

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2019

ANASTASIIA TREBUNSIKH

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

**Mikrobiom zažívacího traktu člověka.**

Anastasiia Trebunskikh

Bakalářská práce

2019

**ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE**  
(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Anastasiia Trebunskikh**

Osobní číslo: **C15434**

Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**

Studijní obor: **Zdravotní laborant**

Název tématu: **Mikrobiom zažívacího traktu člověka**

Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

**Zásady pro vypracování :**

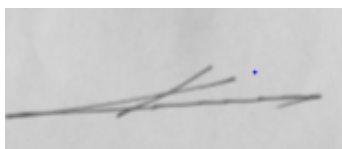
1. Vypracujte literární rešerši popisující tento složitý systém zažívacího traktu. Věnujte se vlivu mikrobiálního osídlení na funkci imunitního systému. Popište proměnlivé složení mikrobiomu v různých fázích člověka. Věnujte se funkci antibiotik, probiotik a prebiotik.
2. Literární zdroje čerpejte zejména z databází WOS a Medline i dostupných informacích SZÚ.
3. Bakalářskou práci zpracujte dle směrnice Univerzity Pardubice 9/2012

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

Vedoucí bakalářské práce: **doc. Ing. Marcela Pejchalová, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**



Prof. Ing. Petr Kalenda. Csc.

Děkan

L.S.



Prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.

Vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji:

Tuto práci 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., autorský zákon, 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.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne

Anastasiia Trebunskikh

Poděkování:

Chtěla bych poděkovat Ing. Marcele Pejchalové, Ph.D za odborné vedení, pomoc a cenné rady při vypracování bakalářské práce.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce obsahuje základní informace o anatomii a fyziologii zažívacího traktu člověka. Věnuje se popisu střevního mikrobiomu a jeho vlivu na tělo člověka. Práce popisuje čtyři onemocnění člověka a jejich spojení se střevním mikrobiomem a imunitou. Jsou to obezita, Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida a intolerance laktózy.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Mikrobiom, zažívací trakt, Střevo, Onemocnění, intolerance laktózy.

## **TITLE**

Microbiology of the digestive tract

## **ANNOTATION**

This bachelor thesis contains basic information about anatomy and physiology of the human digestive tract. It deals with the description of intestinal microbiome and its influence on the human body. The work describes four human diseases and their association with intestinal microbiome and immunity. These are obesity, Crohn's disease and ulcerative colitis

## **KEYWORDS**

Microbial, digestive tract, intestine, Disease, lactose intolerance

## Obsah

<b>ÚVOD</b> .....	11
<b>1. Anatomie a fyziologie trávicí soustavy</b> .....	12
<b>1.1 Anatomie dutiny ústní</b> .....	12
<b>1.3 Anatomie tlustého a tenkého střeva</b> .....	13
<b>1.4 Anatomie jater</b> .....	14
<b>1.5 Anatomie slinivky břišní</b> .....	14
<b>2. Střevní mikrobiom</b> .....	15
<b>2.1 Faktory, ovlivňující mikrobiom</b> .....	15
<b>2.2 Bakteriální složení střevního mikrobiomu</b> .....	17
<b>2.3 Popis bakterie</b> .....	18
<b>2.4 Metabolismus živin</b> .....	23
<b>3. Imunitní systém a mikrobiom</b> .....	24
<b>3.1 Imunitní systém a strava</b> .....	24
<b>3.2 Ochrana proti patogenům</b> .....	25
<b>4. Onemocnění ovlivňující střevní mikrobiom</b> .....	26
<b>4.1 Obezita</b> .....	26
<b>4.1.1 Metabolické změny</b> .....	26
<b>4.1.2. Mikrobiální složení</b> .....	26
<b>4.1.3 Popis bakterie</b> .....	27
<b>4.2 Crohnova choroba</b> .....	28
<b>4.2.1 Klinické projevy Crohnovy choroby</b> .....	28
<b>4.2.3 Mikroorganismy způsobující Crohnovu chorobu</b> .....	29
<b>4.2.4 Bakterie přispívající k léčbě Crohnovy choroby</b> .....	31
<b>4.3 Ulcerózní kolitida</b> .....	33
<b>4.3.1 Klinické projevy ulcerózní kolitidy</b> .....	34
<b>4.3.2 Mikroorganismy v souvislosti s ulcerózní kolitidou</b> .....	34
<b>4.3.3 Bakterie přispívající k léčbě ulcerózní kolitidy</b> .....	35
<b>4.4 Alergické choroby a intolerance</b> .....	37
<b>5. Závěr</b> .....	38
<b>LITERATURA</b> .....	39



## SEZNAM ILUSTRACÍ, TABULEK A GRAFŮ

**Obr 1.** Graf znázorňující měnící se zastoupení bakterií, od narození do dospělosti

**Obr 2.** Zastoupení nejvíce dominantních bakteriálních kmenů u lidí

**Tabulka 1.** Složení mikroflóry gastrointestinálního traktu

**Obr.3** *Escherichia coli*

**obr.4** *Salmonella*

**Obr.5** *Clostridium*

**Obr.6** *Bacteroides fragilis*

**obr. 7** *Staphylococcus aureus*

**Obr.8** Snímek z transmisního elektronového mikroskopu –adherentně invazivní kmen E. coli

**Obr.9** Ulcerózní kolitida-mírná zánětlivá aktivita

**Obr.10** Ulcerózní kolitida-středně těžká zánětlivá aktivita

**Obr.11** Ulcerózní kolitida-vysoká zánětlivá aktivita

**Obr. 12** Ulcerózní kolitida s hlubokými vředy

**Obr. 13** Rozdíl Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

HCl - kyselina chloro-vodíková

MO- mikroorganism

GIT – gastrointestinální systém, trakt

BB-beta buňky

rRNA – ribozomální ribonukleová kyselina

DNA-deoxyribonukleová kyselina

RNA-ribonukleová kyselina

PRR-pattern recognition receptors

IgA-imunoglobulin A

IgM-imunoglobulin M

SIgA-Sekretovaný imunoglobulin A

IL-interleukiny

CD-označení antigenů molekul na povrchu buňky

TNF- $\alpha$ -tumor necrosis factor (faktor nádorové nekrózy)

IL-1, IL-12, IL-18 -interleukiny

IFN- $\gamma$ -interferon

TGF- $\beta$ -transforming growth factor (transformující růstový faktor)

*B. bifidum, B. longum - Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum*

*S.aureus- Staphylococcus aureus*

CD- Crohnova choroba

*MAP- Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis*

AIEC- Adherentně-invazivní Escherichia coli

*E. coli - Escherichia coli*

UC - Ulcerózní kolitida

## ÚVOD

Mikrobiom je soubor všech mikroorganismů, který se neskládá jen z bakterií, ale také z virů, hub a prvoků. Mikrobiom je důležitý pro správné fungování zažívacího traktu člověka, pomáhá trávení a chrání organismus před různými patogeny. Změny ve složení mikrobiomu vedou ke vzniku patologických látek a toxinů a kvůli tomu vzniká poruchy imunitního systému i rozvoj onemocnění. Při onemocnění dochází nejen k tvorbě toxinů ale i k mechanickému poškození sliznice a vzniku zánětů. Mezi nejvýznamnější civilizační onemocnění patří obezita, Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida a intolerance laktózy.

# 1. Anatomie a fyziologie trávicí soustavy

## 1.1 Anatomie dutiny ústní

Dutina ústní je tvořena předsíní a vlastní dutinou ústní. Předsíní dutina je prostor mezi rty a zubními oblouky horní a dolní čelisti. Vlastní dutina ústní je prostor mezi zubními oblouky a vchodem do hltanu. Dutina ústní je místem, kde se potrava dostává do prvního kontaktu s trávicím traktem. Probíhá zde její mechanické zpracování (žvýkání) a zároveň získávání informací o její kvalitě. Mechanická příprava potravy spočívá v rozměňování pomocí zubu a jazyka. Jazyk se skládá z tří částí: těla, kořene a hrotu. Jazyk je spojen s dutinou ústní pomocí jazykové uzdičky a příčně pruhované svaloviny. Zuby jsou jedny z nejtvrdějších částí lidského těla a jsou nezbytné pro žvýkání. Žvýkání usnadňuje a urychluje trávení. Potrava v dutině ústní se částečně rozpouští ve slinách. Sliny jsou sekretem tří párů velkých slinných žláz (žláza příušní, žláza podčelistní, žláza podjazyková). Jsou významné pro správnou funkci dutiny ústní, jícnu a žaludku. Ochraňují dutinu ústní před infekcí a omezují vznik zubního kamene. Je to bezbarvá, slabě alkalická tekutina. Denně tvoří přibližně 1,5 litru slin. Skládá se z vody (99%), hleu a soli. Produkují enzymy amyláza (trávení sacharidů) a lysozym (antibakteriální význam). (Trojan et. al., 2003)

## 1.2 Anatomie hltanu, jícnu a žaludku

Hltan je místem, kde dochází k oddělení vstupu do zažívacího traktu a do dýchacích cest. Hltan je dlouhý 12 až 14 cm a je rozdělen na 3 oddíly: ústní část, nosohltan, hrtanový úsek. Jícen je hrudní část trávicí trubice, která je dlouhá 25 cm. Jícen je před páteří a jeho funkce posun potravy do žaludku (potrava jím prochází beze změn). Žaludek je vakovitý orgán, který je uložen na levé straně v horní části dutiny břišní. V žaludku potrava skladovaná, mechanicky zpracovaná a trávena, ale vstřebování je minimální. Obsah žaludku je 2–3 litry. Žaludek se skládá ze 3 částí. Česlo (vstup jícnu do žaludku), tělo žaludku a vrátník (vývod do tenkého střeva). Žaludek vytváří žaludeční šťáva, která se skládá ze silné kyseliny například HCl (pH=2). Žaludeční šťáva se skládá z kyseliny, která tvoří cca 0,5 % a vody, která tvoří 99 %. Kyselina rozpouští vazivo, zabraňuje kvašení, aktivuje pepsinogen na pepsin, tvoří celkovou kyselost, dezinfekční účinky. Pepsin je to proteolytický enzym, který štěpí bílkoviny. V žaludku probíhá lipáza (žaludeční lipáza), která štěpí tuk na glycerol a mastné kyseliny. (Schmidt et. al., 1993)

### 1.3 Anatomie tlustého a tenkého střeva

Tlusté střevo je dlouhé asi 1,5 m a průměr cca 5 až 8 cm. Potrava jím prochází asi 12 hodin. Neobsahuje klky, ale mají výrazné krypty (prohlubně), které produkují hlen. Hlen chrání povrch střeva před kontaktem s mikroby a před mechanickým poškozením. Tenké střevo je dlouhé 3 až 5 metrů. Trávení v něm probíhá 5 hodin. Sliznice má vstřebávací schopnosti a obsahuje: pohárkové buňky (tvoří hlen), trubicovité střevní žlázy (vylučují střevní šťávu), lymfatické uzly a velké množství klků. Sliznice pokrytá buněčnými výběžky (klky), které zvětšují vstřebávací povrch. Tenké střevo má kruhové řasy a dochází k velmi rychlému odumírání buněk i nahrazování novými. Střevo je náročný na tvorbu membrán a metabolismus membránových lipidů. Při narušení tohoto metabolismu mohou vzniknout poruchy ve střevním epitelu. V tlustém střevě žijí anaerobní a fakultativně anaerobní organismy – bakterie, viry, kvasinky. (Hollister et. al., 2014).

