

Jedním z mnoha projevů PD je také zácpa. Ve stejné studii byl zaznamenán i delší čas průchodu potravy trávicím traktem, zejména pak tlustým střevem. Tato skutečnost byla popsána u léčených i neléčených pacientů. Závěrem tohoto pozorování bylo odhalení vyššího rizika vzniku PD u mužů s nepravidelnou stolicí (Mulak a Bonaz, 2015). Současně byla zjištěna dyssynergie pánevního dna u 65 % subjektů. Tato informace byla potvrzena díky anorektální manometrii spolu s využitím elektromyografie a defektografie análního svěrače.

U Parkinsonovy choroby byla spojena účast centrálního řízení polykání a bazálních ganglií. Také byla zaznamenána neurodegenerace a dysfunkce *locus coeruleus* (LC). Při experimentech na potkanech bylo prokázáno prodloužení doby trvání migrujícího motorického komplexu. MMK (anglicky Migrating motor complex-MMC) je vzor elektrické aktivity viditelný v GIT objevující se v pravidelném cyklu při hladovění (Cheng *et al.*, 2021). Bolesti břicha vyskytující se u Parkinsona mohou být do jisté míry způsobovány poruchami v neurální síti, která zahrnuje zejména LC, hipokampus nebo míchu. Do autonomních dysfunkcí projevujících se u PD spadají jak gastrointestinální dysfunkce, tak také dysfunkce kardiovaskulární, termoregulační, spánkové, dysfunkce urogenitálního systému a respirační abnormality.



Obrázek č. 10: Projevy Parkinsonovy choroby (Varsha, 2019)

## 5.6. Autismus

Mluvíme-li o autismu, máme na mysli vážnou neurovývojovou poruchu, jinak označovanou jako porucha autistického spektra (anglicky Autism spectrum disorder-ASD). Tato vada se projevuje zhoršenou schopností dítěte komunikovat a interagovat s lidmi ve svém okolí. U dětí s prokázanou ASD se často vyskytuje i dysbióza střevní mikrobioty a další problémy GIT (Yang *et al.*, 2017). Nejnovější výzkumy v oblasti ASD shromažďují stále více důkazů o tom, jak se podílí střevní mikrobiom člověka na patogenezi ASD. Současně se objevují spekulace o pravděpodobných mechanismech, díky kterým jsou mikroorganismy ve střevech schopny provádět změny v ose střeva–mozek. Nová zjištění silně podporují teorii potenciálních terapeutik pro ASD, kterými by mohla být probiotika (Mulle *et al.*, 2013) nebo samotná transplantace fekální mikrobioty z těla zdravého jedince do pacienta trpící ASD (Vendrik *et al.*, 2020). S hromadícími se důkazy se stále více odhaluje souvislost mezi dietami, gastrointestinálními faktory a ovlivněním průběhu symptomů ASD. Ale protože mechanismy, které jsou za tyto změny zodpovědné, zůstávají doposud ne zcela prozkoumány, došlo v některých případech ke zlepšení, ale v jiných naopak ke zhoršení příznaků. Tato fakta vycházejí ze zjištění, že bakterie střev jsou schopny štěpit sacharidy a aminokyseliny z pšeničných produktů, na krátké úseky mastných kyselin (anglicky Short chain fat acid–SCFA), které byly v těchto dietách doporučovány. V neposlední řadě byly kmeny *Clostridium* navrhнутy jako možné infekční příčiny způsobující ASD u dětí. Toto tvrzení bylo podpořeno faktem, že v raném věku jsou primárními bakteriemi syntetizující SCFA a současně kolonizující střeva právě tyto mikroorganismy. Navíc jsou kmeny *Clostridium* často rezistentní na mnohá antibiotika, která jsou nemocným dětem v mnoha případech konvenčně předepisována (Vuong a Hsiao, 2016).

