

Univerzita Karlova

Pedagogická fakulta

Katedra biologie a environmentálních studií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Lidské tlusté střevo a variabilita jeho mikrobiálního osídlení z hlediska
adaptací na různé podmínky prostředí

The human colon and the variability of its microbial colonization from
adaptations to different conditions

Lucie Peterová

Vedoucí práce: doc. RNDr. Václav Vančata, CSc.

Studijní program: Specializace v pedagogice (B7507)

Studijní obor: B BI-CH (7507R045, 7504R009)

Odevzdáním této bakalářské práce na téma Lidské tlusté střevo a variabilita jeho mikrobiálního osídlení z hlediska adaptací na různé podmínky prostředí potvrzuji, že jsem ji vypracovala pod vedením vedoucího práce samostatně za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Dále potvrzuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Vranovice, 4. 7. 2023

Mé velké poděkování patří doc. RNDr. Václavu Vančatovi, CSc. za odborné vedení, trpělivost a ochotu, kterou mi v průběhu zpracování bakalářské práce věnoval.

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zaměřuje na zkoumání lidského tlustého střeva a variabilitu jeho mikrobiálního osídlení v souvislosti s různými podmínkami prostředí. Lidské tlusté střevo je považováno za dynamický ekosystém, který je osídlen rozmanitým společenstvem mikroorganismů, známých jako střevní mikrobiom. Střevní mikrobiom hraje klíčovou roli ve fyziologii hostitele, přičemž ovlivňuje trávení, imunitní systém i energetický metabolismus. Tato práce shrnuje současný stav poznatků z literatury týkajících se lidského tlustého střeva a jeho mikrobiálního osídlení se zaměřením na adaptaci střevní mikroflóry na různé podmínky prostředí jako je strava, užívání antibiotik či výskyt nemocí. Dále analyzuje vliv životního stylu a environmentálních faktorů na střevní mikrobiotu včetně účinků stresu, fyzické aktivity a geografické polohy. Práce poskytuje čtenáři komplexní přehled o střevním mikrobiomu a zdůrazňuje jeho význam pro udržení lidského zdraví. Variabilita mikrobiálního osídlení střeva představuje fascinující fenomén, který si zaslouží důkladného studia a porozumění. Porozumění těmto procesům může přispět k vývoji nových strategií pro udržení a obnovu zdravé střevní mikroflóry, které by mohly být využity v prevenci a léčbě různých onemocnění spojených se střevem a celkovým zdravím hostitele.

KLÍČOVÁ SLOVA

Tlusté střevo, mikrobiom, zdraví, imunita, choroby

ABSTRACT

This bachelors' thesis focuses on the study of the human large intestine and the variability of its microbial colonization in relation to different environmental conditions. The human large intestine is considered to be a dynamic ecosystem that is populated by a diverse community of microorganisms known as the gut microbiome. The gut microbiome plays a key role in host physiology, influencing digestion, the immune system and energy metabolism. This thesis summarizes the current state of knowledge in the literature regarding the human large intestine and its microbial population, focusing on the adaptation of the intestinal microbiota to different environmental conditions such as diet, antibiotic use and disease occurrence. It also analyses the impact of lifestyle and environmental factors on the gut microbiota, including the effects of stress, physical activity and geographical location. The thesis provides the reader with a comprehensive overview of the gut microbiome and highlights its importance in maintaining human health. The variability of microbial colonization of the gut is a fascinating phenomenon that deserves careful study and understanding. Understanding these processes may contribute to the development of new strategies for maintaining and restoring a healthy gut microbiota that could be used in the prevention and treatment of various diseases associated with the gut and overall health of the host.

KEYWORDS

Large intestine, microbiome, health, immunity, diseases

Obsah

Úvod	7
1 Cíle práce.....	9
2 Co je to mikrobiom?	10
2.1 Rozdíly mikrobiální variability.....	10
2.1.1 Kožní mikrobiom.....	10
2.1.2 Orální mikrobiom	11
2.1.3 Mikrobiom respiračního traktu.....	12
2.1.4 Mikrobiom reprodukčního traktu	13
3 Tlusté střevo	15
3.1 Obecná anatomie tlustého střeva	15
3.2 Fyziologie tlustého střeva	15
4 Střevní mikrobiom.....	17
4.1 Složení střevního mikrobiomu.....	17
4.2 Bakterie střevního mikrobiomu	18
4.2.1 <i>Firmicutes</i>	19
4.2.2 <i>Bacteroidetes</i>	20
4.2.3 <i>Proteobacteria</i>	21
4.2.4 <i>Actinobacteria</i>	22
4.2.5 <i>Fusobacteria</i>	23
4.3 Enterotypy.....	23
4.4 Vývoj střevního mikrobiomu.....	24
4.4.1 Prenatální vývoj.....	24
4.4.2 Postnatální vývoj	25

4.4.3	Puberta a střevní mikrobiom	27
4.4.4	Dospělost až stáří.....	27
4.5	Funkce střevní mikroflóry	27
4.5.1	Stimulace imunitního systému	28
4.5.2	Tvorba vitamínů	29
4.5.3	Produkce SCFA	30
5	Faktory ovlivňující střevní mikrobiom.....	32
5.1	Antibiotika	32
5.2	Probiotika a prebiotika.....	34
5.2.1	Probiotika	34
5.2.2	Prebiotika.....	36
5.3	Strava	36
5.4	Fyzická aktivita.....	37
5.5	Genetika	38
5.6	Vnitřní prostory.....	39
6	Osa střevo-mozek	40
7	Dysbióza střevního mikrobiomu a její důsledky	41
8	Fekální mikrobiomová transplantace.....	42
8.1	Historie FMT	42
8.2	Metoda FMT	42
	Diskuse	46
	Závěr.....	49
	Seznam použitých zkratk	50
	Seznam použitých informačních zdrojů	51
	Seznam obrázků a tabulek	65

Úvod

Střevní mikrobiom je jedinečný ekosystém mikroorganismů, který obývá naše střevo. Dalo by se říct, že se jedná o opomíjený orgán, přitom v životě a zdraví člověka hraje velice podstatnou roli. Obecně se mikroby v lidském těle vyskytují v několika formách, jež zahrnují viry, bakterie, houby, řasy i prvoky. Vnitřek a povrch našeho těla obývá více mikrobů, než jsme schopni si představit. Bakteriálních buněk je přinejmenším tolik, co buněk somatických. Mezi každým tělesným povrchem a okolním prostředím jsou vrstvy mikrobů. Lidé mívají tyto mikroorganismy spojené s nemocemi a často je označujeme jako „choroboplodné zárodky“, ale dnes si začínáme uvědomovat, že jsou pro naše zdraví a plnohodnotný život naprosto nepostradatelné. Bez mikrobů bychom v podstatě nemohli existovat. Mikrobiální složení a rozmanitost tlustého střeva má klíčový vliv na zdraví a funkci nejen našeho fyzického, ale i psychického zdraví během každé fáze života. Mikroby ve svém těle i kolem sebe můžeme využít nejen k tomu, abychom si zachovali zdravé zuby, funkční gastrointestinální trakt, pevné kosti nebo dokonce reprodukci, ale i k tomu, že mozek uchráníme před demencí nebo Alzheimerovou chorobou. V posledních letech se střevní mikrobiom stal předmětem intenzivních výzkumů, které se zaměřují na pochopení jeho variability a schopnosti adaptovat se na různé podmínky prostředí. Je důležité mít povědomí o vlivu okolních faktorů na složení a rozmanitost střevní mikroflóry, neboť za normálních podmínek člověk se svojí mikrobiální flórou pokojně koexistuje, avšak mikrobiální diversita je výrazně ovlivňována změnami v životním prostředí. Faktory jako životní styl, pohyb, stravovací návyky, užívání léků, hygiena, ale i způsob porodu či seniorský věk mohou mít signifikantní dopad na tyto obyvatele střev a jejich schopnost udržovat zdraví jedince. Například stravovací zvyklosti světových regionů se liší v mnoha aspektech a se střevním mikrobiomem jsou spojeny naprosto zřetelně. Je zřejmé, že dlouhověká populace nebude mít ve svém jídelníčku každodenní nálož mastných, smažených pokrmů, ale převážně vyváženou a pestrou stravu plnou makroživin pocházejících z kvalitních zdrojů, mikronutrientů, vitamínů a minerálů. Takový scénář zní velmi optimisticky, jedná se pouze o domněnku. A co třeba taková hygiena z hlediska působení na střevní mikrobiom a celkového zdraví? Zásady hygieny a zdraví představují spektrum opatření, která lze přesně nastavit tak, abychom díky nim prosperovali my, ale i

naše mikroby. Analýza těchto aspektů každým dnem přispívá k lepšímu porozumění dynamice střevní mikrobioty a umožňuje vyvození důležitých klinických doporučení. Důkladné pochopení mikrobiální variability může mít významné dopady na oblast lidského zdraví, včetně prevence a léčby střevních onemocnění, metabolických poruch a imunitních dysregulací. V posledních letech jsou nejen střevní, ale i ostatní mikrobiomy považovány za jednoho z hlavních aktérů z hlediska stárnutí a dlouhověkosti. Mnohé strategie životních podmínek prostředí, které tělu (a hlavně mikrobům) prospívají, zlepšují kvalitu života v globálně stárnoucí populaci. Je nutné si uvědomit, že s drtivou většinou našich mikrobů žijeme v harmonii, symbióze. Střevní mikrobiom je normální, naprosto nezbytná součást našeho každodenního života a úplně každé věkové fáze od batolete, přes aktivního dospělého jedince až po seniora. Je důležité si zvolit takový životní styl a vystavovat se takovým okolním faktorům, které budou zakládat na potřebách mikrobiomu. Primárním cílem této práce je pochopení vzniku a vývoje střevního mikrobiomu a seznámení se s faktory ovlivňujícími jeho složení a diverzitu.

1 Cíle práce

Cílem této bakalářské práce je zpracovat literární rešerši, vytvořit ucelený přehled o současném stavu poznatků o střevním mikrobiomu člověka a analyzovat variabilitu mikrobiálního osídlení z hlediska adaptací na různé podmínky prostředí. Práce je zaměřena na složení střevní mikrobioty, faktory jako jsou strava, životní styl, užívání léků a další determinující faktory spojené s vlivem na mikrobiom. Také se zaměřuje na fekální mikrobiomovou transplantaci. Hlavním cílem je přispět čtenáři k hlubšímu pochopení komplexní interakce mezi lidským organismem a jeho mikrobiálními obyvateli v tlustém střevě.

2 Co je to mikrobiom?

Slovo mikrobiom se používá k popisu složitého společenství mikroorganismů, které přežívají v různých částech hostitelského organismu. Jedná se o celkovou kombinaci mikroorganismů, jejich genetického materiálu a prostředí, ve kterém se nacházejí. Termín mikrobiom byl vytvořen laureátem Nobelovy ceny Joshuou Lederbergem v roce 2001 (Prescott, 2017). Mikrobiota a mikroflóra jsou výrazy, které je možno ekvivalentně používat s pojmem mikrobiom, avšak vztahují se pouze k ekologickému společenství mikroorganismů, které žijí ve vzájemné symbióze, mutualismu nebo jsou patogenní a osidlují lidské tělo, aniž by se zohledňovaly jejich kolektivní genomy. Odhaduje se, že v těle dospělého člověka žije přibližně 100 biliónů bakterií. Počet mikrobů v našem těle je desetkrát vyšší než počet somatických buněk a mají 150krát více genů než lidský genom (Qin, 2010). Z toho přibližně 80 % bakterií v lidském těle se nachází ve střevech. Mikrobiom je převážně tvořen bakteriemi z kmenů *Bacteroidetes* a *Firmicutes*, ale obsahuje také bakterie z kmenů *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* a *Verrucomicrobia* (Wang, 2016). Ačkoli známé eukaryotické mikroorganismy, které se nacházejí na lidském těle či uvnitř něj, jsou obvykle patogeny, mnoho eukaryot, zejména rody *Candida*, *Malassezia* a *Saccharomyces*, se vyskytuje v celé populaci bez ohledu na zdravotní stav jedince (Lukeš, 2015). Někteří prvoci jsou dokonce běžnými obyvateli zdravých mikrobiomů s větší interpersonální variabilitou než bakterie. Přítomnost některých prvoků, jako je rod *Blastocystis*, byla spojena se sníženým rizikem gastrointestinálních onemocnění (Rossen, 2015). I přes kladený důraz na problematiku mikrobiomu střeva je nutno stručně představit další významné mikrobiomy lidského těla.

2.1 Rozdíly mikrobiální variability

Mikrobiota lidského těla je komplexní populace, která se nachází nejen na různých tkáních člověka (jako je například kůže, plíce, ústní sliznice, mléčné žlázy, vaginální sliznice a gastrointestinální trakt), ale také v tělních tekutinách, jako jsou sliny a mateřské mléko.

2.1.1 Kožní mikrobiom

Kůže funguje jako primární fyzická bariéra mezi tělem a vnějším prostředím a představuje první linii obrany imunitního systému. Mikrobiom lidské kůže zajišťuje ochrannou funkci

proti kolonizaci patogeny. To je zajištěno prostřednictvím modulace imunitní odpovědi keratinocytů a efektivním využíváním živin obsažených v kožních sekretech. Tím dochází k produkci organických kyselin a antimikrobiálních peptidů (AMP), které přispívají ke snížení pH pokožky (Byrd, 2018). Kožní mikrobiom se skládá převážně z bakteriálních kmenů *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* a *Bacteroidetes*, ale zahrnuje také houby a viry. Osídlení kůže těmito mikroorganismy je ovlivněno různými faktory, jako je interakce imunitního systému, expozice vůči životnímu prostředí či hygienické postupy (Grice a kol., 2009). Bylo zjištěno, že existuje několik rodů bakterií na kůži, jejichž přítomnost závisí na konkrétním místě na těle (Grice a Segre, 2011). Konkrétní škála mikrobů je určena i produkcí mazu, vlhkostí nebo pH (Kennedy a kol., 2017; Byrd, 2018). V oblastech s nejmenším množstvím vlhkosti (např. kolena, předloktí) se převážně vyskytuje rod *Staphylococcus*. V suchých oblastech se vyskytují převážně smíšené populace tříd β -*Proteobacteria* a řád *Flavobacteriales*, v mazových částech (např. záda, obličej) převažují bakterie, které se živí lipidy, jako je rod *Propionibacterium* a *Staphylococcus*. V nejvlhčích oblastech (např. záhyby rukou a nohou, podpaží) dominuje rod *Corynebacterium* a *Staphylococcus* (Hannigan a kol., 2015; Requena a Velasco, 2021).

2.1.2 Orální mikrobiom

Bakteriální společenstva nacházející se v ústech jsou vysoce komplexní a čítají přibližně tisíc přítomných druhů (Dewhirst a kol., 2010). Ukázalo se, že jsou po tlustém střevě druhým nejsložitějším mikrobiomem v těle (Consortium, 2012). Nejčastějšími rody mikroorganismů v ústech jsou rody *Porphyromonas*, *Streptococcus* (třída *Bacilli*), *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Lactobacterium*, *Veillonella*, *Staphylococcus*, *Treponema*, *Neisseria*, *Eubacterium* nebo *Haemophilus* (Ghannoum a kol., 2010; Wade, 2013). Anatomická struktura úst je značně variabilní z hlediska různých povrchů. Na výskyt a složení bakterií má vliv přítomnost kyslíku, vlhkost, pH či teplota (Simón-Soro a kol. 2013). Mezi klíčové faktory ovlivňující přežití bakterií v dutině ústní patří sliny. Sliny sehrávají významnou úlohu při udržování rovnováhy v biofilmu, neboť umožňují opětovné osídlení bakteriemi. To je důležité pro vytváření, regeneraci a regulaci růstu ústní mikroflóry (Deo a Deshmukh, 2019).

2.1.3 Mikrobiom respiračního traktu

Složení respiračního mikrobiomu se formuje již v prvních několika měsících lidského života a pravděpodobně je pod vlivem externích vlivů, jako prostředí a způsob porodu či výživa kojence (Unger a Bogaert, 2017). Mezi faktory ovlivňující formování přirozeného mikrobiomu dýchacích cest patří i užívání antibiotik a prostředí, ve kterém dítě vyrůstá (Bokulich a kol. 2016). Dominguez-Bello a kol. (2010) ve svém výzkumu poukázali na fakt, že se respirační mikrobiom u dětí narozených přirozenou cestou a císařským řezem značně lišil. Dětem narozeným vaginálně byly na horních dýchacích cestách detekovány bakterie, které se běžně vyskytují v porodním kanálu matky. Mezi nejtypičtější kmeny této oblasti jsou řazeny bakterie *Lactobacillus*, *Prevotella* či *Sneathia*. Naopak kmeny bakterií kožního mikrobiálního osídlení (*Staphylococcus*, *Corynebacterium* a *Propionibacterium*) dominovaly u dětí narozených císařským řezem. Kolem šestého měsíce života probíhá v dýchacím ústrojí bakteriální kolonizace rody *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*, které jsou spojovány s méně stabilním mikrobiomem nosohltanu a potenciálně zvýšeným rizikem infekcí horních cest dýchacích, které bývají pro děti typické (Santee a kol., 2016; Unger a Bogaert, 2017). Obecně je známo, že rozmanitější diverzita mikrobiomu je obvykle spojena se sníženou pravděpodobností kolonizace daného místa patogenními organismy (Ursell a kol., 2012). Avšak v případě dýchacích cest je situace opačná. Provedená analýza nosohltanového mikrobiomu u dospělých jedinců prokázala, že u osob s větší rozmanitostí mikroorganismů je výrazně vyšší pravděpodobnost kolonizace patogenními bakteriemi *Streptococcus pneumoniae* (Cremers a kol., 2014). Mikrobiální složení dýchacích cest není spojováno pouze s respiračními onemocněními, ale také přispívá k samotnému morfologickému vývoji respiračního traktu (Wang a kol., 2016). Výzkumy na bezmikrobních myších vyzorovaly menší plíce s nižším počtem zralých alveolů oproti myším s přítomností mikrobioty (Wostmann, 1981). Důležitost mikrobiální kolonizace je podepřena studií, kde byla nosní dutina bezmikrobních hlodavců osídlena *Lactobacillus spp.* A následně pak došlo k normalizaci počtu zralých alveolů (Yun a kol. 2014).