Tenké střevo dělíme na dvanáctník, lačnick a kyčelník. Dvanáctník (duodenum) dlouhý 25 až 30 cm, má tvar nepravidelné podkovy, vylučují do něj žlučovod a slinivka břišní. Lačnick je širší než dvanáctník, uložený převážně v levé jámě kyčelní a probíhá v něm intenzivní trávení a vstřebávání. Kyčelník je nejkratší a nejužší část tenkého střeva, ústí do slepého střeva. Do tenkého střeva ústí vývody trávicích žláz. Dochází zde ke štěpení tuků a bílkovin a ke vstřebávání živin, včetně vitamínů. V tenkém střevě přítomný trávicí enzymy, které mají vliv na mikroorganismy. Tlusté střevo navazuje na tenké přes výběžek (apendix). Ten funguje jako imunitní orgán, obsahuje velké množství lymfatických uzlin. Za slepým střevem následuje tračnick a konečnick. Tračnick je nejdelší část tlustého střeva, který neobsahuje klky. V tračnicku nedochází k vstřebávání živin, vstřebává se voda a vytvářejí se exkrementy. Žije zde hodně symbiotických bakterií, které syntetizují důležité látky. Funkce tlustého střeva: vstřebávání vody, minerálů a glukózy (zahuštění tráveniny), tvorba hlenu – slepuje nestrávené zbytky potravy, vzniká stolice. Ochrana sliznici před mechanickým a chemickým poškozením. (Ganong et. al.,1999)

Stolice Obsahuje nestrávené zbytky škrobu, tukové kapky, buničinu z ovoce a zeleniny, vazivo, bakterie, epitelie, žlučová barviva a vodu. Vyprazdňování stolice je reflexní děj, který je však ovládán vůlí. Množství a složení je ovlivněno potravou, kterou jsme přijali. Potíže mohou být například: zácpa, průjem, acholická stolice (bělavá, šedá stolice, která vzniká při poruchách vyprazdňování žluči), meléna stolice (černá, obsahuje natrávenou krev. Přítomnost krve znamená, že je krvácení v horních oddílech GIT), enterorhágie stolice (čerstvává krev ve stolici při zánětech, nádorech, hemeroidech) (Hollister et. al., 2014)

## 1.4 Anatomie jater

Játra patří mezi životně důležité orgány, která tvoří žluč. Žluč je významná pro trávení a transport lipidů a produktů jejich enzymatického štěpení. Z jater se vylučuje cholesterol a žlučová barva (bilirubin). Játra (hepar) jsou největším orgánem těla. U dospělého muže mají hmotnost 1400 až 1800 gramů a u ženy 1200 až 1500 gramů. Tvoří asi 1/50 celkové hmotnosti organismu. Játra se nachází v pravém podbráničním prostoru.

(Brodanová et.al, 1993)

Základní stavební jednotkou jater je jaterní lalůček, který má tvar nepravidelného mnohostěnu o velikosti 1 – 2,5 mm. Lalůček se skládá z trámčů jaterních buněk. Trámec je tvořen dvěma řadami těsně k sobě přiložených jaterních buněk, které jsou velmi metabolicky aktivní. Játra mají celou řadu funkcí: metabolické funkce, tvorba a vylučování žluči, vaskulární funkce, imunitní funkce. (Lata et.al., 2005)

## 1.5 Anatomie slinivky břišní

Slinivka břišní je 25 cm dlouhá, šedorůžové barvy. Uložená slinivka břišní za žaludkem. Má tři základní části: hlava (vyplňuje ohbí dvanáctníku), tělo a ocas (dotýká se sleziny). Slinivka břišní je smíšená žláza, která produkuje sekrety (pankreatická šťáva), inzulín a glukagon. (glukagon je tvořen alfa buňkami). Povrch je složen z lalůčků, které jsou složeny z žlázového epitelu. Z lalůčků vycházejí kanálky, které se spojují v hlavní pankreatický vývod. Slinivka břišní má Langerhansovy ostrůvky. Jsou to shluky bb (beta buňky), které tvoří inzulín, který snižuje hladinu cukru v krvi. V slinivce břišní probíhá tvorba pankreatické šťávy. Pankreatická šťáva je čirá, zásaditá tekutina (neutralizuje kyselou tráveninu ze žaludku). Vyloučí se jí cca 0,5 – 1 litr/den. Skládá se z anorganických a organických látek například trypsin – v duodenu se aktivuje na trypsinogen a pankreatická amyláza. (Mountcastle et.al., 1993)

## 2. Střevní mikrobiom

V lidském těle se nachází velké množství mikroorganismů. Bakterie tvoří asi 90 % všech buněk v lidském těle. Mikrobiom člověka se skládá také z Archaea i virů. (Belizario et.al., 2015).

Mikroflóra lidského těla se začíná formovat již na počátku života a v jeho průběhu se může měnit v závislosti na věku, způsobu stravování a používáním léků. Ke zkoumání střevního mikrobiomu je potřeba získat vzorky stolice a pak z těchto vzorků je nutno izolovat DNA. (Jandhyala et. al., 2015)

Nejčastěji se pro další zkoumání využívá 16S rRNA sekvenování nebo celogenomové Sekvenování. (Hollister et. al., 2014)

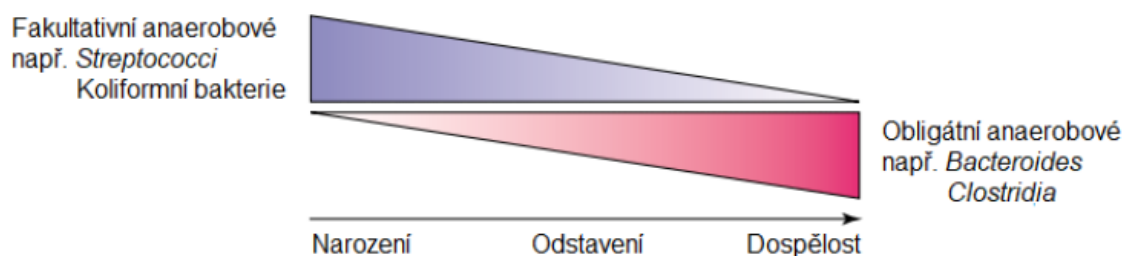
### 2.1 Faktory, ovlivňující mikrobiom

#### 1. Věk

Dřív se myslelo, že lidský organismus je sterilní, až do porodu. Poslední studie však naznačily, že střevní mikrobiom se začíná tvořit již v děloze. Díky kultivaci bakterií u zdravých novorozenců a sekvenci genů 16S rRNA se prokázala přítomnost bakterií, rodů *Escherichia-Shigella*, *Enterococcus*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* a *Streptococcus* (Hollister et.al., 2014).

Po porodu se začíná mikrobiom vyvíjet a časem se stabilizuje a kolem tří let vykazuje již částečnou shodnost s mikrobiomem dospělého člověka. (Yatsunenکو et.al., 2012)

U dospělých většinu života je složení mikrobiomu stabilní a výrazněji se vlivem věku začíná měnit až kolem 75-85 let. Ve stáří se zvyšuje zastoupení bakterií kmene *Bacteroidetes*. Ale je nižší podíl bakterií rodu *Bifidobacterium*, *Clostridium* a kmene *Firmicutes* (Claesson et.al., 2011)



**Obr 1.** Graf znázorňující měnící se zastoupení bakterií, od narození do dospělosti (Hooper et.al., 2004)

## 2. Stravování

Už v dětství stravování má vliv na složení střevního mikrobiomu. U dětí kojených mateřským mlékem se nejčastěji setkává stafylokokové a streptokokové bakterie i bifidobakterie. U dětí krmených umělou výživou je mikrobiom podobný více mikroflóre dospělého člověka a obsahuje fakultativní anaerobové *Bacteroides*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* a *Enterobacteriaceae* (Collado et. al., 2012)

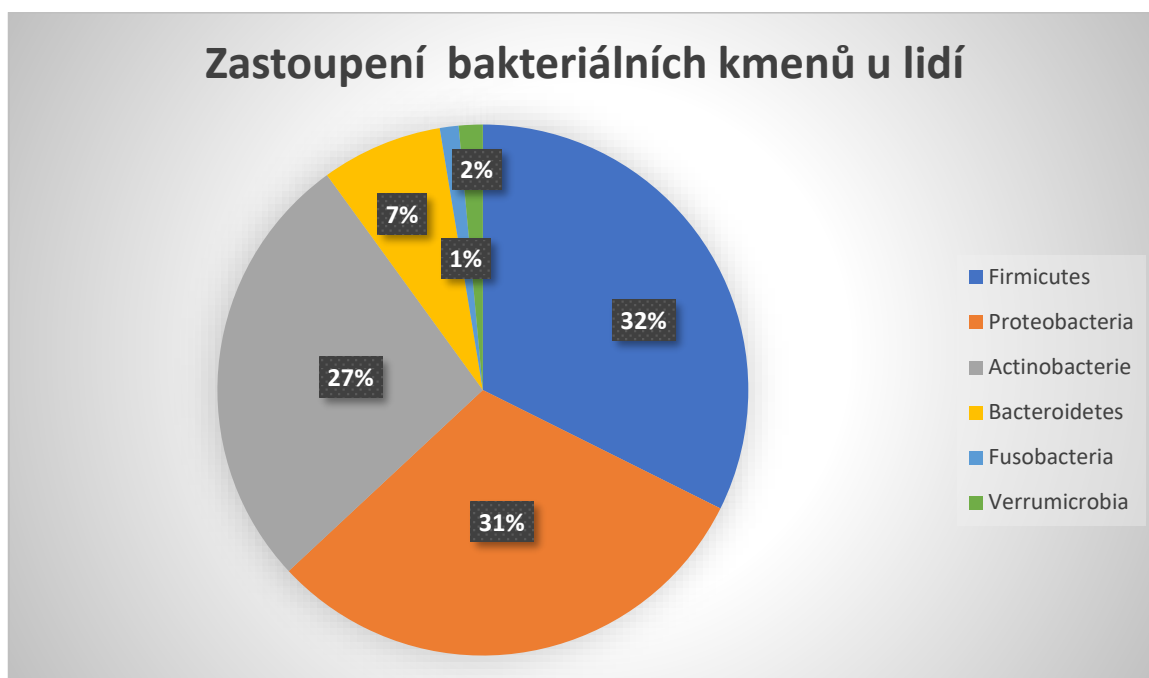
U dospělých, kteří pravidelně jedí ovoce, zeleninu a vlákninu byl zaznamenán větší počet bakterií, které metabolizují rostlinné polysacharidy z kmene *Firmicutes*. Zatím co strava s vysokým obsahem masa, cukrů, tuků a nízkým obsahem vlákniny zhoršuje zdraví a může vést až k obezitě, koronárním cévním onemocněním a nádorům. Lidé z té skupiny mají vyšší počet bakterií tolerujících žluč (Albenberg et. al., 2014).