Pacienti s ASD vykazovali, dle pozorování, komorbiditu s některými GIT poruchami. Těmi byly střevní léze, zvýšená propustnost střev, změny motility střev nebo dysbióza střevního mikrobiomu. Také byly zaznamenány problémy jako refluxní ezofagitida či ileální hyperplazie. Lékaři u pacientů navíc spojili možnou souvislost s dlouhodobým užíváním antibiotik při hospitalizaci, se vznikem symptomů ASD. Tyto informace podporují teorii, že následky způsobené dlouhodobým působením antibiotik nebo diety na střevní mikrobiotu, mohou mít vliv na funkci mozku tím i na symptomatologii u pacientů trpících ASD (Vuong a Hsiao, 2016).



## 6. Závěr

Protože problematika vlivu dysbiózy střevní mikrobioty na CNS a chování člověka začala být prozkoumávána teprve v nedávné době, tj. v počátku 21. století, nejsou dodnes přesně známy jak mechanismy, kterými jsou tato spojení umožněna, tak ani nelze se 100% jistotou určit mikroorganismy žijící ve střevech konkrétních osob. K tomu bude potřeba do budoucna vyvinout přesnější odběrové metody, které nám odhalí jejich zastoupení.

Na druhou stranu díky mnoha provedeným studiím je známo, jak velký vliv může mít mikrobiom střev na lidský organismus. S tím je velmi úzce spojena jeho dysbióza, která může zásadně ovlivnit, zda při úrazu bude hojení probíhat rychleji nebo ne. Může modulovat imunitní systém a tím bojovat s patogenními mikroorganismy. Může zpracovávat potravu na SCFA, které tělo následně využije k opravě a posílení trávicí trubice. Střevní mikrobiom může také zpomalovat či tlumit neurodegenerativní choroby jakými jsou Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba, Demence nebo Schizofrenie. Možné budoucí objevy by mohly velmi pomoci pacientům trpícím těmito nemocemi. V neposlední řadě je potřeba zaměřit se na účinky již používaných a prokázaných léků. Studování vlivů statinů a probiotik prokázalo, že tyto látky mají na střevní mikroorganismy velmi kladný vliv a je tak velmi pravděpodobné, že i spousta dalších běžně podávaných léků, může pomáhat s léčbou různých onemocnění.

Je tedy velmi důležité, aby se tato oblast studií dále rozvíjela. Kvůli dosavadním zjištěním je známo, že osoby s aktivním životním stylem jsou lépe připraveny na zdravotní obtíže, než osoby pohybově pasivní a konzumující obecně nezdravé potraviny. Platí zde totiž pravidlo, že čím zdravější životní styl, tím větší zastoupení mikrobů, kteří se starají o správný chod těla. Čím větší je jejich diverzita, tím více genů celkově mají a tím více látek jsou schopni syntetizovat.