2.1.4 Mikrobiom reprodukčního traktu

Z hlediska reprodukčních orgánů lidského těla je častěji hovořeno o ženském než o mužském těle. U mužů byl mužský reprodukční trakt do posledních let tradičně považován za sterilní až po začátek močové trubice. Altmäe, Franasiak a Mändar (2019) ve svém výzkumu využívajícím techniky nezávislé na kultuře bakterií však identifikovali různorodou řadu mikrobiálních organismů sídlících v mužském reprodukčním systému, společně označovanou jako semenný mikrobiom. Bylo prokázáno, že složení semenného mikrobiomu, které odkazuje na sbírku mikroorganismů nalezených ve spermatu, se mezi jednotlivci liší a je ovlivněno faktory, jako je genetik, sexuální apetit, životní styl či dokonce strava. Tyto mikroby, včetně bakterií, virů a hub, vykazují odlišné složení a vzorce mezi jednotlivci (Sirota, Zarek a Segars, 2014). Semenný mikrobiom je spojován s kvalitou spermií, mužskou fertilitou, a dokonce s reprodukčními poruchami, jako je prostatitida a neplodnost (Weng a kol., 2014). Nedávné důkazy navíc naznačují, že semenný mikrobiom může ovlivnit složení mikrobiálního osídlení ženského reprodukčního traktu během pohlavního styku. Je nutno zmínit také ženský reprodukční trakt jakožto poněkud dynamičtější mikrobiální prostředí, které je značně ovlivňováno hormonálními výkyvy a imunitními reakcemi. Ve zdravé vagině se nachází mikrobiální ekosystém, kterému dominuje především kmen *Lactobacillus* a dále rody *Gardnerella*, *Prevotella*, *Corynebacterium*, *Anaerococcus*, *Prevotella*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Fingoldia*, *Atopobium* a *Bifidobacterium* (Ravel a kol., 2011). Kmen *Lactobacillus* hraje důležitou roli v udržování vaginálního zdraví tím, že produkuje kyselinu mléčnou. Důležitost laktobacilů je spojena především s obdobím plodnosti, kdy velkou roli hraje estrogen. Estrogen podporuje ztlustění a prokrvení sliznice a hromadění glykogenu. Laktobacily využívají glykogen právě k produkci kyseliny mléčné, která způsobuje kyselé prostředí na pH hodnoty mezi 3,5 až 4,5. Kyselost vaginy pak funguje jako pomyslná bariéra před nežádoucími mikroorganismy, inhibicí patogenů (Moreno a Simon, 2019; Charlet a kol., 2020). Vaginální mikrobiom ovlivňuje hned několik faktorů (např. menses, sexuální život, věk, hormonální nerovnováha). Menstruační krvácení (*menses*) působí v pochvě výrazné změny, které se odrážejí v přechodných změnách vaginálního mikrobiomu. Obecně klesají počty laktobacilů a stoupají počty jiných mikrobů, které se mohou pojít s poševními infekcemi. To může vést k dysbióze složení mikrobiálního osídlení a případným IMC

(infekce močových cest). Poruchy ve vaginálním mikrobiomu, jako je bakteriální vaginóza, Van de Wijgert a kol. (2014) spojují s nepříznivými výsledky reprodukce, včetně předčasného porodu a neplodnosti. Navíc studie Morena a kol. (2016) prokázala přítomnost děložního mikrobiomu, který byl dříve považován spolu s placentou za sterilní. Tento fakt může ovlivnit implantaci a úspěšnost těhotenství. Mikroby v mužských a ženských reprodukčních traktech interagují s gametami a potenciálně ovlivňují oplodnění a embryonální vývoj. Například určité složky semenného mikrobiomu byly spojeny se změnami motility a integrity DNA, čímž ovlivnily potenciál plodnosti (Weng a kol., 2014). Podobně byl mikrobiom ženského reprodukčního traktu zapojen do modulace schopnosti spermií procházet děložním čípkem a dosáhnout oocyту za účelem úspěšného oplodnění (Mitchell a kol., 2015).

3 Tlusté střevo

3.1 Obecná anatomie tlustého střeva

Tlusté střevo (*intestinum crassum*) je poslední částí trávicí trubice, která přijímá z tenkého střeva kašovitý až tekutý obsah (*chymus*) (Čihák, 1988). Tlusté střevo obkružuje poté kličky tenkého střeva jako tračník (*colon*), který je členěn na část vzestupnou (*colon ascendens*), část příčnou (*colon transversum*), část sestupnou (*colon descendens*) a esovitou kličku (*colon sigmoideum*). Konečným oddílem tlustého střeva je konečník (*rectum*), uložený v malé pánvi, jehož konečná část je anální kanál (*canalis analis*), navenek ústící řitním otvorem (*anus*) (Linc a Doubková, 2001). Tlusté střevo je dlouhé asi 1,2–1,4 m a má průměr 5–8 cm (Dylevský, 2009).

3.2 Fyziologie tlustého střeva

Tlusté střevo plní dvě hlavní funkce. První z nich je rezervoárová funkce, která zahrnuje ukládání stolice až do jejího vyprázdnění. Defekace je reflexní proces, při kterém dochází k naplnění rekta a pocitu nutkání k vyprázdnění spolu s tlakem v konečníku. Konečník, který je složen ze dvou svěračů umožňuje a reguluje vyprázdnění. Vnitřní řitní svěrač ovládaný vegetativním nervstvem, se otevírá při zvyšujícím se tlaku na stěnu rekta. Zevní vnitřní svěrač, který je složen z příčně pruhované svaloviny, je ovládán naší vůlí, a proto je defekace ideálně pod naší kontrolou. Břišní svalstvo hraje také důležitou roli při defekaci, jelikož jeho kontrakce vytváří břišní tlak, zvaný jako břišní lis (Mourek, 2012; Kittnar, 2020). Druhou funkcí tlustého střeva je regulace složení stolice a absorpce vody a minerálů. Mucinózní buňky přítomné v tlustém střevě produkují lepkavý hlen nazývaný mucin, který spolu s vodou a vlákninou přispívá ke vzniku formované stolice. Sekrece hlenu je ovlivňována nervovými stimuly parasympatiku a mechanickou nebo toxickou iritací sliznice. Zvýšená tvorba hlenu vede k většímu vylučování vody a elektrolytů, což představuje ochrannou reakci (Trojan, 1999). Peristaltické pohyby, nazývané také jako pohyby tlustého střeva, jsou ovlivňovány aktivitou svalových vláken a regulovány autonomním nervovým systémem. Parasympatický nervový systém má tlumící účinek na svalovou aktivitu, zatímco sympatický nervový systém ji zvyšuje. Tyto pohyby tlustého

střeva jsou také ovlivněny gastrointestinálními polypeptidy, jako jsou gastrin, cholecystokinin, sekretin a glukagon. Gastrin a cholecystokinin zvyšují pohyblivost, zatímco sekretin a glukagon ji tlumí (Trojan, 1999; Mourek, 2012). Rychlost průchodu potravy tlustým střevem je ovlivněna různými faktory, včetně složení stravy, celkového stavu organismu a užívání léků. Průchod potravy trvá obvykle od několika desítek minut až po několik dní. Rychlost průchodu je také závislá na činnosti žláz s vnitřní sekrecí, bakteriální flóře a fyzické aktivitě jedince (Petřek, 2019).

Tlusté střevo má schopnost vstřebávat až 90 % objemu vody z tráveniny. Složení stolice je různorodé a zahrnuje vodu, bakterie, žlučová barviva, nestrávenou vlákninu, bílkoviny, anorganické a organické látky (Trojan, 1999).

4 Střevní mikrobiom

Lidský střevní mikrobiom je složen z 10 až 100 bilionů genomů symbiotických mikrobiálních buněk (Gill a kol., 2006; Micah a kol., 2008; Ursell a kol., 2012). Střevní prostředí je převážně obýváno anaerobními bakteriemi, ale také zde mohou být přítomni prvoci, viry, archaea a plísně (Raskov, 2016). Mezi prvními pozorovateli střevního mikrobiomu byl holandský přírodovědec Antoni van Leeuwenhoeke, který v roce 1681 mikroskopoval vlastní stolicí. V 19. století na Pasteurovy objevy navazoval poněkud propracovanější výzkum střevní mikrobioty, který vedl k objevení mnoha významných střevních bakterií způsobujících nemoci gastrointestinálního traktu či imunity (Frühauf, 2017). Rok 1885 byl průlomový z hlediska objevení bakterie *Escherichia coli* německo-rakouským pediatrem a bakteriologem Theodorem Escherichiem. Po 32 letech se mezi lidi dostalo první probiotikum s názvem Mutaflor, které se s bakterií *Escherichia coli* využívá až do dnešních dob (Jacobi a Malfertheiner, 2011).

Díky rozvoji genetiky či molekulární biologie v posledních desetiletích přicházeli vědci na spoustu nových poznatků a poznávali střevní mikrobiom mnohem podrobněji: jaké kmeny naše střevo osidlují, jak ovlivňují celý organismus a jakou funkci plní (Lukáš a Hoch, 2018).

Mikrobiomy se pravidelně vyznačují vysokou mírou individuální rozmanitosti, i když není přítomno žádné onemocnění. Simões (2013) uvádí, že *složení střevní mikrobioty a přítomnost střevních bakterií je ovlivněno genotypem hostitele*. K tomuto závěru vede výzkum, který pozoroval větší podobnost střevního mikrobiomu u jednovaječných dvojčat než u nepříbuzných lidí. Navíc dvojčata a jejich matky vykazují větší podobnost v mikrobiomu než nepříbuzní lidé.

4.1 Složení střevního mikrobiomu

Literatura popisuje střevní mikrobiotu jako velmi bohaté společenstvo tvořené houbami, bakteriemi, prvoky, archei či viry. Zhruba 90 % mikrobioty tvoří bakterie rodu *Firmicutes* a *Bacterioidetes*, zbytek tvoří bakterie rodu *Proteobacteria* a *Actinobacteria*. Lukáš a kol. (2018) ve své publikaci uvádí 10 bilionů jako přibližný počet těchto symbiotických, patogenních a komenzálních mikroorganismů osidlující lidské střevo. Poměr 1 : 1000

poukazuje na počet aerobních a anaerobních bakterií v tlustém střevě, ve srovnání s tenkým střevem je uváděn poměr 1 : 100 (Thrusby a Juge, 2017).

Většina střevních bakterií je anaerobního typu, což znamená, že ke své existenci nepotřebují kyslík. Kromě anaerobních bakterií je možno v tlustém střevě nalézt též fakultativně anaerobní a aerobní bakterie. Fakultativně anaerobní bakterie ke své existenci potřebují pouze malou koncentraci kyslíku, aerobní bakterie bez kyslíku přežít nedokážou. Anaerobní bakterie se dělí na striktní a mírné obligátní. Striktní anaeroby nepřežijí tenzi kyslíku větší než 0,5 %, mírné obligátní anaeroby jsou schopné existence v prostředí s 2 až 8 % kyslíku (Ndongo a kol., 2020). Složení mikroorganismů ve střevním prostředí prochází neustálým vývojem a je ovlivněno různými stresovými faktory. Není možné, aby střevní mikrobiom vykazoval vždy stejné hodnoty, s přibývajícím věkem dochází k jeho změnám. Přítomnost prospěšných bakterií ve střevním prostředí může mít výrazný dopad na zdravotní stav jednotlivců. Poruchy složení střevní mikroflóry jsou často spojovány s různými onemocněními, včetně poruch trávicího systému, obezity, cévní mozkové příhody, rakoviny, revmatoidní artridity, diabetu typu 1 i 2, roztroušené sklerózy, autismu či Alzheimerovy choroby (Lloyd-Price, 2016).

4.2 Bakterie střevního mikrobiomu

Z hlediska typické převažující mikroflóry v tlustém střevě Schindler (2009) poukazuje na bakteroidy, anaerobní gramnegativní tyčky (*Bacteroides fragilis* či *fusobakteria*), laktobacily, enterokoky (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*) a klostridia (sporulující *Clostridium perfringens*). Pouhé jedno procento všech bakterií tvoří známá a velmi důležitá *Escherichia coli*. Rozbor střevní mikrobioty za normálního stavu doplňují i kvasinky, kandidy (kvasinkové houby), pseudomonády, vzdušné mikroby a plísňe.

Mikroorganizmy	Počty mikroorganismů (CFU/g)			
	žaludek	jejunum	ileum	kolon
celkový počet bakterií	0–10 ³	0–10 ⁵	10 ³ –10 ⁹	10 ¹⁰ –10 ¹²
aerobní bakterie				
čeleď <i>Enterobacteriaceae</i>	0–10 ²	0–10 ³	10 ² –10 ⁷	10 ⁴ –10 ¹⁰
streptokoky	0–10 ³	0–10 ⁴	10 ² –10 ⁶	10 ⁵ –10 ¹⁰
stafylokoky	0–10 ²	0–10 ³	10 ² –10 ⁵	10 ⁴ –10 ⁹
laktobacily	0–10 ³	0–10 ⁴	10 ² –10 ³	10 ⁶ –10 ¹⁰
kvasinky	0–10 ³	0–10 ²	10 ² –10 ⁴	10 ⁴ –10 ⁶
anaerobní bakterie				
bakteroidy	vzácné	0–10 ³	10 ³ –10 ⁷	10 ¹⁰ –10 ¹²
bifidobakterie	vzácné	0–10 ⁴	10 ³ –10 ⁹	10 ⁴ –10 ¹¹
peptostreptokoky	vzácné	0–10 ³	10 ² –10 ⁶	10 ¹⁰ –10 ¹²
klostridia	vzácné	vzácné	10 ² –10 ⁴	10 ⁶ –10 ¹¹
eubakterie	vzácné	vzácné	vzácné	10 ¹⁰ –10 ¹²

Obrázek 1: Složení mikroflóry lidského GIT (upraveno a převzato z: Nord & Kager, 1984)

4.2.1 *Firmicutes*

Firmicutes je dominantní kmen grampozitivních bakterií, který má značný význam v mikrobiální ekologii. Vyznačuje se silnou peptidoglykanovou vrstvou ve svých buněčných stěnách, což je struktura odpovědná za jejich gram-pozitivní barvení (Kim a kol., 2012). Tento kmen zahrnuje zhruba 200 rodů bakterií, důležitých lidských patogenů (*Clostridium difficile*) a také několik druhů bakterií používaných při fermentaci nápojů a potravin (laktobacily).

Rod *Clostridium* je významná skupina anaerobních bakterií schopných sporulace. Kromě lidského střeva se klostridie vyskytují ve střevech jiných obratlovců, v půdě, bahně na dně rybníků, řek či moří. Tyto bakterie mohou způsobit nekrotizace měkkých tkání, průjemy, nekrotizující a pseudomembranózní enterokolitidu a také neurointoxikace, které způsobuje *Clostridium tetani* a *Clostridium botulinum* (Bednář a kol., 1996). Přemnožení rodu *Clostridium* může též vést k rozvoji psychických onemocnění (deprese), tetanu, sněti slezinné nebo botulismu způsobenému již zmiňovanou bakterií *Clostridium botuli* (Goldberg a kol., 2014).