## 3. Probiotika

Probiotika jsou živé organismy přidávané do potravy. Mezi probiotika patří zástupci rodů *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. Ovlivňují rovnováhu střevní mikroflóry a mají schopnost potlačovat růst patogenních mikroorganismů, stimulace epiteliálních buněk střeva a opevnění střevní stěny. Probiotika mají obsahovat bakterie, které budou odolné vysokému pH v žaludeční šťávě a žlučovým solím, aby se dostaly nepoškozeně do střevního prostředí. Díky jejich působení je lze využívat při léčbě poruch střev, střevních zánětů a syndromu dráždivého tračníku. (Chapman et. al., 2012).



## 2.2 Bakteriální složení střevního mikrobiomu



**Obr 2.** Zastoupení nejvíce dominantních bakteriálních kmenů u lidí

Střevní mikrobiom člověka se skládá z anaerobních, fakultativní anaerobních a aerobních bakterií (Sekirov et.al., 2010). Střevní mikrobiom je složen z více než 35 000 bakteriálních kmenů. Ve střevě se nachází přibližně 1% kvasinkových organismů, 29% grampozitivních bakterií a 70% gramnegativních bakterií. (Frank et. al.,2007)

V tenkém střevě je vrstva sliznice méně definovaná; špičky klků nejsou pokryty mucinem. Vnitřní vrstva hlenu je téměř bez mikrobů, a proto množství bakterií a jejich rozmanitost je větší v tlustém střevě oproti tenkému střevu. Typický střevní mikrobiom člověka obsahuje  $10^{13}$ - $10^{14}$  organismů, což je podobné počtu lidských buněk například kůže, která obsahuje asi  $10^{12}$  bakterií. (Pabst et. al., 2017).

Dominující bakteriální kmény střevní mikroflóry jsou *Firmicutes* a *Proteobacteria*, *Actinobacteria*.

Méně zastoupené bakterie jsou *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* a *Verrucomicrobia*.

(Hollister et. al., 2014)

Mikroorganismy	Počty mikroorganismů			
	Žaludek	Lačník	Kyčelník	Tračník
Celkový počet MO	0-10 <sup>3</sup>	0-10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>9</sup>	10 <sup>10</sup> -10 <sup>12</sup>
<b>Bakterii</b>				
Čeď Enterobacteriaceae	0-10 <sup>2</sup>	0-10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup> -10 <sup>7</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>12</sup>
Streptokoky	0-10 <sup>3</sup>	0-10 <sup>4</sup>	10 <sup>2</sup> -10 <sup>6</sup>	10 <sup>5</sup> -10 <sup>10</sup>
Stafylokoky	0-10 <sup>2</sup>	0-10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup> -10 <sup>5</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>9</sup>
Laktobacily	0-10 <sup>3</sup>	0-10 <sup>4</sup>	10 <sup>2</sup> -10 <sup>3</sup>	10 <sup>6</sup> -10 <sup>10</sup>
Kvasinky	0-10 <sup>3</sup>	0-10 <sup>2</sup>	10 <sup>2</sup> -10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup>
Bifidobakteria	vzácně	0-10 <sup>4</sup>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>9</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>11</sup>
Klostridia	vzácně	vzácně	10 <sup>2</sup> -10 <sup>4</sup>	10 <sup>6</sup> -10 <sup>11</sup>
Eubakteria	vzácně	vzácně	vzácně	10 <sup>10</sup> -10 <sup>12</sup>
Bakteroidy	vzácně	0-10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>7</sup>	10 <sup>10</sup> -10 <sup>12</sup>

**Tabulka 1.** Složení mikroflóry gastrointestinálního traktu

### 2.3 Popis bakterie

*Proteobacterie* je velký kmen bakterií. K proteobakteriím patří mnoho patogenních druhů, jako *Escherichia*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Brucella*, *Helicobacter*. Všechny proteobakterie jsou gramnegativní, jejich membrána se skládá z lipopolysacharidů. Mnoho proteobakterií mají bičíky, ale některé jsou nepohyblivé. Většina proteobakterií je fakultativně nebo obligátně anaerobní a heterotrofní.

Rod *Escherichia*. Typovým druhem rodu je *Escherichia coli*, která se běžně nachází v tlustém střevě okamžitě po narození. Jedná se o fakultativní anaerobní bakterii, která je schopna odčerpávat ze střeva přebytečný kyslík a tím umožňuje striktním anaerobům osídlivat střevní trakt. Podílí se také na tvorbě různých vitamínů, například B12, K1a K2. Kromě příznivých

vlivů na zdraví hostitele, může mít také i patogenní vlastnosti, přičemž je jedním z nejčastějších původců bakteriálních průjmů. (Bednář et. al., 1996)



**obr.3** *Escherichia coli* (zdroj: Brandenburg, 2014)

Rod *Salmonella* je rod gramnegativních bakterií, fakultativně anaerobní, netvoří spory, většinou pohyblivé, rychle rostoucí bakterie, nenáročné na podmínky. Mezi nejvýznamnější onemocnění člověka způsobené salmonelou patří břišní tyfus a salmonelóza z potravin.

Břišní tyfus je nemoc způsobená bakterií *Salmonella typhi*. Toto závažné onemocnění je přenášeno stravou nebo kontaminovanou vodou. Bakterie se množí v krvi. Břišní tyfus je závažné infekční onemocnění vyskytující se především v méně vyspělých zemích Asie a Afriky. Projevuje se vysokou horečkou, únavou, nechutenstvím, zimnicí, bolestmi hlavy a břicha. Dochází ke zvětšení jater a sleziny, na kůži se může objevit růžová vyrážka, bývá přítomna zácpa a méně často průjem.



**obr.4** *Salmonella typhi* (zdroj: [www.idimages.org](http://www.idimages.org))

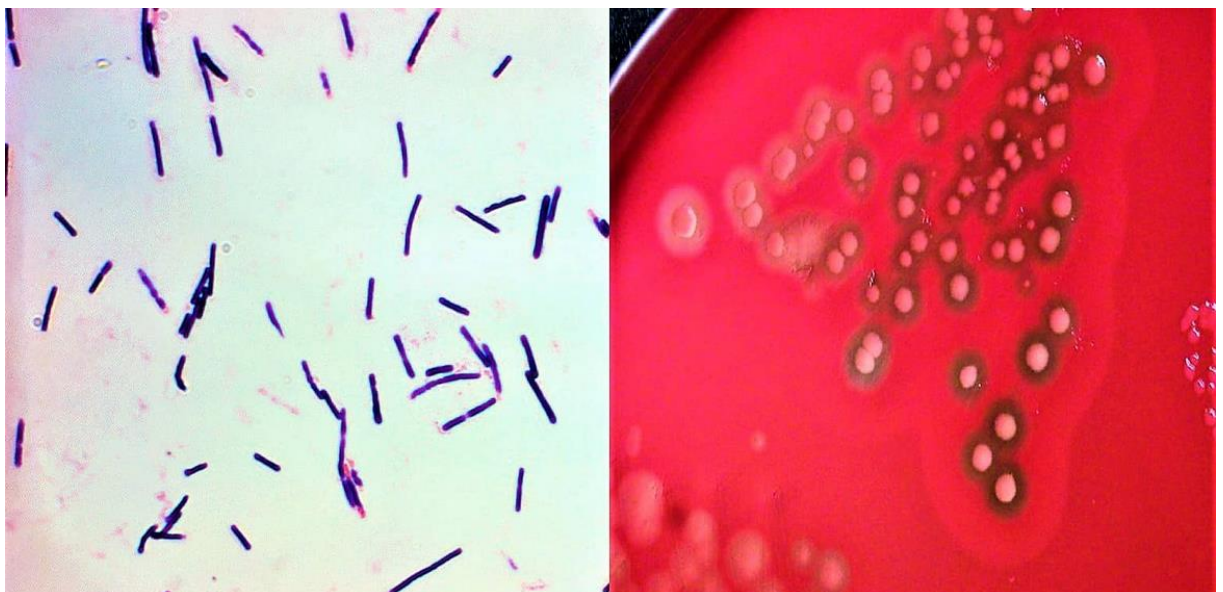
Salmonelóza je střevní onemocnění, který se da poznat podle průjmů, které jsou řídké a vodnaté, obsahují i hlen a případně i krev. Přidávají se k nim horečka, bolesti břicha, nevolnost a časté je i zvracení. Nejčastějším původcem je ve střední Evropě *Salmonella enteritidis*.

*Actinobacterie* je významný kmen grampozitivních bakterií. Patří k nejběžnějším zástupcům bakterie v půdě. Hrají důležitou roli v rozkladu organických látek (celulóza, chitin). K actinobacteriím patří *Mycobacterium*, *Corynebacterium*, *Nocardia*, *Rhodococcus*. Tyto bakterie mohou způsobovat i onemocnění.

*Firmicutes* je kmen bakterií, z nichž je většina grampozitivních. *Firmicutes* mají kulaté buňky (koky) nebo tyčinky. Kmen můžeme rozdělit na 3 třídy: *Clostridie* jsou anaerobní, *Bacilli*, které jsou obligátní či fakultativně aerobní, třetí třídou jsou *Mollicutes*. (Robin et. al.,2006)

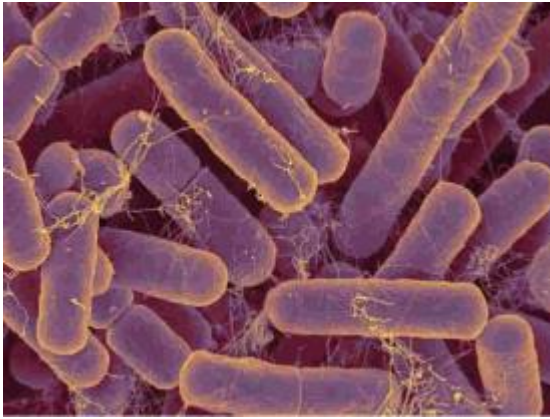
Rod *Clostridium* představuje grampozitivní, sporulující tyčinky rostoucí za anaerobních podmínek. Tyto mikroorganismy se nacházejí v trávicím traktu a jsou schopné tvořit enzymy, které pomáhají trávit proteiny, sacharidy a mastné kyseliny ve střevech. (Bednář et. al.,1994).