## Literární zdroje

1. AHLUWALIA, Bani, Maria K. MAGNUSSON a Lena ÖHMAN, 2017. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. *Taylor and Francis Online* [online]. 1185–1193 [cit. 2021-06-29]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1349173>
2. ALLEN, M. Jacob, Lucy J. Mailing, Grace M. Niemi, Rachel Moore, Marc D. Cook, Bryan A. White, Hannah D. Holscher, Jeffrey A. Woods, 2018. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Medicine & Science in Sports & Exercise* [online]. **50**(4), 747–757 [cit. 2021-06-29]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29166320/>
3. AMBROŽOVÁ, Lucie, 2017. *Střevní mikrobiota a poruchy nálady* [online]. Hradec Králové [cit. 2021-06-27]. Dostupné z: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/78130?show=full>. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Katedra biologických a lékařských věd. Vedoucí práce Herink, Josef.
4. BÄCKHED, Fredrik, 2020. Förbättrad tarmmikrobiota vid behandling med kolesterolsänkare. *Göteborgs universitet* [online]. [cit. 2021-06-29]. Dostupné z: <https://www.gu.se/nyheter/forbatttrad-tarmmikrobiota-vid-behandling-med-kolesterolsankare-0>
5. BIOQUE, Miquel, Alexandre González-Rodríguez, Clemente Garcia-Rizo, Jesús Cobob, José Antonio Monreal, Judith Usall, Virginia Soriano, PNECAT Group, Javier Labad, 2021. Targeting the microbiome-gut-brain axis for improving cognition in schizophrenia and major mood disorders: A narrative review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [online]. **105**, 110130 [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110130>
6. BOIX-AMORÓS, Alba, Maria Carmen Collado, Belinda Van't Land, Anna Calvert, Kirsty Le Doare, Johan Garssen, Heather Hanna, Ekaterina Khaleva, Diego G. Peroni, Donna T. Geddes, Anita L. Kozyrskyj, John O. Warner, Daniel Munblit, 2019. Reviewing the evidence on breast milk composition and immunological outcomes. *Nutrition Reviews* [online]. **77**(8), 541–556 [cit. 2021-06-29]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz019>

7. BRAUN, Mazthias, R. RAMRACHEYA a P. RORSMAN, 2012. Autocrine regulation of insulin secretion. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [online]. **14**(3), 143–151 [cit. 2021-07-13]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01642.x>
8. BROWN, Josephine, Brian ROBUSTO a Laurence MOREL, 2020. Intestinal Dysbiosis and Tryptophan Metabolism in Autoimmunity. *Frontiers in Immunology* [online]. [cit. 2021-06-29]. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01741/full>
9. BUNDGAARD-NIELSEN, Caspar, Julie Kristine Knudsen, Søren Hagstrøm, Suzette Sørensen, Peter Leutscher 2017. Den humane tarmmikrobiota. *Ugeskriftet* [online]. 2–6 [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/den-humane-tarmmikrobiota>
10. BURUCOA, Christophe a Anthony AXON, 2017. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* [online]. [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891138/>
11. CAMILO, Vania, Toshiro SUGIYAMA a Eliette TOUATI, 2017. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* [online]. **22**(S1), e12405 [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hel.12405>
12. CARDING, Simon, Kristin Verbeke, Daniel T. Vipond, Bernard M. Corfe, Lauren J. Owen, 2015. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Taylor and Francis Online* [online]. [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/mehd.v26.26191%40zmeh20.2015.26.issue-s2>
13. CONTI, Pio, Francesco Carincib, Alessandro Caraffac, Gianpaolo Ronconid, Gianfranco Lessanie, Theoharis C. Theoharides, 2017. Link between mast cells and bacteria: Antimicrobial defense, function and regulation by cytokines. *Medical Hypotheses* [online]. **106**, 10–14 [cit. 2021-06-27]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.06.018>
14. CONWAY, P. L., S. L. GORBACH a B. R. GOLDIN, 1987. Survival of Lactic Acid Bacteria in the Human Stomach and Adhesion to Intestinal Cells. *Journal of Dairy Science* [online]. **70**(1), 1–12 [cit. 2020-12-27]. Dostupné z: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(87\)79974-3/pdf](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(87)79974-3/pdf)