Lactobacillus je rod grampozitivních, tyčinkových bakterií, které se běžně vyskytují ve střevní mikrobiotě (Votava a kol., 2003). Tento rod se podílí i na fermentaci mléčných

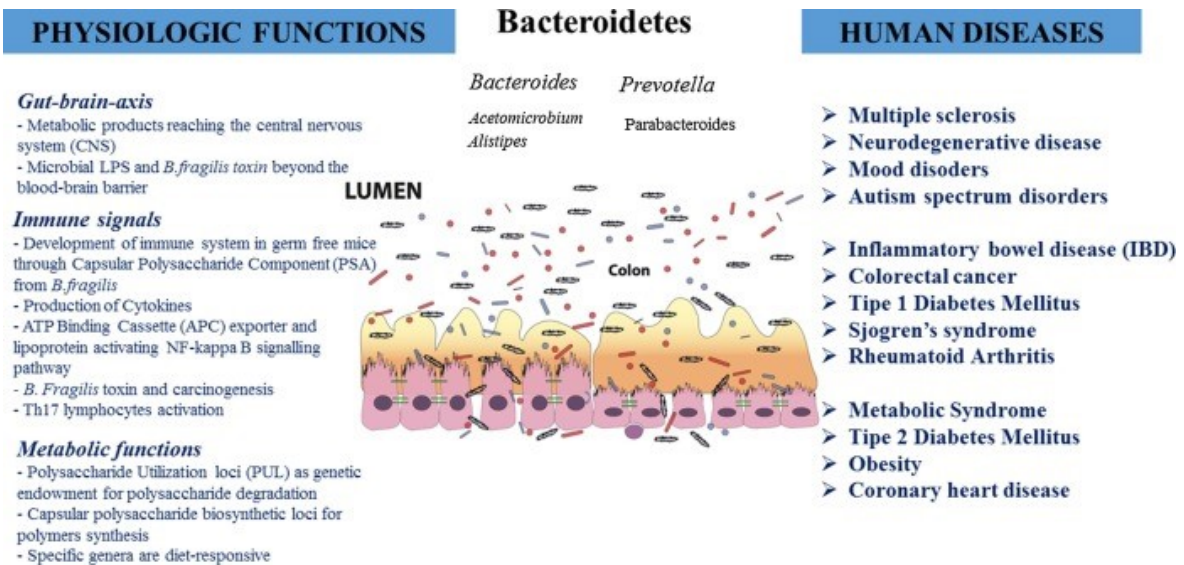
výrobků či tzv. pickles (fermentovaná zelenina). Mnoho druhů rodu *Lactobacillus* je považováno za probiotika, která mají pozitivní vliv na zdraví střev a jejich rovnováhu. Některé druhy podporují integritu střevní výstelky, zdravý imunitní systém a snižují záněty. Dokonce bylo prokázáno, že laktobacily mají příznivý účinek na různé typy poruch trávení, včetně syndromu dráždivého tračnicku (IBS), zánětlivého onemocnění střev (IBD) a průjmu způsobeného antibiotickou léčbou (Kailasapathy a Chin, 2000).

Druhy *Eubacterium* a *Eggerthella* jsou grampozitivní, nesporetvorné, anaerobní tyčinky, které dříve patřily do rodu *Eubacterium*. Druh *Eggerthella* byl reklasifikován jako patřící do nového rodu kvůli jejich odlišné sekvenci 16S rRNA (Kageyama, Benno a Nakase, 1999). Oba tyto druhy jsou běžnými gastrointestinálními komenzály a jsou považovány za příčinu intraabdominálních infekcí a bakteriémie (Lau a kol., 2004). Kromě gastrointestinálního traktu osidlují i mikrobiotu ženského genitálního traktu, prostaty, ústní dutiny a hrudní dutiny (Lau a kol. 2004).

Faecalibacterium prausnitzii je hlavním zástupcem kmene *Firmicutes*, tvoří zhruba 5 % lidské střevní mikrobioty bez patologických změn (Martín a kol., 2017). Pro zdraví jsou tyto bakterie velmi prospěšné, protože hrají zásadní roli při udržování zdraví tenkého i tlustého střeva v podpoře imunitního systému člověka (Li a kol., 2014)

4.2.2 *Bacteroidetes*

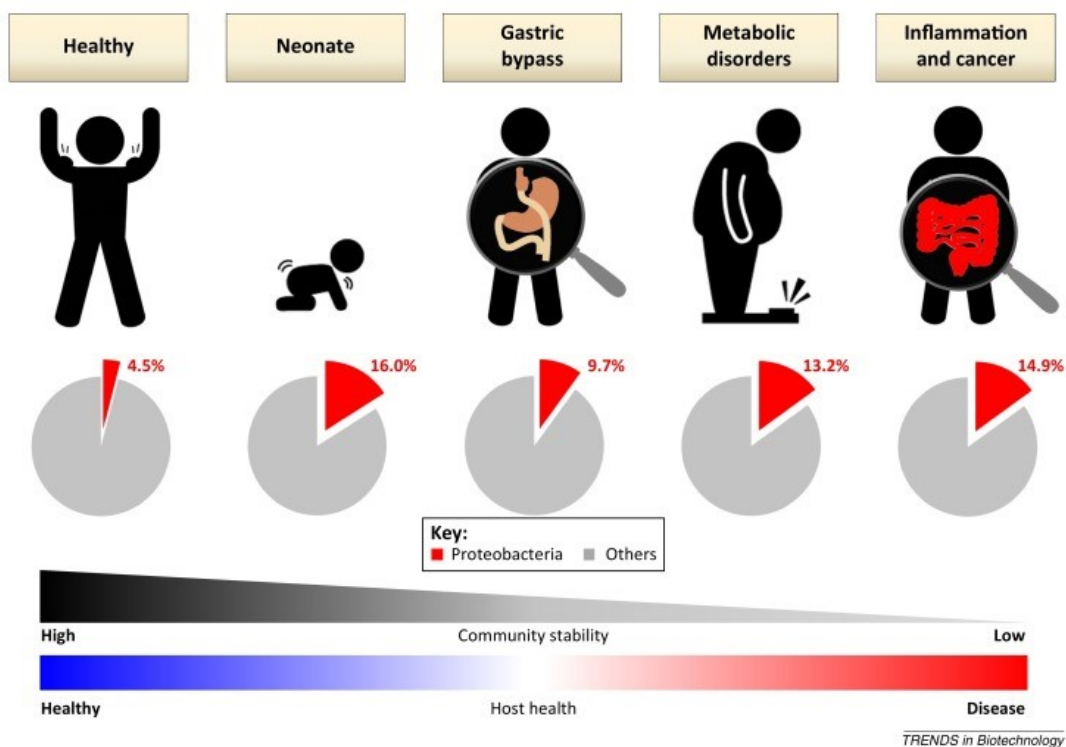
Kmen *Bacteroidetes* se po kmenech *Firmicutes* řadí mezi druhý nejpočetnější kmen kolonizující lidské tlusté střevo. *Bacteroidetes* je kmen gramnegativních bakterií o zhruba 7000 druzích. Z pohledu lidského střeva je možné *Bacteroidetes* definovat jako komenzální, ale i patogenní bakterie (Wexler, 2007). Podílí se na výrobě mastných kyselin s krátkým řetězcem. Velkou zásluhu má na imunitních či protizánětlivých reakcích díky produkci konkrétních sacharidů, které aktivují T-lymfocyty (Endersova, 2014). *Bacteroidetes* mnoho vědců a lékařů dává do souvislosti s obezitou, přičemž však zůstává tato teorie neobjasněna. Jasně je ale, že tento kmen při přemnožení konkrétních druhů způsobuje infekce a záněty (Gibiino, 2018). Na propojení fyziologie a patologie z hlediska tohoto kmenu odkazuje obrázek č. 2.



Obrázek 2: Fyziologické a patologické propojení související s kmenem Bacteroidetes (převzato z: Gibiino, 2018)

4.2.3 Proteobacteria

Fakultativně anaerobní, gramnegativní kmen *Proteobacteria* kromě střevního mikrobiomu obývá i mikrobiom ústní, vaginální či kožní (Rizatti a kol., 2017). Tento kmen je významný z hlediska bakteriálního druhu *Escherichia coli*, který velmi úzce souvisí s lidským zdravím. Kmeny *Escherichia coli* jsou při přemnožení v mikrobiotě původci průjemových onemocnění podle typu projevů virulence (Schindler, 2010).



Obrázek 3: Expanze proteobakterií ve střevní mikrobiotě za různých hostitelských podmínek (převzato z: Shin a kol., 2015)

Z hlediska obrázku 3 Shin a kol. (2015) v článku zmiňuje: „Z grafů je patrné, že přemnožení bakteriálního kmene *Proteobacteria* je ukazatelem dysbiózy střevní mikrobioty. Tento fakt poukazuje na potenciální diagnostické kritérium mnoha onemocnění.“

4.2.4 *Actinobacteria*

Actinobacteria je kmen grampozitivních, komenzálních, anaerobních i aerobních bakterií osidlující nejen střeva živočichů. Tyto bakterie se charakterizují vysokým obsahem nukleotidů guaninu a cytosinu v jejich chormozonálních DNA (Ventura a kol., 2009). *Actinobacteria* zastupují důležitou roli při udržování homeostázy střev. Podílejí se na metabolismu komplexních sacharidů, tvorbě vitamínů, modulaci imunitního systému a posilování funkce střevní bariéry (Ríos-Covián a kol., 2016). Z kmene *Actinobacteria* je z hlediska lidského střevního mikrobiomu nejvýznamnější anaerobní rod *Bifidobacteria* (Belizário & Napolitano, 2015). *Bifidobacterium* jsou spolu s rodem *Lactobacillus* používány jako neodmyslitelná složka probiotické terapie, pozitivně ovlivňují imunitní systém a střevní motilitu, pomocí antimikrobiálních látek bojují s patogeny či zmírňují

průběh chorob (Binda a kol., 2018). Objevující se důkazy naznačují, že změny ve složení nebo množství *Actinobacteria* ve střevním mikrobiomu mohou být spojeny s poruchami GIT. Dysbióza *Actinobacteria* byla hlášena u stavů, jako je zánětlivé onemocnění střev (IBD), syndrom dráždivého tračníku (IBS) a kolorektální karcinom (CRC) (Salazar a kol., 2014).

4.2.5 *Fusobacteria*

Fusobacteria, třída v rámci kmene *Bacteroidetes*, je stále více uznávána jako důležitý člen komunity střevních mikrobů. Zatímco zpočátku byla spojena s orálními infekcemi, nedávný výzkum poukázal na jejich přítomnost a potenciální funkce v lidském tlustém střevě (Coker a kol., 2019). *Fusobacteria* jsou gramnegativní, anaerobní bakterie charakteristické svým vřetenovitým tvarem. Jsou klasifikovány do několika rodů, a to *Fusobacterium*, *Leptotrichia* a *Ilyobacter* (Votava a kol., 2003). V rámci těchto rodů bylo identifikováno mnoho druhů a kmenů, které přispívají k celkové diverzitě *Fusobacteria* ve střevním mikrobiomu. Přestože jejich relativní četnost je poměrně nízká ve srovnání s jinými skupinami bakterií, *Fusobacteria* jsou spojována s důležitými funkcemi ve střevním ekosystému. Účastní se metabolismu sacharidů, degradace mucinů pocházejících z hostitele a produkce mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA) (Bennet a Eley, 1993).

4.3 Enterotypy

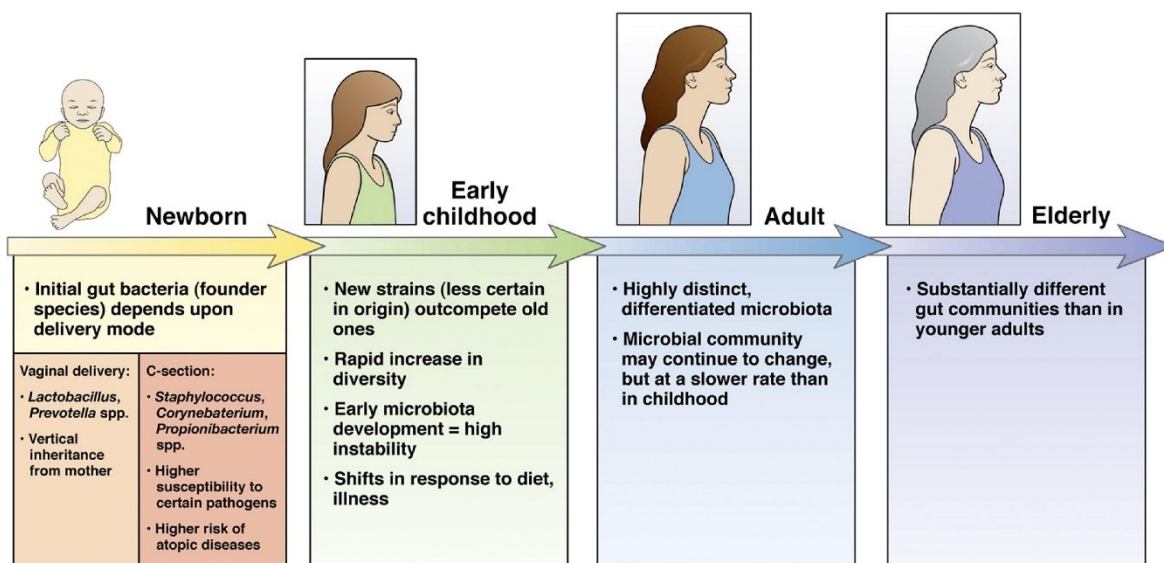
Arumugan a kol. (2011) poukazují na fakt, že lidská střevní mikrobiota může být rozdělena na tři typy neboli enterotypy. K enterotypu číslo 1 se přiřazují osoby, kterým se jídelníček skládá převážně z proteinů a nasycených tuků. V mikrobiotě se vyskytuje převážně rod *Bacteroides* a *Parabacteroides*. Tento enterotyp zvládá přetvářet vcelku velké množství energie. Enterotyp číslo 2 je složen převážně z rodu *Prevotella* a vyskytuje se nejčastěji u osob s nadměrným množstvím sacharidů a jednoduchých cukrů. Tento enterotyp je typický u lidí, kteří preferují rostlinnou stravu. Rod *Ruminococcus* je spojován s enterotypem 3, avšak tento fakt je diskutabilní, neboť studie enterotypů po roce 2011 poukazují na existenci pouze dvou enterotypů. Endresova (2014) ve své práci zmiňuje, že rod *Ruminococcus* se živí hlavně celulórou, která je pro člověka nestravitelná a nejčastějším

metabolitem třetího enterotypu je hem. Z toho plyne, že tento méně odlišitelný rod spadá k enterotypu 1 pod rod *Bacteroides*.

Nutno dodat, že enterotypy souvisí pouze se stravou daného jedince. Hodnoty střevních mikrobiomů neovlivňuje pohlaví, věk ani etnikum.

4.4 Vývoj střevního mikrobiomu

Mikrobiom lidského střeva neustále mění své hodnoty podle prostředí, stravy, patologie či dalších ovlivňujících faktorů (Finlay, 2020), avšak největšími změnami prochází v prvních dvou letech života jedince (Bokulich a kol., 2016). V tomto rozhodujícím období je vývoj velmi důležitý pro to, aby docházelo převážně k pozitivnímu ovlivnění celkového zdraví (Heijtz a kol., 2011). Na vývoj mikroflóry od kojence po stáří přes pokračující změny, modifikované stravou, genetikou a prostředím v průběhu života poukazuje obrázkem 4.



Obrázek 4: Zjednodušený náčrt vývoje mikroflóry od kojence po stáří přes pokračující změny, modifikované stravou, genetikou a prostředím v průběhu života (upraveno a převzato z: Dominguez-Bello a kol. 2011).

4.4.1 Prenatální vývoj

Před a během porodu je fetální střevo sterilní a nenachází se v něm žádné rody bakterií (Muntau, 2014). V minulém století studie Eschericha Bettelheima (1988) předpokládaly, že plod *in utero* je udržován pouze ve sterilním prostředí bez přítomnosti bakterií.

Funkhouser a Bordenstein (2013) tento jev pojmenovali jako *paradigma sterilní dělohy*, kdy fetální střevo není žádným rodem bakterií kolonizováno a samotná kolonizace je započata průchodem porodními cestami (Frese & Mills, 2015). Avšak ve studiích posledních let se objevuje domněnka, že v placentě či plodové vodě existuje přítomnost mikrobů (Collado a kol., 2016; Dominguez-Bello a kol., 2010). Mikrobiální složení v plodové vodě studie uvádí jako ne příliš diverzifikované. S plodovou vodou souvisí novorozenecké mekonium neboli smolka (první stolice novorozence složená ze spolykané plodové vody, hlenu, kožního mázku, žlučových barviv a odloupaných kožních a střevních epitelů). Ve své studii Jiménez a kol. (2008) provedli rozbor smolky 21 novorozenců, u kterých identifikované izoláty patřily převážně k rodům *Enterococcus* a *Staphylococcus*. Nutno zmínit fakt, že přítomnost bakterií souvisela s příznaky infekce nebo okolnostmi, které ji mohou usnadnit (předčasné protržení membrán nebo dilatace děložního čípku).

Je mnoho důkazů o mikrobiálním osídlení *in utero* u zvířat, které se pojí s rizikem přenosu chorob a následných rezistencí u potomků, avšak tento fakt momentálně není u lidské populace dostatečně prozkoumán (Paul a kol., 2016).

4.4.2 Postnatální vývoj

Počáteční vývoj jedince je zásadně ovlivňován přenosem mikrobioty z matky na novorozence (Mueller a kol., 2015). Mikrobiální kolonizace závisí na mnoha faktorech, mezi které se řadí přirozený porod, porod císařským řezem (Cong a kol., 2016), doba strávená v děloze od početí do porodu (La Rosa a kol., 2014), kojení (Bäckhed a kol., 2015), umělá výživa, léky (antibiotika) či dokonce enviromentální podmínky prostředí (Korpela a kol., 2018). Jedná se o velmi náročnou a zátěžovou situaci pro celý organismus novorozence v prvních momentech života. Klíčovým faktorem je přítomnost proteinu interleukin-1. Tento protein rozeznává mikroorganismy v buňkách střevní sliznice (Xiao a kol., 2007). Děti jsou ihned po narození blokovány receptory. Tento jev umožňuje nastartovat osidlování střevní sliznice mikroorganismy, aniž by byly spuštěny imunitní reakce. Receptory jsou poté znovu odblokovány (Hornef a Fulde, 2014; Ménard a kol., 2008).