Do rodu patří *Clostridium Botulinum*. Tato bakterie může vést k závažné intoxikaci botulotoxinem a vyvolává onemocnění botulismus (otrava termolabilním botulotoxinem). Dalším zajímavým druhem je *Clostridium tetani*. Bakterie je přítomná v půdě nebo jako parazit v trávicí soustavě zvířat. V případě poranění může vést k rozvoji závažného onemocnění tetanus. Projevuje se křečemi a ztrátou koordinace svalových pohybu. (Bednář et. al., 1996; Votava et. al., 2003)



**Obr.5** Clostridium (zdroj: PARAMEDICS WORLD DEVOTED TO INCREDIBLE PARAMEDICS)

*Bacteroidetes* je docela velký kmen gramnegativních bakterií. Do toho kmene patří 3 třídy: *Bacteroidetes*, *Flavobacteria* a *Sphingobacteria*. Mnoho bakterií z kmene *Bacteroidetes* jsou součástí střevní mikroflóry člověka. Některé se však mohou stát patogeny a způsobovat infekce. Příkladem takové bakterie je *Bacteroides fragilis*. (Murray et. al., 2005)



**Obr.6** *Bacteroides fragilis* (zdroj: a Fractured Reality)

*Fusobacterie* jsou anaerobní gramnegativní tyčinky. Některé druhy jsou součástí běžné mikroflóry trávicí soustavy. Mnoho *Fusobacterií* jsou patogenní a způsobují široké spektrum lidských onemocnění, jako je nekróza tkání a septikémie (masivní přítomnost bakterií v krvi), hrají roli v onemocněních plodu a předčasných porodech. Mezi známé druhy patří *Fusobacterium nucleatum* a *Fusobacterium necrophorum*.

*Verrucomicrobie* je kmen gramnegativních bakterií, patří do kmenu *Verrucomicrobiales*, *Opitutales* a *Puniceococcales*. (Choo et. al., 2007)

*Bifidobacterie* představují anaerobní grampozitivní, nesporulující tyčinky, větvcí se na svém konci do tvaru Y (Bednář et. al., 1994). Patří do běžné flóry dutiny ústní, zažívacího traktu zvířat a lidí. Vysoké počty bifidobakterií jsou typické především pro mláďata sající mléko, kde tvoří více než 95% střevní mikroflóry. U dospělých jedinců klesá jejich podíl asi na 25 %. Bifidobakterie vytváří hlavně vitamíny skupiny B, silné kyseliny (acetát, laktát), které snižují pH okolního prostředí (Mazánková et. al., 2011)

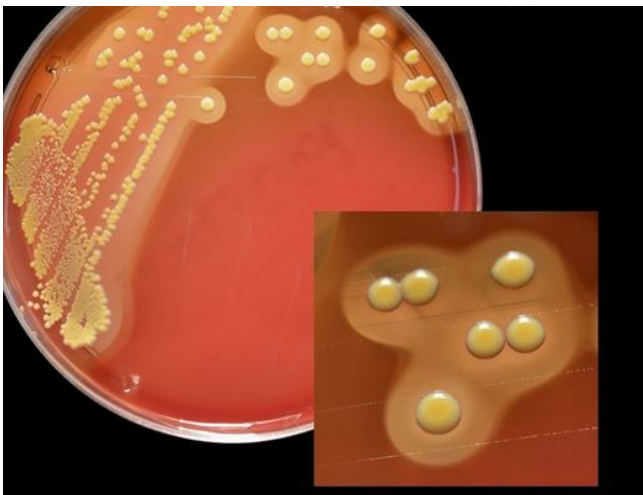
*Eubacterium* je rod anaerobních grampozitivních nesporulujících tyčinek. Patří mezi ně: *Eubacterium lentum*, *Eubacterium tortuosum*

*Lactobacillus* zahrnuje grampozitivní tyčinky různé délky, pouze zřídka pohyblivé a nesporulující. Většina z nich je fakultativně anaerobní. Tyčinky jsou uspořádané v krátkých řetězcích a osídlují GIT lidí. (Sedláček et. al., 2007) Nachází se zejména v proximální části

tenkého střeva, nejvíce jsou pak zastoupeny v kyčelníku. Patogenní jsou jen velmi vzácně. (Bednář et. al., 1994)

Stafylokoky jsou grampozitivní, fakultativně aerobní koky. Na rozdíl od ostatních mikrobuů dovedou růst i v přítomnosti 10% NaCl (Votava et. al., 2003). Stafylokoky patří mezi všudypřítomné bakterie. Jsou často izolovány z různých potravin živočišného původu (maso, mléko, sýr) a z různých zdrojů v prostředí jako je půda, voda, písek a prach. Nejvýznamnější jsou *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermidis* (Sedláček et. al., 2007).

*Staphylococcus aureus* je to fakultativně anaerobní, nepohyblivý, grampozitivní kok. Buňky nejčastěji vytváří hroznovité shluky. *S. aureus* produkuje zlatožlutý pigment na krevním agaru. *S. aureus* (obrázek 6.) přirozeně osídluje kůži a oblast nosohltanu lidí a zvířat. Při oslabení imunitního systému hostitele je schopen vyvolat různá onemocnění – kožní záněty, pneumonie, syndrom toxického šoku, syndrom opařené kůže, abscesy a sepse.



**obr. 7** *Staphylococcus aureus* (zdroj: [www.bacteriainphotos.com](http://www.bacteriainphotos.com))

*Staphylococcus epidermidis* je grampozitivní, nepohyblivé, nesporulující koky. Tvoří nepravidelné shluky nebo dvojice. Některé kmeny mají pouzdro. Vyvolává nosokomiální infekce a sepse.

*Streptococcus* zahrnuje grampozitivní, fakultativně anaerobní a nesporulující koky (Votava M., 2003). Streptokoky jsou komenzály nebo paraziti obratlovců, kteří se vyskytují hlavně na povrchu sliznic člověka (mandle), v horních cestách dýchacích, v GIT. Některé druhy jsou vysoce patogenní pro člověka a zvířata. Příkladem může být *Streptococcus pyogenes* (McFarland et. al., 2000; Sedláček et. al., 2007).

## 2.4 Metabolismus živin

Jednou z hlavních metabolických funkcí bakterií nacházejících se v lidském střevě je fermentace sacharidů. Za anaerobních podmínek dochází k vzniku mastných kyselin, acetátu, butyrátu a propionátu. Propionáty jsou zdrojem energie pro epitelové buňky tlustého střeva.

Spolu s nimi vznikají plyny jako například: vodík, metan a oxid uhličitý. A dochází k tvorbě energie, kterou bakterie potřebují pro svůj růst a udržování buněčných funkcí.

(Cummings et.al., 1987)

Mezi tyto fermentující bakterie patří druhy z rodu *Bacteroides* a čeledi *Clostridiaceae* a *Lactobacillaceae*. (Belizario et. al., 2015)

Bakterie střeva se podílejí na odbourávání bílkovin na aminokyseliny a dále na biogenní aminy. Pomocí bakteriálního enzymu histamindekarboxylázy, který se nachází ve fermentačních bakteriích (například laktobacily) dekarboxylují L-histidin na histamin a díky enzymu glutamát-dekarboxyláze se přeměňuje glutamát na kyselinu gama-aminomáselnou.

(Thomas C.M., 2012) (Hollister et. a., 2014)

Další z důležitých funkcí je syntéza vitamínu K a cholinů. Cholin je základní složkou acetylcholinu a podílí se na metabolismu tuků v játrech. Některé střevní mikroorganismy mohou cholin využívat pro tvorbu trimethylaminu, ethylacetátu a ethanolu

(Krishnan et. a., 2015) (Arslan et. a., 2014).

Na tvorbě cholinu se podílí bakterie rodu: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* a *Fusobacteria*. Vitamín K je rozpustný v tucích a zároveň důležitý pro správný růst kostí a srážení krve. Lze jej přijímat v potravě, ale také se na jeho tvorbě podílí bakterie z rodu *Bacteroides* (Flore R et. a., 2013).

### 3. Imunitní systém a mikrobiom

Imunitní systém a mikrobiom mají symbiotický vztah. Imunitní systém brání anatomické, fyzikální nebo chemické přechodu bakterií a bakteriálních produktů do systémové cirkulace. Při přerušení těsného spojení nebo ztráty produkce hlenu jsou aktivovány pattern recognition receptors (PRR) imunitních buněk pomocí bakteriálních lipopolysacharidů, peptidoglykanu nebo DNA, RNA. Střevní mikroflóra reguluje produkci IgA. (Fagarasan S.,2010).

Střevní dendritické buňky si mohou po několik dní uchovat malý počet živých komenzálů. Komenzál je neškodný příživník živící se zbytky potravy hostitele. Svého hostitele nijak nepoškozují. (Macpherson et. al.,2004).

Tyto dendritické buňky následně reagují s B a T buňkami v Peyerových placích (limfoidní tkáň tenkého střeva, tvořící součást slizničního imunitního systému), čímž se produkují IgA specifické pro komenzálové antigeny. Ve vnitřních zárodečných centrech Peyerových plaků z B buňky vzniká přechod z IgM na IgA. Hlavní třída imunoglobulinů je IgA, která se produkuje v mukózních tkáních, včetně střev. SIgA pokrývá komenzální bakterie a rozpustné antigeny, tím zabraňují vazbu na hostitelský epitel. (Fagarasan et. al., 2010).

SIgA tedy podporuje funkci střevních bariér a pomáhá udržovat vzájemný mutualismus mezi hostitelem a komenzály. Mutualismus je vzájemné prospěšná symbióza.

Adheze segmentovaných vláknitých bakterií k hostitelskému epitelu zvyšuje produkci sérového amyloidového proteinu, který podporuje produkci IL-6 a IL-23 CD11c+ (Ivanov et. al., 2009).

Někteří patogenní zástupci čeledi *Enterobacteriaceae*, jako jsou *Salmonella* a virulentní kmeny rodu *Escherichia* a *Klebsiella*, produkují siderofory, které jsou odolné proti vazbě na lipokalín-2 (sloužící k omezení řady bakteriálních druhů), čímž získávají konkurenční výhodu v prostředí zanícených střev. (Skaar et. al., 2010).

Společné změny vztahu hostitel-mikrob v důsledku infekce, včetně aktivace T buněk může vést k chronickému onemocnění. (Hand et. al., 2016).

#### 3.1 Imunitní systém a strava

Potraviny představují nejen zdroj živin pro růst těla i pro udržení základních funkcí, ale obsahují také stravovací složky, které se chovají jako antigeny. U zdravých jedinců se sérové hladiny zánětlivého cytokinu IL-17 zvyšuje po jedné hodině po požití hyperkalorické snídaně. U jedinců, kteří jedli ke snídani ovocné šťávy (obsahující polyfenoly) hodnota IL-17 zůstává stejná. Polyfenoly jsou význačné pro svou pozoruhodnou protiinfekční aktivitu, která se projevuje snížením sérové koncentrace IL-17 (Peluso et. al., 2014).



### 3.2 Ochrana proti patogenům

Mikroby pocházejí z okolí, stravy a ústní dutiny. Fyziologicky kolonizované povrchy těla komenzálními bakteriemi jsou vnitřně chráněny před patogeny. Můžeme říct, že je to vysoce účinný obranný mechanismus. (Lawley et. al., 2013)

Například mikroby, které produkují krátké mastné kyseliny, podporují slizniční bariéru a ovlivňují spotřebu kyslíku epitelialními buňkami, čím zvětšují funkci epitelialních bariér (Kelly et. al., 2015).