15. CRESCI, Gail a Kristin IZZO, 2019. Gut Microbiome. *Science Direct* [online]. [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/gut-microbiome>
16. DURANTI, Sabrina, Lorena Ruiz, Gabriele Andrea Lugli, Héctor Tames, Christian Milani, Leonardo Mancabelli, Walter Mancino, Giulia Longhi, Luca Carnevali, Andrea Sgoifo, Abelardo Margolles, Marco Ventura, Patricia Ruas-Madiedo, Francesca Turrone, 2020. Bifidobacterium adolescentis as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. *Nature* [online]. 14112 [cit. 2021-06-27]. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-70986-z>
17. FERREIRA, Vinicius, Helena H.L. Borba, Aline de F. Bonetti, Leticia P. Leonart, Roberto Pontarolo, 2018. Cytokines and Interferons: Types and Functions. *Intech Open* [online]. [cit. 2021-06-29] Dostupné z: <https://www.intechopen.com/books/autoantibodies-and-cytokines/cytokines-and-interferons-types-and-functions>
18. FONTANA, Josef a Patrik MAĎA. Neurotransmisní systémy. *Funkce buněk a lidského těla* [online]. [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <http://fb.lt.cz/skripta/regulacni-mechanismy-2-nervova-regulace/5-neurotransmisni-systemy/>
19. FRÖHLICH, Esther, Aitak Farzia, Raphaela Mayerhofer, Florian Reichmann, Angela Jačan, Bernhard Wagner, Erwin Zinser, Natalie Bordag, Christoph Magnes, Eleonore Fröhlich, Karl Kashofer, Gregor Gorkiewicz, Peter Holzer, 2016. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain, Behavior, and Immunity* [online]. **56**, 140–155 [cit. 2021-06-29]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.02.020>
20. FRÜHAUF, Pavel, 2017. Střevní mikrobiota a možnosti ovlivnění. *Pediatric pro praxi* [online]. **18**(4), 239–242 [cit. 2021-06-27]. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2017/04/08.pdf>
21. FURNESS, John, 2006. *The Enteric Nervous System* [online]. Oxford: Blackwell Publishing [cit. 2021-06-26]. ISBN 978-1-4051-3376-0. Dostupné také z: [https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=pvkpdNHhI6cC&oi=fnd&pg=PP2&dq=enteric+nervous+system&ots=sPOXfnYAF4&sig=iX8SilvhLePQ7GF\\_Q6Z-TM1DL8&redir\\_esc=y#v=onepage&q=enteric%20nervous%20system&f=false](https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=pvkpdNHhI6cC&oi=fnd&pg=PP2&dq=enteric+nervous+system&ots=sPOXfnYAF4&sig=iX8SilvhLePQ7GF_Q6Z-TM1DL8&redir_esc=y#v=onepage&q=enteric%20nervous%20system&f=false)

22. GRENHAM, Sue, Gerard Clarke, John F. Cryan, Timothy G. Dinan, 2011. Brain–gut–microbe communication in health and disease. *Frontiers in Physiology* [online]. [cit. 2021-06-26]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094>
23. GRIFFITHS, B. B. a R. G. HUNTER, 2014. Neuroepigenetics of stress. *Neuroscience* [online]. **275**, 420–435 [cit. 2021-06-27]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.06.041>
24. HAN, Shuwen, Jianlan Gao, Qing Zhou, Shanshan Liu, Caixia Wen, Xi Yang, 2018. Role of intestinal flora in colorectal cancer from the metabolite perspective: a systematic review. *Dovepress* [online]. **2018**(10), 199–206 [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S153482>
25. HOLMES, Andrew a Carly ROSEWARNE, 2016. Gut bacteria: the inside story. *Australian Academy of Science* [online]. [cit. 2021-06-29]. Dostupné z: <https://www.science.org.au/curious/people-medicine/gut-bacteria>
26. CHASSARD, Dapoigny, M. Dapoigny, K. P. Scott, L. Crouzet, C. Del'homme, P. Marquet, J. C. Martin, G. Pickering, D. Ardid, A. Eschalier, C. Dubray, H. J. Flint, A. Bernalier-Donadille, 2012. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [online]. **35**(7), 828–838 [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x>
27. CHENG, Hwee Ming, Kin Kheong MAH a Kumar SELUAKUMARAN, 2021. Gastric Motility: (Migrating Motor Complex, Receptive Relaxation, Accommodation, Retropulsion). *Defining Physiology: Principles, Themes, Concepts* [online]. **2**, 21–22 [cit. 2021-07-13]. Dostupné z: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-62285-5\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-62285-5_6)
28. KELLY, John, Chiara Minutob, John F. Cryan<sup>cd</sup>, Gerard Clarke<sup>bc</sup>, Timothy G. Dinan, 2020. The role of the gut microbiome in the development of schizophrenia. *Schizophrenia Research* [online]. [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.02.010>
29. LANGE, Kathleen, Buerger M., Stallmach A., Bruns T., 2016. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Digestive Diseases* [online]. **34**(3) [cit. 2021-06-27]. Dostupné z:

[https://www.karger.com/Article/  
Abstract/443360](https://www.karger.com/Article/Abstract/443360)

30. LATORRE, R., C. Sternini, R. De Giorgio, B. Greenwood-Van Meerveld 2015. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain–gut communication. *Neurogastroenterology & Motility* [online]. **28**(5), 620–630 [cit. 2021-06-26]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nmo.12754>
31. LI, Chen, Jiaying CHEN a Shuai Cheng LI, 2020. Understanding Horizontal Gene Transfer network in human gut microbiota. *Gut Pathogens* [online]. **12**(33) [cit. 2021-7-13]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s13099-020-00370-9>
32. LUCAS, Sébastien, Yasunori Omata, Jörg Hofmann, Martin Böttcher, Aida Iljazovic, Kerstin Sarter, Olivia Albrecht, Oscar Schulz, Brenda Krishnacoumar, Gerhard Krönke, Martin Herrmann, Dimitrios Mougiakakos, Till Strowig, Georg Schett, Mario M. Zaiss, 2018. Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss. *Nature Communications* [online]. **9**(55) [cit. 2020-12-30]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02490-4>
33. MAEDA, Yuichi, Takashi Kurakawa, Eiji Umemoto, Daisuke Motooka, Yoshinaga Ito, Kazuyoshi Gotoh, Keiji Hirota, Masato Matsushita, Yoki Furuta, Masashi Narazaki, Noriko Sakaguchi, Hisako Kayama, Shota Nakamura, Tetsuya Iida, Yukihiko Saeki, Atsushi Kumanogoh, Shimon Sakaguchi, Kiyoshi Takeda, 2016. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. *Rheumatoid Arthritis* [online]. **68**(11), 2646–2661 [cit. 2020-12-30]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.39783>
34. MAWE, Gary a Jill M. HOFFMAN, 2013. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [online]. **10**, 473–486 [cit. 2021-06-29]. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2013.105>
35. MAZZOLI, Roberto a Enrica PESSIONE, 2016. The Neuro-endocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling. *Frontiers in Microbiology* [online]. [cit. 2021-06-27]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01934>
36. MIYAKE, Sachiko, Sangwan Kim, Wataru Suda, Kenshiro Oshima, Masakazu Nakamura, Takako Matsuoka, Norio Chihara, Atsuko Tomita, Wakiro Sato, Seok-Won

- Kim, Hidetoshi Morita, Masahira Hattori, Takashi Yamamura, 2015. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIV and IV Clusters. *Plos One* [online]. [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137429>
37. MODI, Sheetal, James J. COLLINS a David A. RELMAN, 2014. Antibiotics and the gut microbiota. *The journal of Clinical investigation* [online]. **124**(10), 4212–4218 [cit. 2021-06-27]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1172/JCI72333>
38. MULAK, Agata a Bruno BONAZ, 2015. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World Journal of Gastroenterology* [online]. **21**(37), 10609–10620 [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4588083/>
39. MULLE, Jennifer, William G. SHARP a Joseph F. CUBELLS, 2014. The Gut Microbiome: A New Frontier in Autism Research. *Current Psychiatry Reports* [online]. **15**(337) [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2fs11920-012-0337-0>
40. NEMANI, Katlyn, Reza Hosseini Ghomi, Beth McCormick, Xiaoduo Fan, 2015. Schizophrenia and the gut–brain axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [online]. **56**, 155–160 [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.08.018>
41. O'MAHONY, S M., G. Clarkeac, Y. E. Borrea, T. G. Dinanac, J. F. Cryan, 2015. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research* [online]. **277**, 32–48 [cit. 2021-06-26]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>
42. PEIRCE, Jason a Karina ALVIŇA, 2019. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *Journal of Neuroscience Research* [online]. **97**(10), 1223–1241 [cit. 2021-06-29]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jnr.24476>
43. PROLACTON, 2018. *Prolacton* [online]. [cit. 2020-12-27]. Dostupné z: <https://prolacton.cz>
44. SAMPSON, Timothy a Sarkis K. MAZMANIAN, 2015. Control of Brain Development, Function, and Behavior by the Microbiome. *Cell and Host Microbe* [online]. **17**(5), P565–576 [cit. 2021-06-29]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.011>