Porodem, který probíhá přirozenou cestou (průchodem porodním kanálem), dítě získává bakterie momentálně kolonizující vaginální a střevní mikrobiom matky. Jde převážně o rod

Lactobacillus a *Bifidobacterium* (Endersova, 2014). Laktobacily úzce souvisí s poševním mikrobiomem matky, kdežto rod *Bacteroides* z kmene *Bacteroidetes* je vysoce abundantní pro stolicí matky (Chu a kol., 2017). Tento přímý styk během vypuzovací fáze porodu vede k tomu, že novorozenci mají velice podobné mikrobiální osídlení jako jejich matka a poukazuje na fakt, že vystavení dítěte mateřské stolici během porodu pro získání a správný vývoj rodu *Bacteroides* v mikrobiálním profilu dítěte je velmi prospěšné (Stewart a kol., 2017).

Císařský řez neboli C-sekce je porod dítěte pomocí chirurgického zákroku (Cypher, 2016) a v současnosti se sekce řadí k nejčastějším operacím v porodnictví (Čech, 2006). Ve srovnání s novorozenci narozenými přirozenou cestou, jejichž střevní mikrobiom odpovídá hodnotám mateřského vaginálního mikrobiomu, mají kojenci narození císařským řezem bakteriální komunitu příbuznou kožní mikrobiotě matky a porodníků. Nejvýrazněji zastoupený kmen bakterií v mikrobiotě novorozence narozeného C-sekcí je kmen *Proteobacteria* (Dominguez-Bello a kol., 2010), kolonizace bakterií *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* a *Bacteroides* je u nich opožděna. Bylo vyzorováno, že kmen *Bacteroidetes* plně osídlil tlusté střevo jedince až po jednom až dvou letech života od provedení císařského řezu (Jakobsson a kol., 2014).

Období prvních tří let života je vývoj střevního mikrobiomu ovlivňován zejména výživou dítěte. Mateřské mléko je složeno z vody, bílkovin uzpůsobených ke stavbě buněk i bílkovin souvisejících s obranyschopností, sacharidů a probiotik zastoupených rody *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* a *Escherichia* (Boix-Amorós a kol., 2019; Perez a kol., 20079). Velkou roli hrají oligosacharidy (HMO), které slouží převážně k výživě střevní mikroflóry. Enzymy produkované bakteriemi tlustého střeva je dokážou rozložit a využít ke své potřebě (Quin, 2020). Díky tomuto procesu je podporován rozvoj rodu *Bacteroides*, který je spojený s přechodem na pevnou stravu (Greer, 2019).

Yatsunenka a kol. (2012) ve své studii uvádí, že během prvních dvou až tří let života prochází střevní mikroflóra postupnou sukcesí a již kolem třetího roku se podobá mikrobiotě dospělého člověka. Tento fakt podporuje i přechod z tekuté stravy na stravu

pevnou. Bakteriální diverzita a změny s ní spojené souvisí s již zmíněným podílem příjmu mateřského mléka a pevné stravy (Pannajar a kol., 2017).

4.4.3 Puberta a střevní mikrobiom

Sisk-Hackworth a kol. (2023) ve své studii poukazují na značné důkazy, že i když se běžně hovoří o stabilizaci bakterií v tlustém střevě kolem třetího roku věku, proces pokračuje ve zrání během puberty. Několik studií prokázalo, že se složení střevní mikrobioty u mužů a žen odlišuje (Haro a kol., 2016; Markle a kol., 2013; Yurkovetskyi a kol., 2013). Z této informace vyplývá odlišná náchylnost k onemocněním či změnám chování. Význam těchto rozdílů pro vývoj onemocnění byl prokázán u diabetu 1. typu. U tohoto jevu se ukázalo, že převaha onemocnění je vyšší u žen a je kriticky závislá právě na složení střevní mikroflóry (Fransen a kol., 2017).

4.4.4 Dospělost až stáří

Vývoj a skladbu mikrobiomu dospělého jedince ovlivňuje řada faktorů. Aktivní životní styl (O'sullivan a kol., 2015), spánek či kvalitní strava (Thursby a Juge, 2017) hrají důležitou roli v udržení symbiotického prostředí tlustého střeva. Současné výzkumy naznačují, že samotná strava má velký vliv na vývoj střevní mikroflóry v každém věku (Donaldson, Lee a Mazmanian, 2016).

Stárnutí organismu lidského těla má za následek pokles diverzity mikrobioty nejen tlustého střeva. Tento jev může vést k náchylnosti vůči různým druhům onemocnění (O'toole a Jeffery, 2015).

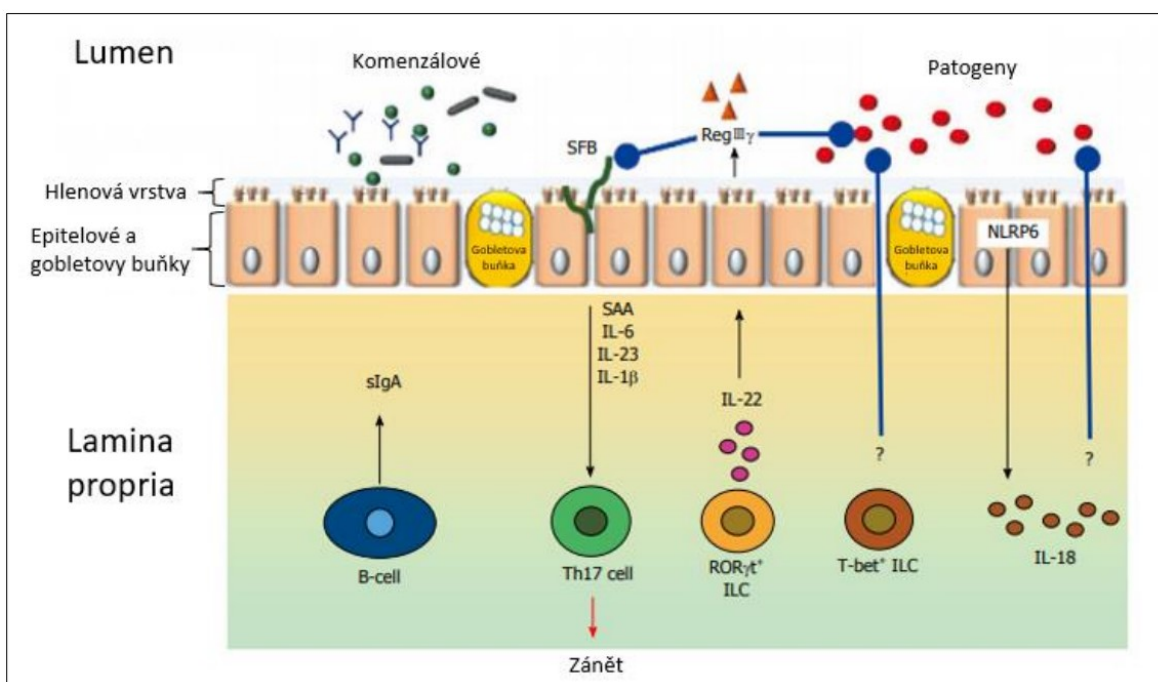
4.5 Funkce střevní mikroflóry

Bakterie lidského střeva zajišťují nespočet funkcí pro lidské tělo. Mezi ty nejvýznamnější patří zejména tvorba vitamínů (Leblanc a kol., 2013), produkce nasycených mastných kyselin s krátkým řetězcem, které pomáhají udržovat integritu střevní výstelky a zabraňují pronikání škodlivých látek do krevního řečiště (Den Besten a kol., 2013) a udržení mikrobiální flóry proti patogenům (Van der Waaij, Berghuis-de Vries a Lekkerkerk-Van der Wees, 1972). Střevní mikrobiom také ovlivňuje prokrvení střevní stěny, motilitu tlustého střeva či imunitní systém (Vogt a Finlay, 2017). Jakákoliv dysbióza střevního mikrobiomu může negativně působit na lidské zdraví. To může vést k alergiím,

potravinovým intolerancím, civilizačním chorobám a mnoha dalším problémům (Thursby a Juge, 2017)

4.5.1 Stimulace imunitního systému

Výskyt komenzálních bakterií v tlustém střevě je důležitý pro všechny obranné systémy (Guarner a Malagelada, 2003). Imunitní systém střevního mikrobiomu je významnou složkou celkové imunitní funkce a hraje klíčovou roli při udržování homeostázy a celkového zdraví. Za imunitní odpověď ve střevě je zodpovědná lymfoidní tkáň asociovaná se střevem (GALT), která zahrnuje Peyeroovy pláty, mezenterické lymfatické uzliny a lamina propria mucosae (slizniční vrstva trávicí trubice). GALT hraje důležitou roli v rozpoznávání rozdílů mezi invazivními mikroorganismy a neškodnými antigeny (Lata a Juránková, 2011). Skládá se z různých imunitních buněk včetně T – lymfocytů, B – lymfocytů, dendritických buněk a makrofágů, které spolupracují na udržení homeostázy v tlustém střevě (Jandhyala a kol., 2015).



Obrázek 5: Všeobecné schéma reprezentující typy buněk a mediátorů podílejících se na imunomodulaci ve střevě (převzato a upraveno z: Jandhyala a kol. 2015).

Obrázek 5 schematicky reprezentuje typy buněk a mediátorů, které se podílejí na imunomodulaci ve střevě. Fyziologická sekrece nebo aktivace je znázorněna černými šipkami. Patologické události jsou znázorněny červenými šipkami. Modré šipky se zaoblenými konci představují inhibici patogenů. Otazník označuje neznámé mechanismy.

SFB (z angl. Short fiber bacteria) označuje krátké vláknité bakterie (Jandhyala a kol., 2015).

Výzkum ukázal, že střevní mikrobiom hraje zásadní roli ve vývoji a funkci imunitního systému. Pomáhá utvářet imunitní systém regulací diferenciace a zrání imunitních buněk a ovlivňovat produkci imunitních faktorů, jako jsou cytokiny a protilátky. Studie také ukázaly, že střevní mikrobiom je nezbytný pro rozvoj orální tolerance. Jedná se o mechanismus, kterým se imunitní systém učí tolerovat neškodné antigeny (potravinové proteiny), a přitom stále vytváří účinnou imunitní odpověď proti škodlivým patogenům (Honda a Littman, 2013; Belkaid a Hand, 2014).

Různá narušení střevní mikroflóry (užívání antibiotik, nevhodná dieta, stres) mohou vést k dysregulaci imunitního systému a zvýšit riziko imunitně zprostředkovaných onemocnění, jako je zánětlivé onemocnění střev (IBD), alergie nebo autoimunitní poruchy (Round a Mazmanian, 2009; Rooks a Garrett, 2016).

Pochopení komplexních interakcí mezi střevním mikrobiomem a imunitním systémem je nezbytné pro vývoj účinných terapií imunitně zprostředkovaných onemocnění (Rooks a Garrett, 2016).

4.5.2 Tvorba vitamínů

Bakterie tlustého střeva zastávají důležitou roli v produkci vitamínů, které lidské tělo nedokáže samo nasyntetizovat (Leblanc a kol., 2013). Jedním ze základních vitamínů produkovaných bakteriemi střevní mikroflóry je vitamín K. Vitamín K je rozpustný v tucích a je nezbytný pro koagulaci krve a zdraví kostí (Schurgers a kol., 2001). Střevní mikrobiom produkuje dvě formy vitamínu K, a to K1 (fylochinon) a K2 (menachinon). K1 se nachází v potravinách rostlinného původu a tělo jej špatně vstřebává, zatímco vitamín K2 je produkován určitými bakteriemi ve střevech a je snadněji vstřebatelný (Maresz, 2015).

Kromě vitamínu K syntetizuje střevní mikrobiota také různé vitamíny skupiny B, včetně thiaminu (B1), riboflavinu (B2), niacinu (B3), pyridoxinu (B6), biotinu (B7), folátu (B9) a kobalaminu (B12) (Hill, 1997). Folát neboli kyselinu listovou (B9) produkuje bakterie rodu *Bifidobacterium*. Tento vitamín je důležitý pro výstavbu a opravu DNA a dalších procesů

důležitých pro život (Pompei a kol., 2007). Kobalamin syntetizují bakterie mléčného kvašení, kam patří hlavně rod *Lactobacillus* a *Streptococcus*. Tento vitamín nedokážou syntetizovat žádní jiní živočichové, rostliny ani houby (Martens a kol., 2002). Vitamíny skupiny B jsou nezbytné pro energetický metabolismus, funkci mozku a syntézu DNA (Gibson a Roberfroid, 1995).

4.5.3 Produkce SCFA

Mastné kyseliny s krátkým řetězcem (zkráceně SCFA – short chain fatty acids) jsou skupinou organických sloučenin s 1 až 6 atomy uhlíku, které jsou produkovány fermentací vlákniny a rezistentních škrobů střevní mikroflórou. Nejhojnější SCFA produované v tlustém střevě jsou acetát (ester kyseliny octové), propionát (ester kyseliny propionové) a butyrát (ester kyseliny máselné) (Bernalier, Dore a Durand, 1999), které hrají důležitou roli při udržování zdraví střev, modulaci imunitních funkcí a regulaci energetického metabolismu (Macfarlane a Macfarlane, 2003). Butyrát snižuje reakce vedoucí k zánětu v těle a může se podílet na potlačování rakovinotvorných buněk (Lin a Zhang, 2017). Propionát napomáhá snižování ukládání jaterního tuku a hladiny krevního LDL cholesterolu. Společně s acetátem propionát navozuje pocit sytosti a zvyšuje činnost regulátorů lymfocytů, a tudíž se podílí na správné funkci imunitního systému (Chambers a kol., 2015; Gray a kol., 2017).

Studie prokázaly, že časná kolonizace střeva prospěšnými bakteriemi, jako jsou *Bifidobacterium* či *Lactobacillus*, je zásadní pro rozvoj mikrobioty produkující SCFA. Bylo prokázáno, že mateřské mléko, které obsahuje komplexní oligosacharidy, podporuje rozvoj mikroflóry produkující SCFA u kojenců (Boehm a kol., 2004).

Zavádění pevných potravin do jídelníčku a přechod na stravu dospělých také ovlivňuje produkci SCFA ve střevě. K produkci SCFA je potřeba zužitkování sacharidů mikrobiotou (MAC – microbiota accessible carbohydrates). Jedná se o složku vlákniny, kterou se živí specifické bakterie ve střevním mikrobiomu. Jako konkrétní příklad Sonnenburg (2014) uvádí pektin z jablek, manan, který se nachází v houbách, inulin obsažený v cibuli či arabinoxylan v pšeničných otrubách. Za pomoci fermentace jsou MAC přeměněny na SCFA. Strava s vysokým obsahem vlákniny a rezistentního škrobu podporuje růst bakterií

produkujících SCFA, zatímco strava s vysokým obsahem tuku a bílkovin tento jev prokazatelně snižuje (Holscher, 2017; Martinez-Guryn a kol., 2018).

5 Faktory ovlivňující střevní mikrobiom

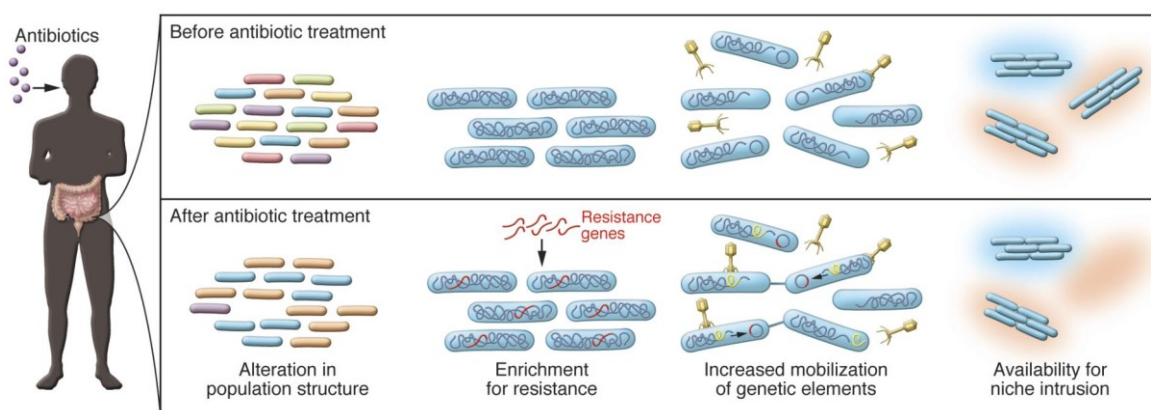
Existence střevního mikrobiomu je v průběhu života ovlivněna mnoha vedlejšími faktory. Ty mohou přispět k rozvoji jednotlivých druhů a symbióze mezi mikrobiomem a lidským tělem. Pokud okolní faktory působí na mikroby tlustého střeva negativně, mohou vést k dysbióze a k následným onemocněním. Každý člověk má ve svém tlustém střevě unikátní mikrobiom s různým zastoupením mikroorganismů (Frühau, 2017).