Probiotické i patogenní bakterie jsou schopné ovlivnit činnost dendritických buněk a produkci cytokinů. Patogenní bakterie způsobují zvyšování hladin cytokinů, které způsobují zánět a mezi ně patří TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12, IL-18 a IFN- $\gamma$ . Probiotické bakterie naopak mohou zvyšovat hladiny protizánětlivých cytokinů, mezi něž patří IL-4, IL-10, IL-13, TGF- $\beta$  nebo IFN- $\alpha$ . Některé cytokiny mohou v závislosti na situaci působit jak prozánětlivě i protizánětlivě. Způsob působení cytokinu závisí i na dalších faktorech: jako je množství cytokinů, cílová buňka, na kterou působí nebo aktivační signál. Běžně dostupný probiotický preparát Biopron (obsahující čtyři druhy laktobacilů, tři druhy bifidobakterií a jeden druh streptokoka), který je používán v terapii nespecifických střevních zánětů, vyvolal produkci IL-10 a zabraňoval produkci IL-12 v dendritických buňkách izolovaných z krve a střevní tkáně. (Hand et. al., 2016).

## 4. Onemocnění ovlivňující střevní mikrobiom

### 4.1 Obezita

Celosvětovým problémem je obezita, která postihuje hlavně obyvatele pokročilých států. Je charakteristická nadměrným tvořením tukové tkáně v těle (Kwok *et al.*, 2015). V České republice trpí různou mírou obezity až 30% obyvatel. Hlavní příčinou obezity je nezdravé stravování, kdy energetický příjem je větší než výdej a člověk má nedostatek pohybu. Obezita s sebou přináší mnoho zdravotních problémů. Hlavní z nich je diabetes mellitus 2. typu (cukrovka), kardiovaskulární choroby, vysoký cholesterol, a některé druhy rakoviny. (Giordano *et. al.*, 2016).

V posledních několika letech se vědci začali zabývat, jak obezita může ovlivňovat střevní mikrobiom.

#### 4.1.1 Metabolické změny

Při porovnávání střevního mikrobiomu zdravých a obézních myší se zjistilo, že mikrobiom obézních myší obsahoval geny kódující enzymy pro metabolismus sacharidů a díky tomu, přijímal více energii z potravy a produkoval více krátkých mastných kyselin. (Sommer *et. al.*, 2013).

Bakterie poskytují přibližně 10% potřebné dávky energie (zdrojem jsou krátké mastné kyseliny) pro hostitele. Následně se energie využívá pro syntézu glukózy a triglyceridů. Z toho vyplývá, že při zvýšení mikrobiální metabolické aktivity o 1%, došlo by také k nárůstu příjmu energie o 20 kcal (za předpokladu, že denní výdej je 2000 kcal), což by vedlo ke vzrůstu hmotnosti o téměř 1 kg ročně (Aquirre *et. al.*, 2015).

#### 4.1.2. Mikrobiální složení

Zdraví a obézní jedinci se také liší v zastoupení jednotlivých rodů bakterií. Mikrobiom obézních myší prokazoval 50% pokles bakterií kmene *Bacteroidetes* a vyšší vzrůst bakterií z kmene *Firmicutes*. Pokud obézní jedinci podstoupili dietu a snížili svoji váhu, tak zastoupení bakterií *Bacteroidetes* se zvýšilo z 3 % na 15 % a zároveň nastal pokles bakterií *Firmicutes* (Kotzampassi *et. al.*, 2014).

Změny v mikrobiomu se však netýkají jen *Bacteroidetes* a *Firmicutes*. V roce 2009 vědci prováděli výzkum na myších a zjistili, že u obézních myší se zvýšil výskyt rodů *Halomonas* a *Sphingomonas* z kmene Proteobacterie a naopak se snížil počet bakterií rodu *Bifidobacterium* z kmene *Actinobacterie* v porovnání s hubenými jedinci. Obezita má také vliv na přítomnost archeí. Studie na myších ukázala, že nejvíce početná metanogenní archea v lidském střevě.

Archei mají vliv na bakterie, které tráví polysacharidy. Archei zvyšují jejich produktivitu, čím se zvyšuje příjem kalorií a může vzrůstat hmotnost (Samuel et. al., 2007).

### **4.1.3 Popis bakterie**

*Halomonas* jsou halofilní bakterie, které vyžadují vysokou koncentraci NaCl v okolí. Jsou vysoce univerzální, pokud jde o jejich schopnost úspěšně růst v různých teplotách a pH. Jsou to gramnegativní tyčinkovité buňky, které jsou obvykle nepigmentované nebo zbarvené žlutě. Bez přítomnosti dusičnanů jsou schopny anaerobního růstu pomocí glukózy.

*Sphingomonas* byl definován v roce 1990 jako skupina gramnegativních, tyčinkovitých, chemoheterotrofních (získávají energii oxidací organické látky. Příkladem je kvašení-bez přítomnosti kyslíku a dýchání-s přítomnosti kyslíku), aerobních bakterií. Májí jediný polární bičík s pomalou pohyblivostí. Vytvářejí žlutý nebo bílý kolonie. (Toh et. al., 2011).

## 4.2 Crohnova choroba

Crohnova choroba je chronické zánětlivé onemocnění, které se může projevit v jakékoli části trávicího ústrojí. Výskyt Crohnovy choroby v horní části trávicího traktu je vzácné (kolem 2 % případů). Nejčastěji bývá postiženo v oblasti spojení tenkého (50 %) a tlustého (30 %) střeva. Onemocnění se vyskytuje častěji v průmyslově vyspělých zemích. V ČR se objevuje v počtu 20 nových nemocných na 100 000 obyvatel za rok. (Ditě et. al., 2001)

Charakteristika dané nemoci je střídání úseků postižených zánětem s úseky zdravého střeva, ale bývá spojena s tvorbou abscesů, které se nejčastěji vyskytují mezi střevními kličkami, ale mohou být pánevní a jaterní. Pištělí jsou to kanálky spojující místa zánětu s jakýmkoliv jiným místem, který mohou být: vnitřní: (enteroenterické) a vnější (břišní stěny). (Kohout et. al., 1998).

### 4.2.1 Klinické projevy Crohnovy choroby

Crohnova choroba s sebou přináší spoustu projevů. Mezi nejčastější patří tyto tři: průjem (může být s příměsí krve), bolesti břicha a úbytek na váze. Další z projevů jsou mimostřevní příznaky, které se vyskytují u více než 40 % pacientů. Například horečka, úbytek hmotnosti, může se projevit i zvýšenou únavou, vyšším výskytem aftů v dutině ústní. Může vést ke vzniku artritidě (zánětlivé onemocnění kloubu), konjunktivitidě (zánět spojivek), jaterní steatózě (abnormální hromadění lipidů v buňkách) a venózní trombóze (je vznik krevní sraženiny v hlubokém žilním systému). (Lukáš et. al., 1997)

Dále mezi ostatní příznaky CD patří časté nucení ke stolici, zvracení, zvýšená teplota, záněty a vředy v oblasti konečníku (Lukáš et. al., 1999). Dále malá absorpce žlučových kyselin, železa, vápníku, a vitamínů A, D, E a K, které vedou ke vzniku žlučových kamenů, anémie a hypokalcémie. Vznik nemoci nezávisí na pohlaví člověka a má dvouvrcholový výskyt, první maximum je mezi 15.-22. rokem a druhé mezi 50.-80. rokem života (D'Amato et. al., 2013).

### 4.2.2 Léčba Crohnovy choroby

Nemoc je nejčastěji diagnostikována v období dospívání a ve věku mezi 20 a 35 let. V diagnóze Crohnovy nemoci hraje hlavní roli podrobná anamnéza a klinické vyšetření, základní laboratorní vyšetření (odběr krve) a specializovaná vyšetření: endoskopické vyšetření střeva – kolonoskopie, která umožňuje i odběr vzorku střevní sliznice (biopsii) pro diagnostiku, ultrazvuk, počítačová tomografie nebo magnetická rezonance. (Huvar et. al., 2007).

Léčba Crohnovy choroby je velmi individuální. Někdy se podaří pacienta kompletně zbavit všech obtíží, jindy se nemoc vrací. Léčba zahrnuje klidový režim, úpravu stravy, určité léky a

také probiotika na podporu střevní mikroflóry. Probiotika obsahují jeden nebo více kmenů bakterií, například *Escherichia coli*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*. Léčba se neskládá jen z terapie medikamentózní ale i chirurgické. Medikamentózní léčba využívá preparáty kyseliny 5-aminosalicylové, kortikoidy, protibakteriální léky (které snižují množství antigenů ve střevech a také mohou měnit bakteriální složení ve střevech). Chirurgická léčba se používá v případech, kdy pacienti mají ohraničené místo zánětu na krátký úsek střeva. Část střeva se chirurgicky odstraní, čímž dojde k vymizení potíží nemocného. Kromě braní léků je též důležité dodržovat dietu. Lidé s Crohnovou nemocí často špatně snášejí mléko, ořechy, luštěniny. Naopak velmi pozitivně působí nenasycené mastné kyseliny, které jsou obsaženy v rybách.

### 4.2.3 Mikroorganismy způsobující Crohnovu chorobu

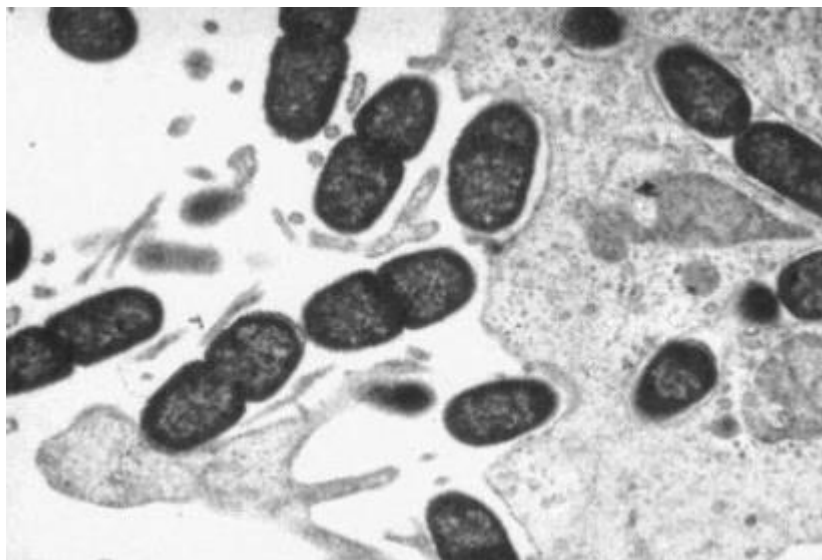
Jedním z druhů bakterií, který mohou způsobovat Crohnovu chorobu je *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis*, která způsobuje Johnovu nemoc neboli paratuberkulózu u krav, koz a ovcí. Bakterie je už nějakou dobu podezřívána také z rozvoje Crohnovy choroby u lidí. Johnova nemoc a Crohnova choroba jsou velmi podobná onemocnění. Velká část případů Crohnovy choroby totiž začíná zánětem dýchacích cest a plic. Teprve potom dochází k rozvoji typického postižení zažívacího traktu. (Golan et. al., 2009). *Mycobacterium avium* je grampozitivní bakterie. Bakteriální stěna je složena z tlusté voskovité vrstvy lipidů a polysacharidů. Zatímco mnoho mykobacterií produkuje glykolipidy, MAP to nedělá. *Mycobacterium avium* adhezuje k mukóze střevního epitelu a migruje k apikálnímu (vrcholový) povrchu pohárkových buněk, které napadá a kolonizuje a tím dochází k poškození tkáně a vzniku zánětu.