45. SCHEPERJANS, Filip, Velma Aho, Pedro A. B. Pereira, Kaisa Koskinen, Lars Paulin, Eero Pekkonen, Elena Haapaniemi, Seppo Kaakkola, Johanna Eerola-Rautio, Marjatta Pohja, Esko Kinnunen, Kari Murros, Petri Auvinen, 2014. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *International Parkinson and Movement Disorder Society* [online]. **30**(3), 350–358 [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/mds.26069>
46. SITARAMAN, Divya, Melissa Zars, Holly LaFerriere, Yin-Chieh Chen, Alex Sable-Smith, Toshihiro Kitamoto, George E. Rottinghaus, Troy Zars, 2007. Serotonin is necessary for place memory in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **105**(14), 5579–5584 [cit. 2021-06-26]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1073/pnas.0710168105>
47. SVIHUS, Birger, 2014. Function of the digestive system. *Journal of Applied Poultry Research* [online]. **23**(2), 306–314 [cit. 2021-06-26]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3382/japr.2014-00937>
48. URBÁNEK, Karel, 2003. Nežádoucí účinky antibiotik na gastrointestinální trakt. *Klinická farmakologie* [online]. Olomouc: Ústav farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice [cit. 2020-12-27]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2003/02/06.pdf>
49. VAILLANT Angel A. Justiz a Ahmad QURIE, 2020. Interleukin. *The National Center for Biotechnology Information* [online]. University of the West Indies [cit. 2021-06-27]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499840/>
50. VENDRIK, Karuna, Rogier E. Ooijevaar, Pieter R. C. de Jong, Jon D. Laman, Bob W. van Oosten, Jacobus J. van Hilten, Quinten R. Ducarmon, Josbert J. Keller, Eduard J. Kuijper, Maria Fiorella Contarino, 2020. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [online]. [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.00098/full>
51. VUJKOVIC-CVIJI, Ivan, Richard M. Dunham, Shoko Iwai, Michael C. Maher, Rebecca G. Albright, Mara J. Broadhurst, Ryan D. Hernandez, Michael M. Lederman, Yong Huang, Ma Somsouk, Steven G. Deeks, Peter W. Hunt, Susan V. Lynch, Joseph M. McCune, 2014. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease



- progression and tryptophan catabolism. *Science Translational Medicine* [online]. **5**(193), 193ra91 [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23843452/>
52. VUONG, Helen a Elaine Y. HSIAO, 2016. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry Journal* [online]. **81**(5), P411–423, [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.024>
53. WANG, Yan a Lloyd H. KASPER, 2014. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, Behavior, and Immunity* [online]. **38**, 1–12 [cit. 2021-06-26]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.12.015>
54. YANG, Yongshou, Jinhua TIAN a Bo YANG, 2018. Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life Sciences* [online]. **194**, 111–119 [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.027>
55. ZENG, CuiRong, Ping Yang, Ting Cao, YuXiu Gu, NaNa Li, BiKui Zhang, Ping Xu, YiPing Liu, ZhiYing Luo, HuaLin Cai, 2021. Gut microbiota: An intermediary between metabolic syndrome and cognitive deficits in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [online]. **106**, 110097 [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110097>