5.1 Antibiotika

Antibiotika (zkráceně ATB) jsou látky, které lékař nasazuje pacientovi při bakteriálních infekcích silnějšího rázu. Při antibiotické léčbě bakterie umírají či se pozastavuje jejich růst. Působení antibiotik závisí na jejich druhu podle toho, zda cílí baktericidně či bakteriostaticky (Cho a Blase, 2012).

Lékař musí vždy předepsat antibiotickou léčbu tak, aby poškodila, pokud možno, co nejvíce patogenních bakterií a zároveň co nejméně narušila střevní bakterie komenzální a lidské buňky. Faktem je, že antibiotika většinou působí jak na původce infekce, tak i na symbiotické bakterie. To má za následek výrazné změny složení a snížení diverzity střevního mikrobiálního osídlení (Drago, 2019).

Mnoho studií potvrzuje, že antibiotická léčba může vést k narušení složení a funkce střevní mikroflóry (dysbióze) (Francino, 2016). Dethlefsen a Relman (2011) uvádějí, že širokospektrální antibiotika mohou ovlivnit až 30 % z celkového množství mikroorganismů ve střevní komunitě. Jejich vliv způsobuje výrazné a rychlé poklesy v rovině taxonomie, vyrovnanosti a rozmanitosti. Antibiotika ovlivňují mikrobiotu v každém věku života, u dětí a seniorů je však jejich dopad o to více negativní, což je dáno tím, že tyto věkové skupiny mají méně stabilní a rozmanité mikrobiální osídlení a návrat k původnímu stavu mikrobiomu je podstatně náročnější.



Obrázek 6: Působení antibiotik a jejich následky (převzato a upraveno z: Modi a kol., 2014).

Obrázek 6 schematicky znázorňuje změny způsobené antibiotiky v mikrobiomu. Tyto změny mohou vést k modifikacím v mezidruhových interakcích, které vytvářejí prostor pro pronikání patogenních organismů a snižují schopnost organismus kolonizovat. Antibiotická léčba podporuje přenos genetické informace mezi bakteriemi zvýšením konjugace, přenosu plazmidu a fágové transdukce, a to především aktivací buněčných stresových reakcí (Modi a kol., 2014).

Každé antibiotikum ovlivňuje odlišné druhy bakterií (Sandoval-Motta, Aldana, 2016). Například Amoxicilin značně snižuje množství bakterií kmene *Lactobacillus*. Metronidazol zabraňuje růstu bakterií *Clostridium coccoides* (Nazzaro a kol., 2020), ale při jeho užívání je zvýšené riziko zmnožení rodu *Enterococcus*. ATB Vankomycin lékaři předepisují při infekcích vyvolaných methicilin-rezistentními stafylokoky (zkráceně MRSA). Má negativní dopad na kmen *Firmicutes*, který se nachází jak v tlustém, tak i tenkém střevě (Lincová a Farghali, 2007). Kolonie čeledi *Ruminococcaceae* bývá značně snížena lékem ciprofloxacinem (Zhang a Chen, 2019).

Doba rekonvalescence je u každého člověka jiná. K obnově může dojít během několika dnů či týdnů, u někoho však může návrat trvat i měsíce. Může se stát, že k navrácení bakterií dojde pouze částečně nebo se podoba původnímu mikrobiálnímu složení dostaví až po několika letech. Je důležité zmínit, že po každé léčbě antibiotiky dochází k malým či velkým změnám různorodosti střevní mikrobioty a že nikdy nebude zcela identická jako ta původní. I přesto studie potvrzují, že bakterie tlustého střeva jsou velmi odolné vůči působení okolních vlivů (Francino, 2016).

5.2 Probiotika a prebiotika

Probiotika a prebiotika jsou dva pojmy často používané v diskusích týkajících se zdraví střev a výživy. I přesto, že je obojí velmi důležité pro udržení zdravého střevního mikrobiomu, jsou to dvě odlišné entity, které plní různé funkce.

5.2.1 Probiotika

Probiotika jsou živé organismy, které při konzumaci v přiměřeném množství umožňují hostiteli zdravotní výhody. Tyto mikroorganismy jsou typicky bakterie, ale může se jednat i o kvasinky nebo houby. Probiotika se nacházejí ve fermentovaných potravinách, včetně keřirového a acidofilního mléka, jogurtů, jablečného octa, kysaného zelí nebo kimchi (korejská fermentovaná zelenina) (Jung, Lee a Jeon, 2014). Mohou být také užívány ve formě doplňků stravy. Bylo prokázáno, že probiotika zlepšují zdraví střev, posilují imunitní systém, a dokonce poskytují ochranu proti některým infekcím (Hill a kol., 2014).

Tabulka 1: Probiotické kmeny, které ovlivňují hlenovou vrstvu (upraveno a převzato z La Fata a kol., 2018)

Bakteriální kmen	Mechanismus působení	Zvyšování (↑) a snižování (↓) genové/proteinové exprese
<i>CLS#3</i> (probiotická směs)	Byly provedeny experimenty in vivo i in vitro, které ukázaly, že expozice CLS#3 má za následek zvýšení genové exprese MUC2. Zároveň bylo pozorováno pouze mírné zvýšení genové exprese MUC1 a MUC3.	↑MUC2 ↑MUC1 ↑MUC3 Genová exprese
<i>Lactobacillus GG</i>	V in vivo studiích bylo zjištěno, že přidání LGG k CaCO-2 buňkám vedlo ke snížení translokace <i>Escherichia coli</i> . Toto snížení bylo dosaženo zvýšením exprese MUC2 genů, které jsou zodpovědné za ochranu před průnikem <i>Escherichia coli</i> .	↑MUC2 Genová a proteinová exprese
<i>Escherichia coli Nissle 1917</i>	Během in vitro inkubace HT-29 buněk s EcN bylo zjištěno zvýšení exprese genů mucinů. Při použití inaktivovaných bakterií byly pozorovány mírnější účinky, zatímco u polarizovaných bakterií byly pozorovány silnější účinky.	↑MUC2 ↑MUC3 ↑MUC5AC ↑MUC5A Pro všechny: genová a proteinová exprese
<i>Lactobacillus plantarum 299v</i>	Během in vitro experimentů s HT-29 buněčnou linií bylo zjištěno, že Lp299v (probiotikum) snižuje přilnavost enteropatogenní <i>Escherichia coli</i> k mukózním epitelialním buňkám. Toto snížení je spojeno se zvýšenou expresí mucinů 2 a 3 na úrovni mRNA.	↑MUC2 ↑MUC3 Pro obojí: genová exprese

S probiotickými bakteriemi a zdravím střev je spojována zdravá hlenová vrstva. V trávicím traktu (GIT) jsou hlenové buňky umístěné v epitelialních vrstvách a jsou

odpovědné za produkci hlenového gelu. Tento gel je velice hydratovaný a obsahuje různé glykoproteiny, včetně mucinů a dalších důležitých složek, jako jsou defenziny, imunoglobuliny a trofické faktory. Muciny jsou vysokomolekulární glykoproteiny, které se dělí do dvou skupin: vylučovaných mucinů (MUC2, MUC5AC, MUC5B a další) a transmembránových mucinů (MUC1, MUC4, MUC). Vylučované muciny napomáhají tvorbě hlenové vrstvy. Transmembránové muciny se nacházejí na povrchu buněk. Bylo již prokázáno, že specifické bakteriální probiotické kmeny mají schopnost ovlivňovat expresi mucinů a tím ovlivňovat vlastnosti hlenové vrstvy. Tímto způsobem mohou nepřímo ovlivňovat imunitní systém. Tato interakce mezi probiotickými bakteriemi a produkcí hlenové vrstvy má potenciál přispívat k udržení zdravého stavu GIT a imunitního systému (Corfield a kol., 2000).

5.2.2 Prebiotika

Prebiotika jsou nestravitelné složky potravy, které podporují růst a aktivitu prospěšných mikroorganismů ve střevě. Typicky jsou to komplexní sacharidy, jako je inulin (vláknina) a oligosacharidy, které jsou odolné vůči trávení v tenkém střevě, a proto přecházejí do tlustého střeva, kde mohou být fermentovány střevními bakteriemi (Holscher, 2017). Tento fermentační proces produkuje mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA), které fungují jako zdroj paliva pro buňky lemující tlusté střevo a mohou mít také protizánětlivé účinky (Slavin, 2013). Prebiotika také přispívají k lepší peristaltice střev a následnému vyprazdňování, neboť zvětšují objem stolice a zamezují vzniku zácpy (Gibson a kol., 2010). Je třeba řešit dostatečné a různorodé zdroje vlákniny, aby se předešlo obstipaci. Zbytečně vysoký příjem prebiotik ve stravě může mít negativní vliv na mikrobiotu tlustého střeva, který může přispět k dysbiózám (plynatost, bolesti břicha, neforemná stolice aj.) (Sonnenburg, 2014)

5.3 Strava

Strava je důležitým faktorem, který může ovlivňovat složení a funkci střevní mikrobioty. Týká se bilionu mikroorganismů, které obývají gastrointestinální trakt. Studie ukázaly, že strava může modulovat střevní mikrobiom a jeho funkce, což může mít významný dopad na lidské zdraví a nemoci. Strava bohatá na vlákninu, celá zrna, zeleninu a fermentované potraviny může výrazně podpořit variabilitu a odolnost střevních bakterií. Strava

s vysokým obsahem zpracovaných potravin a potravin živočišného původu může naopak vést k dysbióze a zánětům. Objasnění interakcí mezi stravou, střevním mikrobiomem a fyziologií hostitele a vývoj cílených nutričních intervencí mohou optimalizovat zdraví střev a předcházet chronickým onemocněním (David a kol., 2014; Sonnenburg a Bäckhed, 2016).

Jedním z klíčových způsobů, jak strava ovlivňuje střevní mikrobiom, je poskytování substrátů pro bakteriální růst a metabolismus. Složky stravy, které nejsou plně stráveny a absorbovány v tenkém střevě (vláknina, rezistentní škroby a polyfenoly), se mohou dostat do tlustého střeva, kde jsou fermentovány střevními bakteriemi. Tento fermentační proces vytváří SCFA, které jsou důležitými zdroji energie pro hostitelské buňky a mohou modulovat zánět střev, oxidační stres a funkci střevní bariéry (Canani a kol., 2011; Kim a kol., 2016).

Kromě toho byly různé dietní vzorce spojeny s odlišným složením a funkcemi střevních mikrobů. Například strava západního stylu, která má vysoký obsah nasycených tuků, přidaných cukrů a zpracovaných potravin, je spojována se snížením diverzity mikrobioty a nárůstem prozánětlivých bakterií jako jsou *Firmicutes* a *Proteobacteria* (Turnbaugh a kol., 2006; Singh a kol., 2017). Oproti tomu rostlinná strava, která je bohatá na vlákninu, antioxidanty a fotochemikálie, prokázala jako podporující růst prospěšných bakterií, jako jsou *Bifidobacterium* a *Lactobacillus*, a snižuje hladiny patogenních bakterií (De Filippis a kol., 2016).

5.4 Fyzická aktivita

Lze říct, že pravidelné cvičení má pozitivní dopad na střevní mikrobiom, včetně zvýšené mikrobiální diverzity a množství prospěšných bakterií, stejně jako snížení množství škodlivých bakterií. Tato zjištění naznačují, že cvičení může být důležitým faktorem při podpoře zdraví střev. Několik studií prokázalo, že pravidelné cvičení může změnit složení a rozmanitost střevního mikrobiomu. Studie v *International Journal of Sports Medicine* zjistila, že elitní hráči rugby měli ve srovnání s jedinci sedavého životního stylu rozmanitější střevní mikrobiom (Shahar a kol., 2020). Tento fakt je také podpořen plnohodnotnou stravou (Clarke a kol., 2014). Podobně studie publikovaná v *Journal of applied Physiology* zkoumala střevní mikrobiom u laboratorních myší. Myši vystavené

pravidelné fyzické aktivitě měly výrazněji obohacenější mikrobiom než myši bez ní. Cvičení u myši snižovalo počet prozánětlivých bakterií. Tyto bakterie byly spojovány s rozvojem různých onemocnění, včetně zánětlivého onemocnění střev a rakoviny tlustého střeva (Allen a kol., 2018).

Kromě zvýšení mikrobiální diverzity se také ukázalo, že cvičení zvyšuje množství určitých prospěšných mikroorganismů ve střevech. Ze studie Scheimana a kol. (2019) vyšlo, že maratónští běžci měli ve střevech vyšší hladiny bakteriálního rodu *Veillonella*. Bylo prokázáno, že *Veillonella* produkuje laktát, který mohou využívat další komenzální bakterie a může přispět ke zlepšení sportovního výkonu.

Přesné mechanismy, které jsou vědci stále zkoumány, tvoří základ vztahu mezi cvičením a střevní mikrobiotou. Změny v prostředí tlustého střeva vyvolané fyzickou aktivitou, jako jsou změny pH a hladiny kyslíku, mohou být zodpovědné za změnu mikrobiální diverzity (Monda a kol., 2017).

5.5 Genetika

Genetika je dalším důležitým faktorem, který ovlivňuje střevní mikrobiom. Genetika hostitele může mít vliv na jeho vývoj a stabilitu, stejně jako jeho reakci na různé faktory prostředí, jako je strava, antibiotika či infekce.

Několik studií identifikovalo specifické geny a genetické variace, které jsou spojeny s rozdíly ve složení a funkci bakterií GIT. Například studie Goodricha a kol. (2016) zjistily, že genetika hostitele může vysvětlit až 16,8 % interindividuálních variací ve složení mikrobiomu. Další studie Wanga a kol. (2019) identifikovaly genetickou variantu genu FUT2, která byla spojena se změnami mikrobiomu a zvýšenou náchylností k určitým infekcím.

Kromě toho může střevní mikrobiom také ovlivnit expresi hostitelských genů, zejména těch, které se podílejí na imunitní funkci a metabolismu. Studie Li a kol. (2017) potvrdily, že specifické mikrobiální taxony byly spojeny se změnami v genové expresi ve střevní sliznici, zejména těch, které se podílejí na zánětu.

5.6 Vnitřní prostory

Díky vědeckému pokroku v molekulárním sekvenování se analýzy jednotlivých druhů bakterií, archeí a hub, které obývají prostory, ve kterých žijeme, pracujeme a trávíme volný čas, staly výrazně přesnějšími. Tyto taxony mohou mít pozitivní i negativní vliv na lidské zdraví (Berglund, 1992). Bylo zjištěno, že vnitřní mikrobiální komunity pocházejí převážně z lidské kůže, domácích zvířat a z okolního vzduchu. Také jsou značným zdrojem většiny domácích pachů (Hodgson, 2002), mají schopnost rozkládat stavební materiály a mohou znečišťovat topné a chladičí systémy v domácnostech (Gaylarde, Pibas Silva a Warscheid, 2003). Jak již bylo zmíněno, lidský střevní mikrobiom je tvořen a neustále obměňován vlivem okolních faktorů. Z hlediska interiéru, ve kterém člověk tráví část svého času, tomu není jinak. Deponáty lidských mikroorganismů byly zaznamenány v environmentálních mikrobiomech školních učeben, domácností, sportovních zařízení i obchodů.

Na střevní mikrobiotu má také významný vliv přesun jednotlivců do zařízení pro dlouhodobou péči nebo do léčeben. Pokud se starší člověk přestěhuje do pečovatelského domu, trvá přibližně jeden rok, než se složení jeho střevních mikrobiálních společenstev plně přizpůsobí místním mikroorganismům (Biagi a kol., 2010). V těchto pečovatelských zařízeních často existují nezdravé mikrobiální podmínky, které mohou podpořit rozvoj zánětů. Bakteriální infekce jsou zde běžné. Obyvatelé těchto zařízení, kteří jsou věkem náchylnější k onemocněním, sdílí vzduch, stravu a zdravotní péči v kolektivním prostředí, kde se pohybuje mnoho lidí na jednom místě. Proto se zde často vyskytují případy gastrointestinálních infekcí (Woodmansey, 2007).

V neposlední řadě je dobré zmínit vliv domácích mazlíčků na náš střevní mikrobiom. Výzkum z 80. let ukázal, že domácí zvířata a jejich majitelé sdílejí společné bakterie ve střevě (Caugant, Levin a Selander, 1984). Výzkumy provedené na dětech v raném věku ukázaly, že expozice domácím chlupatým zvířatům zvyšuje rozmanitost a bohatství lidského střevního mikrobiomu. Kromě toho bylo zjištěno, že kontakt se zvířaty snižuje riziko atopických a alergických onemocnění (Ownby, Johnson a Peterson, 2002) a může také snížit riziko metabolických onemocnění (Kates a kol., 2020).

6 Osa střevo-mozek

Osa střevo-mozek (anglicky gut-brain axis) označuje obousměrnou komunikaci mezi střevní mikrobiotou a centrálním nervovým systémem (CNS). Zahrnuje různé signální dráhy, které ovlivňují řadu fyziologických a psychologických funkcí (Mayer, 2011). Tato komunikační síť umožňuje integraci funkce střev s regulací emocionálních a kognitivních procesů a je zásadní pro udržení celkového zdraví a pohody.