Naser a Shafran v roce 1999 měli experiment, kdy nechali reagovat rekombinantní antigeny *Mycobacterium avium* p35 a p36 se séry. V experimentu se účastnilo 110 lidí, z nichž 61 trpělo Crohnovou chorobou, 12 ulcerózní kolitidou a 35 bylo zdravých.

Výsledky ukázaly, že u lidí s Crohnovou chorobou 93 % sér reagovalo alespoň s jedním antigenem a 77 % reagovalo s oběma antigeny. Výsledky testů ukazují, že vznik Crohnovy choroby souvisí s bakterií *Mycobacterium avium*. Další experiment byl proveden pomocí PCR a vzorkem pro zkoumání byla krev. V krvi u 50 % pacientů s Crohnovou chorobou byla přítomna *Mycobacterium avium*. U pacientů s ulcerózní kolitidou byla *Mycobacterium avium* nalezena ve 22 % případech a u zdravých jedinců s *Mycobacterium avium* se vůbec nevyškytovala.

Adherentně-invazivní *Escherichia coli* (AIEC) je patotyp bakterie *E. coli*, bývá často izolován ve spojení s chronickým zánětem střeva (Darfeuille-Michaud et. al., 2002) U pacientů s CD v tenkém střevě 21,7 % AIEC, a u zdravých jedinců 6,2 % AIEC. Ve vzorcích z tlustého střeva byla AIEC zaznamenána u 3,7 % pacientů s Crohnovou chorobou a u 1,9 % zdravých jedinců. (Darfeuille-Michaud et. al., 2004)

AIEC kolonizují střevní sliznici adhezí k epiteliálním buňkám. Díky makropinóze proniknou dovnitř buněk (například makrofágů) a jsou schopny intracelulárně přežít a množit se. Schopnost adheze je jedna z klíčových vlastností mnohých patogenů GIT. Díky adhezi bakterie se mohou kolonizovat na povrch, tvořit biofilmy a odolávat vlivům prostředí. Ve srovnání s kmeny *E. coli* u zdravých jedinců adheze *E. coli* mají nižší frekvenci, než *E. coli* izolované od pacientů s CD (Darfeuille-Michaud et. al., 1998). K adhezi slouží fimbrie typu I, které jsou základní pro široké spektrum bakterií. Na adhezi se kromě fimbrií typu I podílejí také bičíky. (Boudeau et. al., 2001). Analýza bakterií *E. coli* u pacientů s Crohnovou chorobou potvrdila, že tento patotyp je opravdovým intracelulárním patogenem. Adsorpce AIEC je zprostředkována aktinovými filamenti i mikrotubuly (Boudeau et. al., 2000).



**Obr.8** Snímek z transmisního elektronového mikroskopu –adherentně invazivní kmen *E. coli*  
zdroj: Rolhion a kol. 2005

Bakterie rodu *Helicobacter* velice často kolonizují gastrointestinální trakt. Mohou vést k vzniku idiopatických střevních zánětů. U *Helicobacter pylori* bylo prokázáno, že indukuje produkci protizánětlivých cytokinů, včetně IL-8 a vyšší koncentrace antigenů vůči *Helicobacter pylori* může přispět k rozvoji CD (Oliveira et. al., 2006).

*Helicobacter pylori* je spirální, mikroaerofilní, gramnegativní bakterie, která kolonizuje žaludeční sliznici. Je schopna udržovat neutrální vnitřní pH změnou svého membránového potenciálu při vnějším pH od 3,0 do 7. *Helicobacter pylori* má buňky ve tvaru zahnutých tyčinek. Způsobuje chronickou gastritidu a vředovou chorobu. Akutní gastroenteritida je jedna z průjmových onemocnění charakteristická zánětem trávicí soustavy, postihuje jak žaludek, tak i tenké střevo (Vandenplas et. al., 2016).

Crohnova choroba u dětí.

Ve studii zaměřené na dětské pacienty, se na základě PCR analýzy zjistilo, že 59 % dětí bylo pozitivní na přítomnost helikobaktera, zatímco u zdravých dětí byl přítomen v 9 %. Sekvenování genu pro 16S rRNA u 59 % dětí s CD mají nejvíce zastoupeny druhy *Helicobacter trogontum*, *Helicobacterb ilis*, *Helicobacter canis*. U zbylých dětí byl nejvíce zastoupen *Helicobacter pylori*

(Man et. al., 2008).

U pacientů s Crohnovou nemocí byl zaznamenán snížený počet bakterií kmene *Firmicutes* z třídy *Clostridia*. *Clostridia* fermentují glukózu, která je zdrojem energie pro buňky střeva. Karboanhydrázy mají protizánětlivé vlastnosti, včetně schopnosti snižovat cytokinovou odpověď. Nedostatek klostridií může být příčinou pro vznik Crohnovy choroby (Grophna et al., 2006)

U kmene *Firmicutes* byl u pacientů s CD zaznamenán pokles bakterií *Faecalibacterium prausnitzii*, *Dialister invisus* a naopak zvýšený počet byl zjištěn u bakterie *Ruminococcus gnavus*.

#### **4.2.4 Bakterie přispívající k léčbě Crohnovy choroby**

Probiotický kmen *Escherichia*. Ne všechny *E. coli* jsou pro lidský organismus patogenní. Jedním z těchto kmenů je nepatogenní kmen Nissle 1917. V roce 1917 informoval profesor Alfred Nissle o objevu nového kmene *Escherichia coli*, který nevykazuje patogenní vlastnosti a má inhibiční vliv na růst jiných mikrobů. Bakterie byla označena jménem svého objevitele a rokem, kdy byly její vlastnosti popsány. Tento kmen byl izolován během první světové války ze střevní mikroflóry vojáků, kteří odolali epidemii průjmu. Tento kmen se nyní používá jako probiotikum pod názvem Mutaflor (Boudeau et. al., 2003).

Tento kmen mohl působit proti patogenním AIEC, izolovaných z pacientů s Crohnovou chorobou. Výsledky ukázaly, že při koinfekci (současně probíhající infekci dvěma nebo více infekčními MO najednou), kdy byly použity bakterie *E. coli* Nissle 1917 a následně byla

úspěšnost zabránění adheze bakterií AIEC u 96 % pacientů. Bylo zjištěno, že přítomnost *E. coli* Nissle 1917 zhoršuje podmínky pro AIEC ke kolonizaci buněk střevního epitelu.

(Malchov et. al., 1997).

*Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) patří mezi probiotické bakterie, které mají pozitivní vliv při léčbě Crohnovy choroby. Využívá se její schopnost odolat vůči žaludečním a žlučovým šťávám, adherovat ke střevnímu epitelu a kolonizovat střevo. *Lactobacillus GG* je používán k léčbě průjmů způsobených antibiotiky a klostridií.

Podávání LGG snižuje aktivitu nemoci a pomáhá ji stabilizovat. Po měsíci využívání *Lactobacillus GG* index aktivity Crohnovy choroby je nižší o 73 % než na začátku. A po třech měsících léčby klesá propustnost střevní stěny, která byla nižší než na začátku. Pozitivní efekt LGG byl zatím pozorován jen u dětských pacientů. (Schultz et. al., 2003).

*Saccharomyces boulardii* patří mezi nepatogenní kvasinky a používá se jako probiotikum.

Chrání střevní sliznici, pomáhá uvolňovat IgA a zabraňuje průjmům, které vznikají až již vlivem antibiotik nebo bakteriální infekcí. *Saccharomyces boulardii* při léčbě Crohnovy choroby snižuje recidivitu (návratu onemocnění). U pacientů, kteří užívali *Saccharomyces boulardii* byla recidivita v menší míře (6,25 %), než u pacientů, kteří neužívali *Saccharomyces boulardii* (37,5 %) (Guslandi M et. al., 2000)



### 4.3 Ulcerózní kolitida

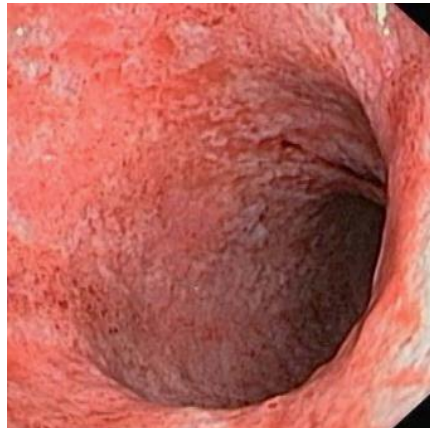
Ulcerózní kolitida je chronické onemocnění střevní sliznice. Je to onemocnění, které postihuje konečník a omezuje se na tlusté střevo, zřídka může být zánětem poškozena i konečná část tenkého střeva (terminální ileum). Ulcerózní kolitida poškozuje sliznici a působí zánětlivé změny a vředy na jejím povrchu. Zánět postihuje pouze sliznice střeva a vyskytuje se v souvislé ploše bez střídání segmentů zdravé tkáně (Hemarajata et. al., 2013).

Ulcerózní kolitida je poměrně vzácná, v České republice na 100 000 obyvatel se jeví 45 případů tohoto onemocnění. Nemoc obvykle vzniká ve věku 20–40 let, ale častá je také u pacientů mezi 50. a 80. rokem života. Ženy bývají postiženy o něco častěji než muži, ulcerózní kolitida se ale objevuje také u dětí. (Gabalec et. al., 2009).

Podle míry postižení střeva ulcerózní kolitidu můžeme rozdělit na: lehký tvar (zasahuje konečník a esovitou kličku) bývá v 50 % případů, střední tvar (zasaženo střevo a sestupný tračník) bývá v 20 % případů, a těžký tvar (zasažen i příčný tračník nebo tračník vzestupný i se slepým střevem) u 30 % pacientů. (Kohout et. al., 2006). Nejvyšší výskyt nemoci je v Severní Americe, západní a střední Evropě.



**Obr.9** mírná zánětlivá aktivita



**obr. 10** středně těžká zánětlivá aktivita



**0br.11** vysoká zánětlivá aktivita



**obr. 12** Ulcerózní kolitida s hlubokými vředy

Zdroj: prof. MUDr. Milan Lukáš, Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty

### 4.3.1 Klinické projevy ulcerózní kolitidy

Zánětlivé změny na střevní sliznici mohou způsobovat bolesti, časté vyprazdňování a průjem často s příměsí krve. Na místech, kde je sliznice porušena, se mohou tvořit vředy (vylučují hnis a krev). Hlavním projevem ulcerózní kolitidy je průjem. Další symptomy jsou bolest břicha, zvýšená teplota a zvracení. Mohou vzniknout i mimostřevní symptomy. Patří k nim: bolesti kloubů, zánět žlučových cest, postižení oka – záněty rohovky a duhovky, afty a kožní vyrážky.