## Zdroje obrázků

1. CRESCI, Gail A. M., 2019. *Factors known to impact the gut microbiome* [online]. [cit. 2021-06-29]. Dostupné z: [https://ars.els-cdn.com/content/image/3-s2.0-B9780128143308000044-f04-02-9780128143308.jpg?\\_](https://ars.els-cdn.com/content/image/3-s2.0-B9780128143308000044-f04-02-9780128143308.jpg?_)
2. SHEPELEVA, Titiana, 2019. *Helicobacter Pylori*. *News Medical* [online]. [cit. 2021-04-16]. Dostupné z: [https://d2jx2rerrg6sh3.cloudfront.net/image-handler/ts/20171023120551/ri/673/picture/2017/10/shutterstock\\_586012724.jpg](https://d2jx2rerrg6sh3.cloudfront.net/image-handler/ts/20171023120551/ri/673/picture/2017/10/shutterstock_586012724.jpg)
3. CUSABIO TEAM. IgA. *CUSABIO Technology* [online]. 2018 [cit. 2020-11-04]. Dostupné z: <https://www.cusabio.com/c-20792.html>
4. BACKSTRÖM, Tobias a Svante WINBERG, 2007. Serotonin. *Frontiers in Neuroscience* [online]. [cit. 2020-11-12]. Dostupné z: [https://www.frontiersin.org/files/Articles/294719/fnins-11-00595-HTML/image\\_m/fnins-11-00595-g001.jpg](https://www.frontiersin.org/files/Articles/294719/fnins-11-00595-HTML/image_m/fnins-11-00595-g001.jpg)
5. YATES, Justin, 2021. Gaba receptor. *Medical Neuroscience: Neurophysiology Module 7* [online]. [cit. 2021-07-15]. Dostupné z: <http://pittmedneuro.com/img/GABAa.jpg>
6. DR. MAX, 2021. *Prolacton* [online]. [cit. 2021-07-09]. Dostupné z: [https://www.drmax.cz/\\_i/1491904058.webp?m2=%2Fmedia%2Fcatalog%2Fproduct%2Fp%2Fr%2Fprolacton\\_1.jpg&w=350&h=350&fit=contain&format=webp](https://www.drmax.cz/_i/1491904058.webp?m2=%2Fmedia%2Fcatalog%2Fproduct%2Fp%2Fr%2Fprolacton_1.jpg&w=350&h=350&fit=contain&format=webp)
7. MEDICINE H, 2021. *Metronidazol* [online]. [cit. 2021-07-10]. Dostupné z: <https://img.medicineh.com/img/drugs-medications/metronidazole-15.jpg>
8. BENU, 2021. *Advance Cholesten cps.60* [online]. [cit. 2021-06-19]. Dostupné z: <https://www.benu.cz/data/images/img-large-product/7/27207.jpg>
9. HAVLOVÁ, Barbora, 2020. Schéma syntézy 5-HT. *Kulturistika* [online]. Fitness Trade [cit. 2020-11-15]. Dostupné z: <https://www.kulturistika.com/storage/443e3a71-serotonin-tryptophan-5-ht-synthesis.png>
10. VARSHA, Sabhnani, 2019. The movement symptoms of Parkinson's disease. *Irish Examiner* [online]. [cit. 2021-04-19]. Dostupné z: [https://www.irishexaminer.com/cms\\_media/module\\_img/3831/1915877\\_2\\_articleinline\\_bn-920792\\_f9b3c1a42ee646b0a1eacd73374c7e86.png](https://www.irishexaminer.com/cms_media/module_img/3831/1915877_2_articleinline_bn-920792_f9b3c1a42ee646b0a1eacd73374c7e86.png)