Jednou z klíčových součástí gut-brain axis je *nervus vagus* (bloudivý nerv), který spojuje mozkový kmen s trávicím systémem. *Nervus vagus* má důležitou funkci v přenosu informací mezi střevem a mozkiem. Podílí se na regulaci různých trávicích funkcí, jako je motilita žaludku, sekrece trávicích enzymů a uvolňování hormonů, které řídí chuť k jídlu a metabolismus (Rokyta, 2015). Bonas, Bazin a Pellisier (2018) ve své studii ukázali, že aktivace bloudivého nervu může mít také vliv na náladu a úzkosti, což naznačuje možnost regulace emočních procesů. Kromě bloudivého nervu se na ose střevo-mozek podílejí i další signální dráhy, včetně uvolňování různých neurotransmiterů a hormonů, jako je dopamin, kortizol či serotonin. Tyto molekuly se podílejí na řadě fyziologických procesů, včetně trávení, metabolismu a imunitních funkcí, stejně jako na nálady, úzkosti a stresové reakce. Dysregulace těchto drah je spojena s řadou gastrointestinálních a neurologických poruch, jako je syndrom dráždivého tračníku (IBS), zánětlivé onemocnění střev (IBD) a deprese (Mayer, 2011).

Výzkum Cryana a O'Mahonyho (2011) na gut-brain axis také zdůraznil důležitou roli střevní mikroflóry při regulaci této komunikační sítě. Mezi hlavní funkce střevní mikroflóry patří i ovlivňování různých aspektů mozkových funkcí a chování. Změny ve složení a rozmanitosti mikrobioty mohou vést k narušení gut-brain axis a přispět i k rozvoji psychických poruch, dokonce i poruchy autistického spektra (Cryan, O'Mahony, 2011; Foster, Rinaman a Cryan, 2017). Celkově je osa střevo-mozek komplexní a dynamická komunikační síť. Pokroky v poznávání této osy vedou k vývoji nových terapeutických strategií pro řadu gastrointestinálních a neurologických poruch. Patří mezi ně například užívání probiotik, prebiotik, dietní a životní styly, fekální mikrobiomová transplantace a další mikrobiální terapie, které mohou pomoci podpořit zdravou střevní mikroflóru (Cryan a O'Mahony, 2011; Mayer, 2011; Foster, Rinaman a Cryan, 2017).

7 Dysbióza střevního mikrobiomu a její důsledky

Dysbióza je charakterizována jako narušení rovnováhy či nepříznivá změna složení mikroorganismů v zažívacím traktu, která může být způsobena různými vnějšími i vnitřními faktory. Kromě antibiotik může dysbiózu způsobit například změna stravování, užívání léků, expozice toxickým látkám nebo infekce patogenními mikroorganismy, které způsobují zánět. Pokles počtu komenzálních bakterií vede k růstu oportunně nebo obligátně patogenních bakterií. V důsledku dysbiózy dochází k narušení bariéry a zvýšené propustnosti střev, což se projevuje akutními gastrointestinálními potížemi (průjmy). Pokud je nerovnováha dlouhodobá či trvalá, může vést v průběhu věku jedince k rozvoji imunitně zprostředkovaných onemocnění (Cheng a kol., 2020).

Změny v rámci střevní mikrobioty během života mohou zvyšovat riziko vzniku alergií, zánětlivých a autoimunitních onemocnění. Jak již bylo zmíněno, změny ve skladbě mikroflóry mají větší dopad v nízkém, nebo naopak vysokém věku. V důsledku toho může být podání antibiotik nově narozenému dítěti po rizikovém porodu spojováno s rozvojem některých imunitních onemocnění, včetně Crohnovy choroby, syndromu dráždivého tračníku (IBD – irritational bowel disease), nekrotizující enterokolitidy, astmatu a obezity (Sommer a kol., 2017). Antibiotická léčba novorozenců může mít za následek snížení celkové diverzity střevní mikrobioty, konkrétně prospěšných rodů *Bifidobacterium* a *Lactobacillus* a zvýšení množství bakterií z čeledi *Enterobacteriaceae* (Arrieta a kol., 2014).

Dysbióza je spojována s řadou zdravotních problémů, včetně metabolických poruch jako je obezita, diabetes 2. typu a kardiovaskulární onemocnění (Cani a kol., 2008; Wang a kol., 2011). Také může přispívat k rozvoji zánětlivého onemocnění střev a dalších autoimunitních poruch (Fukuda a kol., 2011). Bývá zmiňována i ve spojitosti s úzkostmi, depresemi a dalšími duševními onemocněními, což může být způsobeno vlivem střevní mikrobioty na mozkové funkce a chování prostřednictvím gut-brain axis (Foster a McVey Neufeld, 2013; Galland, 2014).

8 Fekální mikrobiomová transplantace

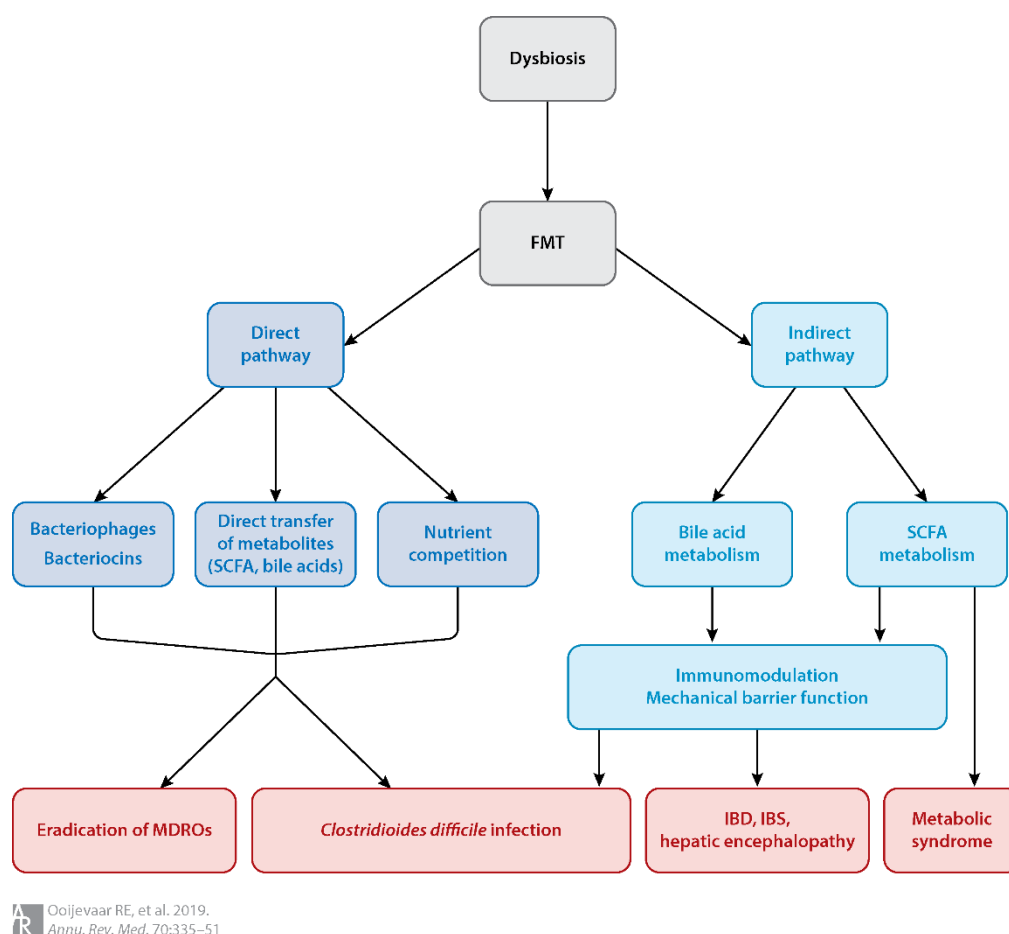
Metoda FMT (fekální mikrobiomová transplantace) manipuluje s intestinálním mikrobiomem člověka a stále více se v posledních letech využívá, zejména pak u pacientů s kolitidou způsobenou bakterií *Clostridium difficile*. Polák (2016) ve své studii poukazuje na důležitost faktu, že *Clostridium difficile* může přirozeně existovat jako součást lidské střevní mikrobioty. Doposud nebylo zjištěno, jaký má tato bakterie význam pro funkce intestinálního mikrobiomu za normálních okolností. *Clostridium difficile* projevuje svůj patogenní potenciál pouze v případě vážné nerovnováhy mikrobioty. To může být postupný proces, kde léčba širokospektrálními antibiotiky představuje poslední krok.

8.1 Historie FMT

V poslední době se střevní mikrobiom a jeho vztah ke zdraví člověka stal středem zájmu v oblasti moderní medicíny. Historické prameny však naznačují, že již naši předkové využívali přenos stolice k léčbě různých onemocnění. Ve 4. století n. l. Číňané používali perorálně podávané lektvary s lidskou stolicí k léčbě těžkých průjmů a otrav. V 16. století čínský myslitel Li Shinzen připravoval a podával nemocným lidem s bolestmi břicha, zácpami či zvracením takzvanou žlutou polévku, preparát z lidské stolice a bylin (Gens, Elshaboury a Holt, 2013). V roce 1958 americký chirurg Ben Eiseman provedl průlomový krok využitím FMT, kdy podal stolici zdravého dárce formou klysmatu čtyřem pacientům trpícím kolitidou (Wang a kol., 2019). Podrobnější popis využití FMT při léčbě infekční kolitidy byl publikován Bowdenem v roce 1981. V roce 1989 pacient Bennet, který trpěl ulcerózní kolitidou, provedl na sobě samotném výměnu střevní mikroflóry s pozitivními klinickými výsledky, což znamenalo první použití FMT při neinfekčním onemocnění. Od té doby bylo publikováno mnoho studií a kazuistik popisujících úspěšnost léčby různých chorob pomocí FMT (Moutinho a kol., 2019).

8.2 Metoda FMT

Transplantace fekální mikrobioty může být využita i pro eradikaci multirezistentních bakteriálních kmenů (dále jen MDRO), které kolonizují tlusté střevo pacientů. Mechanismy léčby pomocí FMT jsou intenzivně studovány, stručný přehled popisuje obrázek č. 7.



Obrázek 7: Mechanismy působení léčby fekální transplantací stolice (Převzato z: Ooijevaar a kol., 2019)

Obrázek 7 schematicky reprezentuje mechanismy léčby při dysbióze intestinální mikroflóry, kterou je možné řešit fekální mikrobiomovou transplantací. Přímé mechanismy působení jsou nezávislé na hostiteli a zahrnují se mezi ně bakteriofágy, kompetice o živiny a přímý transfer metabolitů. Dalším mechanismem je účinek bakteriocinů, což jsou látky produkované bakteriemi (enzymy, peptidy) se selektivní antimikrobiální aktivitou. Nepřímé mechanismy zahrnují ovlivnění metabolismu žlučových kyselin a SCFA ve střevě. V klinických studiích se často používají fekální deriváty, které jsou pečlivě kontrolovanými a přesně definovanými přípravky vyrobenými z více dárců stolice. Tyto přípravky jsou upraveny pro snazší podání pacientům, delší skladování a nacházejí se na rozhraní mezi probiotiky a fekální bakterioterapií (Wilson, 2019; Stebel, Vojtilová a Husa, 2020).

Dle doporučení Evropské společnosti pro klinickou mikrobiologii a infekční nemoci (ESCMID) je FMT metodou léčby opakující se infekce *Clostridium difficile* (CDI) po předchozí léčbě antibiotiky (Debast a kol., 2014). Klíčovou fází v patogenezi CDI je období zvýšené zranitelnosti střeva po ukončení léčby kolitidy, které trvá přibližně 8 týdnů. Během této doby mohou přežívající klostridia začít opět produkovat toxiny a způsobovat relapsy nebo může dojít k novým infekcím z vnějšího prostředí (Yacyshyn, 2016).

FMT obnovuje střevní mikroflóru a chrání ji před rekurencí onemocnění. U pacientů s CDI je vysoké riziko recidivy, které se zvyšuje s každou další epizodou. Fyzické a psychické zdraví pacientů se zhoršuje, tím vznikají další infekce, které vyžadují antibiotickou léčbu, a tak se dysbióza stále prohlubuje. Účinnost FMT při prevenci recidivy CDI dosahuje až 90 % (Ooijevaar a kol., 2019).

Metoda FMT je stále doprovázena medicínskými, etickými a právními otázkami a není standardizována. V České republice byl doporučený postup pro léčbu CDI fekální mikrobiomovou transplantací publikován až v roce 2018 (Polívková a kol., 2018).

Existují různé faktory, které ovlivňují úspěšnost FMT, jako je výběr dárce, čerstvost nebo zamrazení stolice, rozsah vyšetření dárce a příprava pacienta. Byl vyznačen fakt lepší přijatelnosti procedury a určitého psychologického efektu z hlediska příbuzného dárce (nejčastěji dospělá vnučata pacientů). Je důležité, aby pacient i dárce byli důkladně poučeni o proceduře, přínosech a rizicích. Ideální dárce by měl být zcela zdravý, neměl by v posledních 3 měsících užívat antibiotika a neměl by mít žádné zažívací potíže. Dárce je předem testován a vyšetřován, aby se minimalizovalo riziko přenosu infekce na pacienta (Stebel, Vojtilová a Husa, 2020).

Lékaři využívají různé způsoby podání stolice, jako je nazoenterální sonda, enterosolventní kapsle nebo aplikace přes konečník. Výběr vždy závisí na individuálním hodnocení rizik pro pacienta. Před FMT je pacient standardně léčen antibiotiky 10 dní před zákrokem. Je doporučeno lačnění před podáním dávky a příprava střeva pomocí laxativ. Pokud je použita stolice příbuzného dárce, je obvykle aplikována čerstvá. Stolica se homogenizuje mixérem s fyziologickým roztokem a poté je přefiltrována přes několikvrstvou gázu. Stebel, Vojtilová a Husa (2020) zmiňují poměr stolice a nebakteriostatického

krystaloidního roztoku 1 : 2. Nejvýhodnější je podat čerstvou suspenzi do 6 hodin od defekace. Existuje také koncept „univerzálního dárce“, kdy se připravená a zamrazená stolice zdravého dárce skladuje až 6 měsíců. Použití zamrazené stolice je stejně účinné jako použití čerstvé. Existují instituce, které skladují kvalitní suspenze stolice od vyšetřených donorů a doručují je kamkoli. V Evropě je to například *The Netherlands Donor Feces Bank*, ve Spojených státech neziskový projekt *OpenBiome* (Ooijevaar a kol., 2019).

Je samozřejmé, že komplikace se vyskytují, ale FMT je obecně bezpečná metoda. Závažné nežádoucí účinky byly většinou spojeny se samotným procesem aplikace fekálního transplantátu (např. vdechnutí do plic při podání do horních částí trávicího traktu nebo protržení stěny střeva s infekcí břišní dutiny při podání rektální cestou). Mezi častější nezávažné komplikace lékaři řadí mírný diskomfort v břiše, nadýmání, plynatost, nevolnost, krátkodobý průjem či zácpu a mírné zvýšení teploty (Rao a Young, 2015).

Diskuse

Cílem této bakalářské práce bylo zpracovat literární rešerši a vytvořit ucelený přehled o současném stavu poznatků o střevním mikrobiomu člověka a analyzovat variabilitu mikrobiálního osídlení z hlediska adaptací na různé podmínky prostředí. Práce se zaměřila kromě samotného střevního mikrobiomu i na stručný popis ostatních mikrobiomů ovlivňující lidské tělo, dále na složení střevní mikrobioty, faktory jako jsou strava, životní styl, užívání léků, prostředí, ve kterém žijeme a další determinující faktory spojené s vlivem na mikrobiom. Také se zaměřila na stručný popis fekální mikrobiomové transplantace. Hlavním cílem této bakalářské práce bylo přispět čtenáři k hlubšímu pochopení komplexní interakce mezi lidským organismem a jeho mikrobiálními obyvateli v tlustém střevě.

Osobně si myslím, že obsáhnout celkovou problematiku střevního mikrobiomu je velmi složitá disciplína, avšak v mé práci za pomoci dostupné literatury základní informace zazněly. Je důležité, aby se lidé orientovali v tom, co jejich tělní mikrobiomy ovlivňuje. Jedním z nejzákladnějších aspektů je strava (Singh a kol., 2017). Pokud bychom se vrátili do minulosti, kdy lidé neměli každodenní přístup k červenému masu, nestravovali se smaženými a příliš tučnými pokrmy, z drtivé většiny netrpěli na civilizační choroby, jako je obezita či diabetes. Z nastřádaných poznatků v této bakalářské práci je patrné, že pro střevní mikrobiom je mnohem výhodnější vyvážená vegetariánská strava s plnohodnotnými makroživinami, mikronutrienty, vitamíny a minerály s občasným zařazením masa (David a kol., 2014). I přesto, že člověk je tvor všežravý, jeho střevním bakteriím nevyhovuje konzumovat pouze tepelně upravené pokrmy s minimem vitamínů ze zeleniny a ovoce, které jsou typické zejména pro západní stravu (Thorburn, Macia a Mackay, 2014). Je důležité dbát na pestrost. Konzumace vlákniny, fermentovaných potravin a různých druhů potravin bohatých na bioaktivní látky může podporovat diverzitu a bohatství střevního mikrobiomu (López-Martínez a kol., 2017).