Na rozdíl od Crohnovy choroby při UC nevznikají píštěle a abscesy, ale má jiná rizika. Nejzávažnější z nich je toxické megakolon, kdy dochází k rozpětí určitého úseku střeva. Problémy s vylučováním stolice. Začne se projevovat bolestí břicha, nafouknutím břicha, nevolností a zvracením což vede k zaplavování organismu toxickými látkami. Tento stav je většinou nutno řešit chirurgickou cestou (Kohout et. al., 1998). Mezi další komplikace patří krvácení z rektu a zvýšení rizika malignity (Nádorové onemocnění). (Lukáš et. al., 1997)

### 4.3.2 Mikroorganismy v souvislosti s ulcerózní kolitidou

Na vznik a rozvoj ulcerózní kolitidy může mít vliv celá řada bakterií, buď kvůli jejich nedostatku nebo naopak zvýšenému počtu. V roce 2013 Rajilic-Stojanovic analyzoval 45 fekálních vzorků od 15 pacientů s UC a 15 zdravých pacientů. Pacienti byli různého pohlaví, v různém věkovém rozmezí. Výsledky takového experimentu ukázaly, že mikroflóra nemocných a zdravých pacientů se od sebe výrazně liší. U pacientů s UC byla snižená různorodost především u kmene *Firmicutes* a to hlavně u *Clostridium*. Také byl zaznamenán nižší počet *Ruminococcus bromii* a *Eubacterium rectale*. Naopak se vyskytovaly hojněji zejména

patogenní bakterie, které bývají spojovány se vznikem zánětu slepého střeva a kolorektálního karcinomu. Jsou to *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Helicobacter* a *Clostridium difficile*. Věk, pohlavní a geografický původ neměly na výsledky vliv.

Kolorektální karcinom je nádorové onemocnění trávicího systému postihující tlusté střevo a konečník. Pro onemocnění se běžně používá název rakovina tlustého střeva. Výskyt kolorektálního karcinomu je v České republice oproti jiným zemím vysoký. Odhaduje se, že 20% nádorů na celém světě je podporováno mikroby. (de Martel et. al., 2012)

*Bacteroides vulgatus* patří mezi nejčastěji izolované anaerobní bakterie u pacientů s ulcerózní kolitidou. Pokus na morčatech ukázal, že pokud jim byla podána bakterie *bacteroides vulgatus*, vyvinula se u nich kolitida. (Campieri et. al., 2001).

*Fusobacterium varium* je gramnegativní bakterie z kmene *Fusobacterium* a bývá často nalezena ve střevní tkáni pacientů s ulcerózní kolitidou. Imunohistochemickými testy exsudátu, povrchového hlenu a krypt tlustého střeva se zjistilo, že 84 % pacientů s aktivní UC bylo pozitivních na přítomnost *Fusobacterium varium*. U pacientů s UC v remisi byly bakterie nalezeny v 13 % a s Crohnovou chorobou v 16 % (Okusha et al., 2002)

*Campylobacter* je rod termofilních, patogenních bakterií. Vyskytují se v trávicím traktu člověka. U člověka jsou patogenní invazivní kmeny kampylobakterů příčinou intoxikace, projevující se jako střevní infekce. Přenášejí se nepřímo kontaminovanými potravinami a vodou i přímým kontaktem. Jsou to spirální, tenké nebo jen zakřivené gramnegativní tyčky. Jsou pohyblivé polárně umístěnými bičíky. Tvar bakteriální buňky a pohyblivost usnadňují průnik vrstvou hlenu ve střevu hostitele.

*Clostridium difficile* je grampozitivní sporulující anaerobní tyčinka. Je přítomen ve střevech u 5 % zdravých dospělých a o něco více u dětí a kojenců. Svými toxiny je schopno vyvolat lehčí průjemové onemocnění, ale také jako život ohrožující pseudomembranózní enterokolitida. Tato onemocnění často vznikají v souvislosti s podáním antibiotik (například penicilin), které eliminují normální střevní mikroflóru. (McDonald et. al., 2005)

### **4.3.3 Bakterie přispívající k léčbě ulcerózní kolitidy**

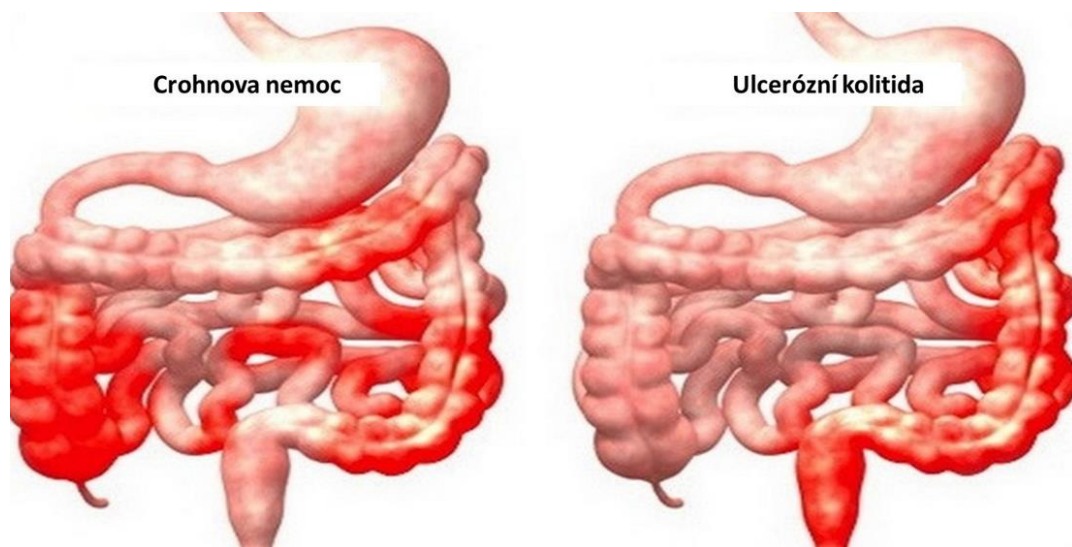
Při léčbě ulcerózní kolitidy se využívá probiotických bifidobakterií, které se vyskytují ve fermentovaném mléce. Jedna z takových bakterií je *Bifidobacterium breve* spolu s galakto-oligosacharidy mají pozitivní vliv na léčení ulcerózní kolitidy. Při léčbě byl zaznamenán nižší

počet bakterií u čeledi *Bacteroidaceae*, u kterých se předpokládá patogenní vliv. (Ishikawa et. al., 2011)

Další bakterie je *Bifidobacterium longum*, která je izolovaná ze zdravého rektálního epitelu. Při léčbě prebiotikem na bázi inulinu se ukázalo, že při používání *Bifidobacterium longum* se zlepšil celkový stav pacientů. Prebiotika je nestravitelná složka potravin, která podporuje růst nebo aktivitu střevní mikroflóry a zlepšuje, tak zdravotní stav člověka. (Furrie et. al., 2005)

Bakteriální přípravek VSL#3 je preparát, který obsahuje směs osmi různých kmenů bakterií mléčného kvašení a bifidobakterií (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus*) v extrémně vysokém množství, každá jednotlivá dávka léčiva obsahuje 450 miliard bakterií. Tyto bakterie jsou fyziologickou součástí endogenní mikroflóry trávicí trubice, což zajišťuje velmi dobrou toleranci léčby. VSL#3 se využívá při léčbě ulcerózní kolitidy. Mechanismus účinku je komplexní, spočívá zejména v inhibici růstu patogenních, zlepšení epiteliální a slizniční bariéry (zvýšení sekrece hlenu a produkce mastných kyselin s krátkým řetězcem) a v pozitivním ovlivnění střevní imunoregulace: zvýšení produkce interleukinu 10 a slizničního IgA, snížení prozánětlivého interleukinu 1 $\beta$ , interferonu- $\gamma$ , interleukinu 12. (Derikx et. al., 2016)

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida patří do skupiny onemocnění zvané idiopatické střevní záněty (zánětlivá onemocnění trávicí trubice).



**Obř. 13** rozdíl Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Zdroj: alternativnimagazin.cz

#### **4.4 Alergické choroby a intolerance**

V našem století dochází ke stále rostoucímu výskytu alergických onemocnění způsobených imunitními poruchami. Laktózová intolerance je onemocnění, které je způsobeno nedostatkem enzymu  $\beta$ -galaktosidázy či jeho úplnou absencí. Tento enzym katalyzuje reakci, při níž dochází k rozkladu laktózy v tenkém střevě na glukózu a galaktózu. Laktóza je disacharid, který se nachází v mléčných výrobcích. Pokud nedochází ke štěpení laktózy, nerozštěpená část přechází do tlustého střeva, kde následně proběhne její fermentace vlivem nežádoucích bakterií. Během fermentace se vytváří vodík, oxid uhličitý a methan, který způsobuje nadýmání a křeče. Laktózovou intoleranci rozlišujeme na tři základní typy: vrozená, sekundární a primární s pozdním nástupem. Léčba sekundárního onemocnění přináší přísnou dietu bez laktózy, dietu s nízkým obsahem laktózy. (Hronek et. al.,2009).

## **5. Závěr**

Bakalářská práce obsahuje základní informace o onemocnění způsobené poruchami mikrobiomu člověka. Střevní mikrobiom je velice důležitá součást lidského těla. Zdravý mikrobiom plní různé funkce. Základní funkce mikrobiomu je metabolismus živin, stimulace imunitního systému a ochrana proti patogenům. Pokud je však mikrobiom narušen, může mít vliv na zdraví člověka. Jakékoliv změny v něm mohou přispět k rozvoji onemocnění.

Podle mého názoru je v současné době toto téma aktuální a je potřeba nezapomínat na napomáhání mikrobiomu při nemocech a využívat správné probiotika.