Stimulace imunitního systému z hlediska střevní mikrobioty je zásadní v kontextu současného výzkumu imunitních mechanismů a vztahu mezi střevním mikrobiomem a lidským zdravím. Střevní mikrobiom a imunitní systém jsou vzájemně propojeny. Mikrobiom stimuluje vývoj imunitních buněk a produkci protilátek, zatímco imunitní

system udržuje mikrobiom v rovnováze a brání případné infekci. Také přispívá k udržování imunitní tolerance a potlačuje nadměrnou imunitní aktivitu (Haneishi a kol., 2023). To je důležité pro zabránění nadměrným imunitním reakcím, které mohou vést k autoimunitním onemocněním. Mikroorganismy ve střevním mikroflóře produkují metabolity, jako jsou řetězce mastných kyselin a bakteriální polysacharidy, které ovlivňují imunitní odpověď (Kim a kol., 2016). Tyto látky mohou buď stimulovat nebo inhibovat imunitní odpověď (Belkaid a Hand, 2014). Vědecké studie naznačují, že dysbioza střevního mikrobiomu může mít negativní dopad na imunitu člověka a přispívat k vývoji různých onemocnění, včetně střevních zánětů, alergií, obezity a autoimunitní choroby (Clemente a kol., 2012). Existuje několik způsobů, jak stimulovat imunitní systém prostřednictvím střevního mikrobiomu. Kromě stravy je důležité zmínit i probiotika a prebiotika. Podání specifických probiotických kmenů může posílit imunitní odpověď a ochranu před infekcemi. Konzumace prebiotik může podpořit růst prospěšných bakterií ve střevě a celkově posílit imunitní funkce (Gibson a Roberfroid, 1995; Sanders a kol., 2019).

Dalším známým fenoménem jsou antibiotika, léky používané k léčbě bakteriálních infekcí, které účinně likvidují patogenní bakterie. Avšak vedlejším účinkem antibiotik je narušení střevního mikrobiomu, protože tyto léky nejsou selektivní a nelikvidují pouze patogenní, ale i prospěšné bakterie. Tyto fakta byly zjištěny například i u šimpanzů. Tyto změny mohou mít negativní vliv na imunitní systém a zažívací procesy šimpanzů. Některé studie také naznačují, že antibiotika mohou oslabit schopnost šimpanzů odolávat infekcím a zvýšit riziko vzniku střevních onemocnění (Moeller a kol., 2016). Na druhou stranu existuje řada rostlin, které obsahují přírodní látky s antibiotickými účinky (Chuah a kol., 2014; Chakraborty a kol., 2018). Tyto látky jsou často přítomny v bylinách, kořenech a jiných částech rostlin a mohou mít potenciál bojovat proti patogenům. Studie zaměřující se na šimpanze ukazují, že tyto rostliny s antibiotickými vlastnostmi, které jsou u nich součástí přirozené stravy, mohou pomáhat udržovat symbiózu v jejich střevech (Yildirim a kol., 2010). Střevní mikrobiom šimpanzů jsem zmínila, neboť je velmi podobný mikrobiomu člověka (Moeller a kol., 2012), což nám umožňuje extrapolovat zjištění z výzkumů na lidský kontext. Avšak je nutno poznamenat, že výzkum na tomto poli je stále ve svém začátku a vyžaduje další studie a experimenty. Je nezbytné porozumět

specifickým mechanismům, kterými antibiotika i rostlinné látky ovlivňují střevní mikrobiom a jaké jsou dlouhodobé důsledky těchto interakcí.

Gut-brain axis (osa střevo mozek) z hlediska střevního mikrobiomu je klíčová v oblasti výzkumu interakcí mezi střevním mikrobiomem a funkcí mozku. Je to komplexní komunikační systém mezi střevem a mozkiem, který zahrnuje neuronální, imunitní a endokrinní signály. Mikrobiom střev zastává důležitou roli v této ose, protože je schopen ovlivňovat mozkovou funkci a behaviorální aspekty (Mayer a kol., 2015). S mozkiem komunikuje prostřednictvím několika mechanismů. Mikroorganismy ve střevním mikrobiomu jsou schopny produkovat a uvolňovat neurotransmitery, jako je serotonin, dopamin a GABA (Pokusaeva a kol., 2017). Tyto látky mají vliv na náladu, emoční stabilitu a kognitivní funkce. Jak již bylo zmíněno, střevní mikrobiom ovlivňuje i imunitní systém, který může produkovat zánětlivé mediátory, které mají vliv na mozkovou funkci a mohou přispívat k rozvoji neurologických onemocnění, jako je například Alzheimerova nebo Parkinsonova choroba. Dysbioza střevního mikrobiální osídlení byla spojena s výskytem úzkosti a depresi u lidí (Foster a Neufeld, 2013). Některé studie také naznačují, že změny ve střevním mikrobiomu mohou ovlivňovat proces učení a paměti (Cryan a kol., 2019).

Je neskutečné, kolik fyziologických procesů, myšlenkových pochodů a životních událostí ovlivňují mikroorganismy v našich střevech. Z mého pohledu bych doporučila každému, koho alespoň trochu zajímá nejen fyzické, ale i psychické zdraví, studovat o střevním mikrobiomu a sledovat nejnovější trendy z oblasti medicíny a vědy.

Závěr

Tato bakalářská práce si kladla za cíl zaměřit se na komplexní problematiku střevního mikrobiomu člověka a jeho význam pro lidské zdraví. Na základě analýzy dostupných studií a literatury byly zkoumány různé aspekty střevního mikrobiomu a jeho vztahy s tlustým střevem, enterotypy, vývojem, funkcemi a faktory ovlivňující mikrobiální osídlení, gut-brain axis, dysbiózou a fekální mikrobiomovou transplantací. Tato práce ukázala, že tlusté střevo poskytuje vhodné podmínky pro osídlení a růst mikroorganismů díky svému anaerobnímu prostředí a dostupnosti živin. Rovněž bylo zjištěno, že střevní mikrobiom se může rozdělit do specifických skupin nazývaných enterotypy, které vykazují podobné složení mikroorganismů. Tyto enterotypy mohou být ovlivněny faktory, jako je strava, genetika či například geografická lokalita.

Vývoj střevního mikrobiomu, zejména v raném dětství, se ukázal jako klíčový proces pro formování stabilní a diverzifikované mikrobiální komunity. Studie naznačovaly, že porodní proces, kojení či strava mohou ovlivňovat vývoj mikrobiomu a mít dlouhodobé důsledky na zdraví jedince. Střevní mikrobiom plní řadu důležitých funkcí v těle, včetně metabolismu, imunitní odpovědi, vstřebávání živin a ochrany před patogenními organismy. Interakce mezi mikrobiomem a mozkiem prostřednictvím gut-brain axis otevírá nové perspektivy v oblasti neurologie a psychiatrie.

Dysbióza střevního mikrobiomu, tj. nerovnováha v mikrobiálním složení, může být spojena s různými problémy, jako jsou zánětlivá onemocnění střev, obezita, metabolický syndrom a autoimunitní onemocnění. Jedním z přístupů k léčbě dysbiózy je fekální mikrobiomová transplantace, která vyžaduje další výzkum a regulaci.

Přínosem předložené bakalářské práce je především to, že střevní mikrobiom člověka je fascinujícím a rozsáhlým tématem se širokým spektrem vlivů na lidské zdraví. Pro další vývoj diagnostických a terapeutických strategií je důležité porozumění těmto aspektům. Bylo by jistě dobré se v dalších výzkumech zaměřit na pochopení interakcí mezi mikrobiomem a hostitelským organismem a na aplikaci těchto poznatků v klinické praxi. Pouze tak je možno dosáhnout pokroku v prevenci a léčbě různých zdravotních stavů spojených se střevním mikrobiomem člověka.

Seznam použitých zkratk

AMP – antimikrobiální peptidy

IMC – infekce močových cest

C – cytosin

G – guanin

IBS – z angl. Irritable bowel syndrome – syndrom dráždivého tračníku

IBD – z angl. Inflammatory bowel disease – zánětlivé onemocnění střev

CRC – z angl. Colorectal carcinoma – kolorektální karcinom

rRNA – ribosomální RNA

HMO – z angl. Human milk oligosaccharides – oligosacharidy mateřského mléka

GALT – z angl. Gut associated lymphoid tissue – střevní lymfatická tkáň

SCFA – z angl. Short chain fatty acids – mastné kyseliny s krátkým řetězcem

MAC – z angl. Microbiota accesible carbohydrates – sacharidy dostupné pro mikrobiotu

ATB – antibiotika

MRSA – z angl. Methicillin-resistant staphylococcus – methicilin-rezistentní zlatý stafylokok

MDRO – z angl. Multidrug-resistant organism – multirezistentní bakterie

GABA – Kyselina γ -aminomáselná

GIT – gastrointestinální trakt

CNS – centrální nervová soustava

FMT – fekální mikrobiomová transplantace

CDI – *Clostridium difficile*

ESMID – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Seznam použitých informačních zdrojů

ALLEN, J. M., et al. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med Sci Sports Exerc*, 2018, 50.4: 747-57.

ALTMÄE, Signe; FRANASIAK, Jason M.; MÄNDAR, Reet. The seminal microbiome in health and disease. *Nature Reviews Urology*, 2019, 16.12: 703-721.

RAO, K., YOUNG, V. B. Fecal microbiota transplantation for the management of *Clostridium difficile* infection. *Infectious Disease Clinics*, 2015, 29.1: 109-122.

ARRIETA, M.C., et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in immunology*, 2014, 5: 427.

BÄCKHED, F., et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell host & microbe*, 2015, 17.5: 690-703.

BEDNÁŘ, M., V FRAŇKOVÁ, V., SCHINDLER, J., et al. *Lékařská mikrobiologie – bakteriologie, virologie, parazitologie*. 1. vydání. Praha: Marvil, 1996. 558 s. ISBN 80-238-0297-6.

BELIZÁRIO, J. E., NAPOLITANO, M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Frontiers in microbiology*, 2015, 6: 1050.

BELKAID, Y., HAND, T. W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 2014, 157.1: 121-141.

BENNETT, K. W., ELEY, A. Fusobacteria: new taxonomy and related diseases. *Journal of medical microbiology*, 1993, 39.4: 246-254.

BERGLUND, B. Sensory Effects for Indoor Air Quality Control. In: *Chemical, Microbiological, Health and Comfort Aspects of Indoor Air Quality—State of the Art in SBS*. Dordrecht: Springer Netherlands, 1992. p. 141-154.

BERNALIER, A., DORE, J., DURAND, M. Biochemistry of fermentation. *Colonic microbiota, nutrition and health*, 1999, 37-53.

BIAGI, E, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PloS one*, 2010, 5.5: e10667.

- BINDA, C., et al. Actinobacteria: a relevant minority for the maintenance of gut homeostasis. *Digestive and Liver Disease*, 2018, 50.5: 421-428.
- BOEHM, G., et al. Prebiotics in infant formulas. *Journal of clinical gastroenterology*, 2004, 38: S76-S79.
- BOIX-AMORÓS, A., et al. Reviewing the evidence on breast milk composition and immunological outcomes. *Nutrition reviews*, 2019, 77.8: 541-556.
- BOKULICH, N. A., et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Science translational medicine*, 2016, 8.343: 343ra82-343ra82.
- BONAZ, B., BAZIN, T., PELLISSIER, S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in neuroscience*, 2018, 49.
- BYRD, A. L., BELKAID, Y., SEGRE, J. A. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 2018, 16.3: 143-155.
- CANANI, R. B., et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2011, 17.12: 1519.
- CANI, P. D., et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 2008, 57.6: 1470-1481.
- CAUGANT, D. A., LEVIN, B. R., SELANDER, R. K. Distribution of multilocus genotypes of *Escherichia coli* within and between host families. *Epidemiology & Infection*, 1984, 92.3: 377-384.
- CLARKE, S. F., et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 2014, 63.12: 1913-1920.
- CLEMENTE, J. C., et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 2012, 148.6: 1258-1270.
- COKER, O. O., et al. Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer. *Gut*, 2019, 68.4: 654-662.
- COLLADO, M. C., et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific reports*, 2016, 6.1: 1-13.

- CONG, X., et al. Gut microbiome developmental patterns in early life of preterm infants: impacts of feeding and gender. *PloS one*, 2016, 11.4: e0152751.
- CONSORTIUM, Human Microbiome Project. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012, 486.7402: 207-214.
- CORFIELD, A. P., et al. Mucins and mucosal protection in the gastrointestinal tract: new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease. *Gut*, 2000, 47.4: 589-594.
- CREMERS, Amelieke JH, et al. The adult nasopharyngeal microbiome as a determinant of pneumococcal acquisition. *Microbiome*, 2014, 2: 1-10.
- CRYAN, J. F., O'MAHONY, S. M. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology & Motility*, 2011, 23.3: 187-192.
- CRYAN, J. F., et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiological reviews*, 2019.
- CYPHER, R L. Cesarean birth: a journey in historical trends. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, 2016, 30.3: 259-264.
- ČECH, E. *Porodnictví. 2.,* přepřac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-1313-9.
- ČIHÁK, R. *Anatomie. Třetí, upravené a doplněné vydání.* Ilustroval Ivan HELEKAL, ilustroval Jan KACVINSKÝ, ilustroval Stanislav MACHÁČEK. Praha: Grada, 2016. ISBN 978-80-247-3817-8.
- DAVID, L. A., et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 2014, 505.7484: 559-563.
- DE FILIPPIS, F., et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, 2016, 65.11: 1812-1821.
- DEBAST, S. B., et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical microbiology and infection*, 2014, 20: 1-26.
- DEN BESTEN, G., et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of lipid research*, 2013, 54.9: 2325-2340.
- DEO, P. N., DESHMUKH, R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, 2019, 23.1: 122.

DETHLEFSEN, L., RELMAN, D. A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108.supplement_1: 4554-4561.

DEWHIRST, F. E., et al. The human oral microbiome. *Journal of bacteriology*, 2010, 192.19: 5002-5017.

DOMINGUEZ-BELLO, M. G., et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107.26: 11971-11975.

DOMINGUEZ-BELLO, M. G., et al. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology*, 2011, 140.6: 1713-1719.

DONALDSON, G. P., LEE, S. M., MAZMANIAN, S. K. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, 2016, 14.1: 20-32.

DRAGO, L., et al. What pediatricians should know before studying gut microbiota. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8.8: 1206.

DYLEVSKÝ, I. *Funkční anatomie*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-3240-4.

ENDERSOVA, G. *Střevo není tabu*. Praha: Ikar, 2014. ISBN 978-80-249-2788-6.

FOSTER, J. A., NEUFELD, K. McVey. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in neurosciences*, 2013, 36.5: 305-312.

FINLAY, B. B., FINLAY J. M. Mikrobiom lidského těla: jak spolupracovat s mikroby v těle a prostředí a žít déle a zdravěji. Přeložil Václav PETR. Praha: Stanislav Juhaňák-Triton, 2020.

FOSTER, J. A., NEUFELD, K. M. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in neurosciences*, 2013, 36.5: 305-312.

FOSTER, A., RINAMAN, L., CRYAN, J. F. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of stress*, 2017, 7: 124-136.

FRANSEN, F., et al. The impact of gut microbiota on gender-specific differences in immunity. *Frontiers in immunology*, 2017, 8: 754.

FRANCINO, M. P. Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances. *Frontiers in microbiology*, 2016, 6: 1543.

- FRESE, S. A., MILLS, D. A. Birth of the infant gut microbiome: moms deliver twice!. *Cell host & microbe*, 2015, 17.5: 543-544.
- FRÜHAUF, P., et al. Střevní mikrobiota a možnosti ovlivnění. *Pediatric pro praxi*, 2017, 18.4: 239-242.
- FUKUDA, S., et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*, 2011, 469.7331: 543-547.
- FUNKHOUSER, L. J., BORDENSTEIN, S. R. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS biology*, 2013, 11.8: e1001631.
- GALLAND, L. The gut microbiome and the brain. *Journal of medicinal food*, 2014, 17.12: 1261-1272.
- GAYLARDE, C., RIBAS SILVA, M., WARSCHEID, T. Microbial impact on building materials: an overview. *Materials and structures*, 2003, 36: 342-352.
- GENS, K. D., ELSHABOURY, R. H., HOLT, J. S. Fecal microbiota transplantation and emerging treatments for *Clostridium difficile* infection. *Journal of pharmacy practice*, 2013, 26.5: 498-505.
- GHANNOUM, M. A., et al. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS pathogens*, 2010, 6.1: e1000713.
- GIBIINO, G., et al. Exploring Bacteroidetes: Metabolic key points and immunological tricks of our gut commensals. *Digestive and Liver Disease*, 2018, 50.7: 635-639.
- GIBSON, G. R., ROBERFROID, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of nutrition*, 1995, 125.6: 1401-1412.
- GIBSON, G. R., et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci. Technol. Bull. Funct. Foods*, 2010, 7.1: 1-19.
- GILL, S. R., et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *science*, 2006, 312.5778: 1355-1359.
- GOLDBERG, E., et al. The correlation between *Clostridium-difficile* infection and human gut concentrations of Bacteroidetes phylum and clostridial species. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 2014, 33: 377-383.
- GOODRICH, J. K., et al. Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins. *Cell host & microbe*, 2016, 19.5: 731-743.
- GUARNER, F., MALAGELADA, J. R. Gut flora in health and disease. *The lancet*, 2003, 361.9356: 512-519.
- GRAY, L. EK., et al. The maternal diet, gut bacteria, and bacterial metabolites during pregnancy influence offspring asthma. *Frontiers in immunology*, 2017, 8: 365.