## LITERATURA

1. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the Intestinal Microbiome: Associations, Functions, and Implications for Health and Disease. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1564-1572.
2. Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(44):16452-16463.
3. Aquirre M, Venema K. The use of fecal samples for studying human obesity. *European Journal of Epidemiology*. 2015;30(9):1067-9.
4. Bednář, M., Souček, A., Vávra, J.: Lékařská speciální mikrobiologie a parazitologie. Praha: Triton, 1994. 226 s. ISBN 80 –901521 –4-7.
5. Belizário J. E., Napolitano M. 2015. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front. Microbiol.* 6. DOI: 10.1186/1476-069X-6-20 10.3389/fmicb.2015.1050
6. Boudeau J., Glasser A.L., Neut C., Desreumaux P., Cortot A., Rich C., Joly B., Colombel J.F., Darfeuille-Michaud A. (2000) Invasive ability of *Escherichia coli* strains isolated from ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 118: 1847. Braun V., Patzer S.I., Hantke K. (2002) Ton-dependent colicins and microcins: modular design and evolution. *Biochimie*. 84: 365-380.
7. Boudeau J., Barnich N., Darfeuille-Michaud A. (2001) Type 1 pili-mediated adherence of *Escherichia coli* strain LF82 isolated from Crohn's disease is involved in bacterial invasion of intestinal epithelial cells. *Mol. Microbiol.* 39: 1272-1284
8. Boudeau J, Glasser AL, Julien S, Colombel JF, Darfeuille-Michaud A. Inhibitory effect of probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 on adhesion to and invasion of intestinal epithelial cells by adherent-invasive *E. coli* strains isolated from patients with Crohn's disease. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2003;18(1):45-56
9. Brodanová M., Kordač V. *Klinická hepatologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 1993, 550 s. ISBN 80-7169-069-4
10. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, Marchesi JR, Falush D, Dinan T, Fitzgerald G, Stanton C, van Sinderen D, O'Connor M, Harnedy N, O'Connor K, Henry C, O'Mahony D, Fitzgerald AP, Shanahan F, Twomey C, Hill C, Ross RP, O'Toole PW. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota

11. Collado MC, Cernada M, Bäuerl C, Vento M, Pérez-Martínez G. Microbial ecology and hostmicrobiota interactions during early life stages. *Gut Microbes*. 2012;3(4):352-365.
12. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*. 1987;28(10):1221-1227.
13. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, Bringer MA, Swidsinski A, Beaugerie L, Colombel JF. High prevalence of adherent invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;127(2):412-21.
14. Darfeuille-Michaud A., Neut C., Barnich N., Lederman E., Di Martino P., Desreumaux P., Gambiez L., Joly B., Cortot A., Colombel J.F. (1998) Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 115: 1405-1413
15. D'Amato M, Rioux JD. 2013. *Molecular Genetics of Inflammatory Bowel Disease*. New York, Springer
16. Desbonnet L., G. Clarke, F. Shanahan, T. G. Dinan, a J. F. Cryan, „Microbiota is essential for social development in the mouse“, *Mol. Psychiatry*, roč. 19, č. 2, s. 146–148, úno. 2014
17. Derikx LAAP, Dieleman LA, Hoentjen F. Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. *Pre and Probiotics in Gastroenterology Practice*. 2016;30(2):55-71
18. DÍTĚ, Petr. Nejčastější zánětlivá střevní onemocnění. *Interní medicína pro praxi*. 2001, roč. 3, čís. 10, s. 451-454.
19. Fagarasan S, Kawamoto S, Kanagawa O, Sukuzi K. Adaptive immune regulation in the gut: T cell-dependent and T cell-independent IgA synthesis. *Annual review of immunology*. 2010;28:243-73.
20. Flore R, Ponziani FR, Di Rienzo TA, Zocco MA, Flex A, Gerardino L, Lupascu A, Santoro L, Santoliquido A, Di Stasio E, Chierici E, Lanti A, Tondi P, Gasbarrini A. Something more to say about calcium homeostasis: the role of vitamin K2 in vascular calcification and osteoporosis. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17(18):243340.



21. Frank, Daniel N, Allison L ST AMAND, Robert A FELDMAN, Edgar C BOEDEKER, Noam Harpaz a Norman R Pace, 2007. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America[online]. 104(34), 13780–5. ISSN0027-8424. Dostupné zdroj:10.1073/pnas.0706625104
22. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'neil DA, Macfarlane GT. Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. Gut. 2005;54(2):242-249.
23. Gabalec L. Crohnova nemoc-klasifikace, diagnostika, léčba a kvalita života. Interní medicína. 2009; 11(1): 16–20.
24. Ganong, WF.: Přehled lékařské fyziologie, H+H,Jinočany,1999)
25. Giordano A, Frontini A, Cinti S. Convertible visceral fat as a therapeutic target to curb obesity. Nature reviews. Drug discovery. 2016;15(6):405-24.
26. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. 13 (6): 607-15.
27. Guslandi M, Mezzi G, Sorgi M, Testoni PA. Saccharomyces boulardii in Maintenance Treatment of Crohn's Disease. Digestive diseases and sciences. 2000;45(7):1462-4.
28. de Martel C., Ferlay J., Franceschi S., Vignat J., Bray F., Forman D., Plummer M. 2012.
29. Hand T. W. 2016. The role of the microbiota in shaping infectious immunity. Trends Immunol. 37 (10): 647-58.
30. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2013;6(1):39-51.
31. Hollister E. B., Gao C. X., Versalovic J. 2014. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. Gastroenterology. 146 (6):1449-58
32. Hronek M., Kudláčková Z., Nekvindová J., 2009: Probiotika a prebiotika v profylaxi a terapii poruch GIT a v prevenci karcinogeneze. Medicína pro praxi [online]. Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové, 66-68 [cit.2018-03-06]. Dostupné z: www.medicinapropraxi.cz

33. Huvar P. Idiopatické střevní záněty z pohledu praktického lékaře. *Medicína pro praxi*. 2007; 4(12): 506–510
34. Chapman C. M., Gibson G. R., Rowland I. 2012. In vitro evaluation of single- and multistrain probiotics: Inter-species inhibition between probiotic strains, and inhibition of pathogens. *Anaerobe*. 18 (4): 405-13.
35. Ishikawa H, Matsumoto S, Ohashi Y, Imaoka A, Setoyama H, Umesaki Y, Tanaka R, Otani T. Beneficial effects of probiotic bifidobacterium and galacto-oligosaccharide in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled study. *Digestion*. 2011;84(2):128-33
36. Ivanov I. I., Atarashi K., Manel N., Brodie E. L., Shima T., Karaoz U., Wei D. G., Goldfarb K. C., Santee C. A., Lynch S. V., Tanoue T., Imaoka A., Itoh K., Takeda K., Umesaki Y., Honda K., Littman D. R. 2009. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 139 (3): 485-98.
37. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(29):8787-8803.
38. Lukáš Karel. 1997. Idiopatické střevní záněty: diagnostika a léčba pro praxi. Praha, Triton
39. Lukáš Karel. 1999. Ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc: stručný průvodce pro pacienty. Praha, Triton
40. Kelly C. J., Zheng L., Campbell E. L., Saeedi B., Scholz C. C., Bayless A. J., Wilson K.E., Glover L. E., Kominsky D. J., Magnuson A., Weir T. L., Ehrentraut S. F., Pickel C., Kuhn K. A., Lanis J. M., Nguyen V., Taylor C. T., Colgan S. P. 2015. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host Microbe*. 17 (5): 662-71.
41. Kohout Pavel, Pavlíčková Jaroslava. 2006. Crohnova choroba, ulcerózní kolitida. Praha, Forsapi
42. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Stavrou G. Obesity as a Consequence of Gut Bacteria and Diet Interactions. *ISRN Obesity*. 2014; 2014:651895.
43. Lata J., Vaňásek T., a kol. Kritické stavy v hepatologii. 1. vyd. Praha: Grada, 2005, 168 s. ISBN 80-247-0404-8
44. Lawley T. D., Walker A. W. 2013. Intestinal colonization resistance. *Immunology*. 138 (1):1-11.

45. Macpherson A. J., Uhr T. 2004. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*. 303 (5664): 1662-5.
46. Malchov HA. Crohn's Disease and Escherichia coli: A New Approach in Therapy to Maintain Remission of Colonic Crohn's Disease? *Journal of clinical gastroenterology*. 1997;25(4):6538.
47. Mazánková, D., Kotásková, S.: Probiotika z pohledu praktického lékaře – kmeny bakterií používané jako probiotika, jejich účinek, bezpečnost a dávkování. *Praktický lékař*, 2011, 91 (10): 586 –589.
48. McDonald L, Killgore G, Thompson A, Owens R, Kazakova S, Sambol S, Johnson S, Gerding D. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2005, roč. 353, čís. 23, s. 2433–41
49. McFarland, L.V.: Normal flora: diversity and functions. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2000, 12: 193–207
50. Mountcastle, VB.: *Medical Physiology*, Vol.1, Vol.2, The C. Mosby comp., St.Louis,1993
51. Murray,Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.;PFALLER, Michael A. *Medical Microbiology*, Fifth edition. [s.l.]: Elsevier, 2005).
52. Pabst O. 2017. Correlation, consequence, and functionality in microbiome-immune interplay INTRODUCTION. *Immunol. Rev.* 279 (1): 4-7.
53. Peluso I, Villano D. V., Roberts S. A., Cesqui E., Raguzzini A., Borges G., Crozier A., Catasta G., Toti E., Serafini M. 2014. Consumption of mixed fruit-juice drink and vitamin C reduces postprandial stress induced by a high fat meal in healthy overweight subjects. *Curr. Pharm. Design*. 20 (6): 1020-4.
54. Robin Marantz Henig "Fat Factors", *New York Times Magazine*, August 13 2006
55. Rolhion N., Barnich N., Claret L., Darfeuille-Michaud A. (2005) Strong Decrease in Invasive Ability and Outer Membrane Vesicle Release in Crohn's Disease-Associated Adherent-Invasive *Escherichia coli* Strain LF82 with the *yfgL* Gene Deleted. *J. Bacteriol.*187: 2286-2296.
56. Samuel BS, Hansen EE, Manchester JK, Coutinho PM, Henrissat B, Fulton R, Latreille P, Kim K, Wilson RK, Gordon JI. Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacterium smithii* to the human gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(25):10643-10648.

57. Sedláček, Ivo.: Taxonomie prokaryot I, 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2007. 270 s. ISBN 80-210-4207-9
58. Sekirov I., Russell S. L., Antunes L. C., Finlay B. B. 2010. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* 90 (3): 859-904.
59. Sekirov I., Russell S. L., Antunes L. C., Finlay B. B. 2010. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* 90 (3): 859-904.
60. Schmidt,RF.: Fyziologie – memorix, Scienta medica, Praha, 1993
61. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterology.* 2004;4:5. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients.* 2013;5(4):1417-1435.
62. Silbernagl, S., Despopoulos, A.: Atlas fyziologie člověka, Grada-Avicenum, 1993
63. Skaar E. P. 2010. The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts. *Plos Pathog.* 6 (8). DOI: 10.1371/journal.ppat.1000949
64. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota - masters of host development and physiology. *Nature Reviews. Microbiology.* 2013;11(4):227-38.
65. Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes.* 2010;1(3):148-163.
66. Toh, Han-Siong; Tay, Hung-Tze; Kuar, Wei-Khie; Weng, Tzu-Chieh; Tang, Hung-Jen; Tan, Che-Kim (August 2011). "Risk factors associated with *Sphingomonas paucimobilis* infection". *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 44 (4):289–295. doi:10.1016/j.jmii.2010.08.007
67. Stanislav Trojan a kolektiv.: Lékařská fyziologie, Grada Publishing, a.s., 2003
68. Votava, M. a kolektiv.: Lékařská mikrobiologie speciální. 1. vyd. Brno: Neptun, 2003. 495 s. ISBN 80-902896-6-5
69. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222-227.

of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(Suppl 1):4586-4591

70. . Y.J. Choo, K. Lee, J. Song & J.C. Cho (2007): *Puniceicoccus vermicola* gen. nov., sp. nov., a novel marine bacterium, and description of *Puniceicoccaceae* fam. nov., *Puniceicoccales* ord. nov., *Opitutaceae* fam. nov., *Opitutaes* ord. nov. and *Opitutae* classis nov. in the phylum 'Verrucomicrobia'