- GRICE, E. A., et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *science*, 2009, 324.5931: 1190-1192.
- GRICE, E. A., SEGRE, J. A. The skin microbiome. *Nature reviews microbiology*, 2011, 9.4: 244-253.
- GREER, F. R. Origins of the human milk microbiome: a complex issue. *The Journal of Nutrition*, 2019, 149.6: 887-889.
- HANEISHI, Y., et al. Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24.4: 3817.
- HANNIGAN, G. D., et al. The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *MBio*, 2015, 6.5: e01578-15.
- HARO, C., et al. Intestinal microbiota is influenced by gender and body mass index. *PloS one*, 2016, 11.5: e0154090.
- HEIJTZ, R. D., et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108.7: 3047-3052.
- HILL, M. J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *European Journal of Cancer Prevention*, 1997, 6.2: S43-S45.
- HILL, C., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2014.
- HODGSON, M. Indoor environmental exposures and symptoms. *Environmental health perspectives*, 2002, 110.suppl 4: 663-667.
- HOLSCHER, H. D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut microbes*, 2017, 8.2: 172-184.
- HONDA, K., LITTMAN, D. R. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annual review of immunology*, 2012, 30: 759-795.
- HORNEF, M. W., FULDE, M. Ontogeny of intestinal epithelial innate immune responses. *Frontiers in Immunology*, 2014, 5: 474.
- CHAKRABORTY, S., et al. Antimicrobial activity of Cannabis sativa, Thuja orientalis and Psidium guajava leaf extracts against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Journal of integrative medicine*, 2018, 16.5: 350-357.
- CHAMBERS, E. S., et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*, 2015, 64.11: 1744-1754

- CHARLET, R., et al. Bacteroides thetaiotaomicron and Lactobacillus johnsonii modulate intestinal inflammation and eliminate fungi via enzymatic hydrolysis of the fungal cell wall. *Scientific Reports*, 2020, 10.1: 11510.
- CHENG, L., et al. GutMDisorder: a comprehensive database for dysbiosis of the gut microbiota in disorders and interventions. *Nucleic Acids Research*, 2020, 48.D1: D554-D560.
- CHO, I. BLASER, M. J. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 2012, 13.4: 260-270.
- CHUAH, E. L., et al. Antimicrobial activities of plant extracts against methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Journal of Microbiology Research*, 2014, 4.1: 6-13.
- JACOBI, C. A., MALFERTHEINER, P. Escherichia coli Nissle 1917 (Mutaflor): new insights into an old probiotic bacterium. *Digestive diseases*, 2011, 29.6: 600-607.
- JAKOBSSON, H. E., et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*, 2014, 63.4: 559-566.
- JANDHYALA, S. M., et al. Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2015, 21.29: 8787.
- JIMÉNEZ, Esther, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile?. *Research in microbiology*, 2008, 159.3: 187-193.
- JUNG, J. Y., LEE, S. H., JEON, C. O. Kimchi microflora: history, current status, and perspectives for industrial kimchi production. *Applied microbiology and biotechnology*, 2014, 98: 2385-2393.
- KAGEYAMA, A., BENNO, Y., NAKASE, T. Phylogenetic evidence for the transfer of Eubacterium lentum to the genus Eggerthella as Eggerthella lenta gen. nov., comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 1999, 49.4: 1725-1732.
- KAILASAPATHY, K., CHIN, J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium spp. *Immunology and cell biology*, 2000, 78.1: 80-88.
- KATES, A.E., et al. Household pet ownership and the microbial diversity of the human gut microbiota. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2020, 10, p.73.
- KENNEDY, E. A., et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 139.1: 166-172.

- KIM, M., BAE, J., LEE, J. The diversity and adaptation of Firmicutes in the human gut. *Current opinion in microbiology*, 2012, 15(3), 246-254.
- KIM, M., et al. Gut microbial metabolites fuel host antibody responses. *Cell host & microbe*, 2016, 20.2: 202-214.
- KITTNAR, O. *Lékařská fyziologie. 2., přepracované a doplněné vydání*. Praha: Grada Publishing, 2020. ISBN 978-80-247-1963-4.
- KORPELA, K., et al. Selective maternal seeding and environment shape the human gut microbiome. *Genome research*, 2018, 28.4: 561-568.
- LA FATA, G., WEBER, P., MOHAJERI, M. H. Probiotics and the gut immune system: indirect regulation. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 2018, 10: 11-21.
- LA ROSA, P. S., et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111.34: 12522-12527.
- LI, J., et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*, 2017, 5: 1-19.
- LATA, J., et al. Střevní mikroflóra, slizniční bariéra a probiotika u některých interních chorob. *Interní Med*, 2011, 13.2: 63-69.
- LAU, SK., et al. Eggerthella hongkongensis sp. nov. and Eggerthella sinensis sp. nov., two novel Eggerthella species, account for half of the cases of Eggerthella bacteremia. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 2004, 49.4: 255-263.
- LEBLANC, J. G., et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Current opinion in biotechnology*, 2013, 24.2: 160-168.
- LI, J., et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature biotechnology*, 2014, 32.8: 834-841.
- LIN, L., ZHANG, J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC immunology*, 2017, 18.1: 2.
- LINC, R., DOUBKOVÁ, A. *Anatomie hybnosti II: splachnologia. 2. vyd.* Praha: Karolinum, 2001, Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 80-246-0363-2.
- LINCOVÁ, D., FARGHALI, H. *Základní a aplikovaná farmakologie. 2., dopl. a přeprac. vyd.* Praha: Galén, 2007, ISBN 978-80-7262-373-0.
- LÓPEZ-MARTÍNEZ, L. X., et al. Effect of cooking and germination on bioactive compounds in pulses and their health benefits. *Journal of functional foods*, 2017, 38: 624-634.
- LUKÁŠ, K., HOCH, J. *Nemoci střev*. Praha: Grada Publishing, 2018, ISBN 978-80-271-0353-9.

- MACFARLANE, S., MACFARLANE, G. T. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2003, 62.1: 67-72.
- MARESZ, K. Proper calcium use: vitamin K2 as a promoter of bone and cardiovascular health. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 2015, 14.1: 34.
- MARKLE, J. GM., et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science*, 2013, 339.6123: 1084-1088.
- MARTENS, J. H., et al. Microbial production of vitamin B12. *Applied microbiology and biotechnology*, 2002, 58.3: 275-285.
- MARTINEZ-GURYN, K., et al. Small intestine microbiota regulate host digestive and absorptive adaptive responses to dietary lipids. *Cell host & microbe*, 2018, 23.4: 458-469. e5.
- MARTÍN, R., et al. Functional characterization of novel *Faecalibacterium prausnitzii* strains isolated from healthy volunteers: a step forward in the use of *F. prausnitzii* as a next-generation probiotic. *Frontiers in microbiology*, 2017, 8: 1226.
- MAYER, E. A. Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*, 2011, 12.8: 453-466.
- MAYER, E. A., et al. Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of clinical investigation*, 2015, 125.3: 926-938.
- MÉNARD, S., et al. Developmental switch of intestinal antimicrobial peptide expression. *The Journal of experimental medicine*, 2008, 205.1: 183-193.
- MICAH, H., et al. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature*, 2007, 449.7164: 804-810.
- MITCHELL, C. M., et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2015, 212.5: 611. e1-611. e9.
- MODI, S. R., et al. Antibiotics and the gut microbiota. *The Journal of clinical investigation*, 2014, 124.10: 4212-4218.
- MOELLER, A. H., et al. Chimpanzees and humans harbour compositionally similar gut enterotypes. *Nature communications*, 2012, 3.1: 1179.
- MOELLER, A. H., et al. Social behavior shapes the chimpanzee pan-microbiome. *Science advances*, 2016, 2.1: e1500997.
- MONDA, V., et al. Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 2017.
- MORENO, I., et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2016, 215.6: 684-703.

- MORENO, I., SIMON, C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reproductive medicine and biology*, 2019, 18.1: 40-50.
- MOUREK, J. *Fyziologie: učebnice pro studenty zdravotnických oborů. 2., dopl. vyd.* Praha: Grada, 2012, Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-3918-2.
- MOUTINHO, B. D., et al. Fecal microbiota transplantation in refractory ulcerative colitis—a case report. *Journal of International Medical Research*, 2019, 47.2: 1072-1079.
- MUELLER, N. T., et al. The infant microbiome development: mom matters. *Trends in molecular medicine*, 2015, 21.2: 109-117.
- MUNTAU, A. *Pediatric. 2. české vyd.* Praha: Grada, 2014, ISBN 978-80-247-4588-6.
- NAZZARO, F., et al. Polyphenols, the new frontiers of prebiotics. In: *Advances in food and nutrition research*. Academic Press, 2020. p. 35-89.
- NDONGO, S., et al. From anaerobes to aerointolerant prokaryotes. *Human Microbiome Journal*, 2020, 15: 100068.
- NORD, C. E., KAGER, L. The normal flora of the gastrointestinal tract. *The Netherlands journal of medicine*, 1984, 27.7: 249-252.
- OOIJEVAAR, R. E., et al. Clinical application and potential of fecal microbiota transplantation. *Annual review of medicine*, 2019, 70: 335-351.
- O'SULLIVAN, O., et al. Exercise and the microbiota. *Gut microbes*, 2015, 6.2: 131-136.
- O'TOOLE, P. W., JEFFERY, I. B. Gut microbiota and aging. *Science*, 2015, 350.6265: 1214-1215.
- OWNBY, D. R., JOHNSON, C. C., PETERSON, E. L. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *Jama*, 2002, 288.8: 963-972.
- PANNARAJ, P. S., et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA pediatrics*, 2017, 171.7: 647-654.
- PEREZ, P. F., et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*, 2007, 119.3: e724-e732.
- PETŘEK, J. *Základy fyziologie člověka pro nelékařské zdravotnické obory*. Praha: Grada Publishing, 2019. ISBN 978-80-271-2208-0
- POKUSAEVA, K., et al. GABA-producing *Bifidobacterium dentium* modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterology & Motility*, 2017, 29.1: e12904.
- POLÁK, P., et al. Fekální transplantace střevní mikroflóry. *Vnitřní lékařství*, 2016, 62.2: 92-94.

- POLÍVKOVÁ, S., et al. Doporučený postup fekální bakterioterapie pro léčbu rekurentní klostridiové kolitidy. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*, 2018, 24.2: 57-64.
- POMPEI, A., et al. Folate production by bifidobacteria as a potential probiotic property. *Applied and environmental microbiology*, 2007, 73.1: 179-185.
- PRESCOTT, S. L. History of medicine: Origin of the term microbiome and why it matters. *Human Microbiome Journal*, 2017, 4: 24-25.
- QIN, J., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *nature*, 2010, 464.7285: 59-65.
- QUIN, C., et al. Influence of sulfonated and diet-derived human milk oligosaccharides on the infant microbiome and immune markers. *Journal of Biological Chemistry*, 2020, 295.12: 4035-4048
- RAO, K., YOUNG, V. B. Fecal microbiota transplantation for the management of *Clostridium difficile* infection. *Infectious Disease Clinics*, 2015, 29.1: 109-122.
- RASKOV, H., et al. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut microbes*, 2016, 7.5: 365-383.
- RAVEL, J., et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108.supplement_1: 4680-4687.
- REQUENA, T., VELASCO, M. The human microbiome in sickness and in health. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 2021, 221.4: 233-240.
- RIZZATTI, G., et al. Proteobacteria: a common factor in human diseases. *BioMed research international*, 2017, 2017.
- ROKYTA, R. *Fyziologie a patologická fyziologie: pro klinickou praxi*. Praha: Grada Publishing, 2015, ISBN 978-80-247-4867-2.
- ROOKS, M. G., GARRETT, W. S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature reviews immunology*, 2016, 16.6: 341-352.
- ROSSEN, N. G., et al. Low prevalence of *Blastocystis* sp. in active ulcerative colitis patients. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 2015, 34: 1039-1044.
- ROUND, J. L., MAZMANIAN, S. K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature reviews immunology*, 2009, 9.5: 313-323.
- SALAZAR, N., et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Frontiers in genetics*, 2014, 5: 406.
- SANDERS, M. E., et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2019, 16.10: 605-616.

- SANDOVAL-MOTTA, S., ALDANA, M. Adaptive resistance to antibiotics in bacteria: a systems biology perspective. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 2016, 8.3: 253-267.
- SANTEE, Clark A., et al. Nasopharyngeal microbiota composition of children is related to the frequency of upper respiratory infection and acute sinusitis. *Microbiome*, 2016, 4.1: 1-9.
- SHAHAR, R. T., et al. Attributes of physical activity and gut microbiome in adults: a systematic review. *International Journal of Sports Medicine*, 2020, 41.12: 801-814.
- SHIN, N. R., WHON, T. W., BAE, J. W. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends in biotechnology*, 2015, 33.9: 496-503.
- SCHINDLER, J. *Mikrobiologie: pro studenty zdravotnických oborů*. Praha: Grada, 2010. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-3170-4.
- SCHURGERS, L. J., et al. Role of vitamin K and vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. *Zeitschrift für Kardiologie*, 2001, 90: 57-63.
- SIMOES, Catarina D., et al. Habitual dietary intake is associated with stool microbiota composition in monozygotic twins. *The Journal of nutrition*, 2013, 143.4: 417-423.
- SIMON-SORO, A., et al. Microbial geography of the oral cavity. *Journal of dental research*, 2013, 92.7: 616-621.
- SINGH, R. K., et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of translational medicine*, 2017, 15.1: 1-17.
- SIROTA, I., ZAREK, S. M., SEGARS, J. H. Potential influence of the microbiome on infertility and assisted reproductive technology. In: *Seminars in reproductive medicine*. Thieme Medical Publishers, 2014. p. 035-042.
- SISK-HACKWORTH, L., KELLEY, S. T., THACKRAY, V. G. Sex, puberty, and the gut microbiome. *Reproduction*, 2023, 165.2: R61-R74.
- SLAVIN, J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*, 2013, 5.4: 1417-1435.
- SOMMER, F., et al. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 2017, 15.10: 630-638.
- SONNENBURG, J. L., BÄCKHED, F. Diet–microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*, 2016, 535.7610: 56-64.
- SONNENBURG, E.D., SONNENBURG, J. L. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell metabolism*, 2014, 20.5: 779-786.

- STEBEL, R., VOJTILOVÁ, L., HUSA, P. Transplantace střevní mikrobioty: historie, současnost a budoucnost. *Gastroenterologie a hepatologie*, 2020, 74.1.
- STEWART, C. J., et al. Cesarean or vaginal birth does not impact the longitudinal development of the gut microbiome in a cohort of exclusively preterm infants. *Frontiers in microbiology*, 2017, 8: 1008.
- THORBURN, A. N., MACIA, L., MACKAY, C. R. Diet, metabolites, and “western-lifestyle” inflammatory diseases. *Immunity*, 2014, 40.6: 833-842.
- THURSBY, E., JUGE, N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 2017, 474.11: 1823-1836.
- TROJAN, S. *Lékařská fyziologie*. Vyd. 3., dopl. a rozš. Praha: Grada, 1999. ISBN
- TURNBAUGH, P. J., et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*, 2006, 444.7122: 1027-1031.
- UNGER, S. A., BOGAERT, D. The respiratory microbiome and respiratory infections. *Journal of Infection*, 2017, 74: S84-S88.
- URSELL, L. K., et al. Defining the human microbiome. *Nutrition reviews*, 2012, 70.suppl_1: S38-S44.
- VAN DER WAAIJ, D., BERGHUIS-DE VRIES, J. M., LEKKERKERK-VAN DER WEES, J. E. C. Colonization resistance of the digestive tract and the spread of bacteria to the lymphatic organs in mice. *Epidemiology & Infection*, 1972, 70.2: 335-342.
- VENTURA, M., et al. Genome-scale analyses of health-promoting bacteria: probiogenomics. *Nature Reviews Microbiology*, 2009, 7.1: 61-71.
- VOGT, S. L., FINLAY, B. B. Gut microbiota-mediated protection against diarrheal infections. *Journal of travel medicine*, 2017, 24.suppl_1: S39-S43.
- VOTAVA, M., et al. *Lékařská mikrobiologie speciální*. 1. vydání. Brno. Neptun, 2003. ISBN 80-902896-6-5
- WADE, William G. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacological research*, 2013, 69.1: 137-143.
- WANG, Z., et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 2011, 472.7341: 57-63.
- WANG, J., et al. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. *Nature genetics*, 2016, 48.11: 1396-1406.

- WANG, J. W., et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2019, 118: S23-S31.
- WANG, Y., et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 2016, 95.31.
- WENG, S. L., et al. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality. *PloS one*, 2014, 9.10: e110152.
- WEXLER, H. M. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clinical microbiology reviews*, 2007, 20.4: 593-621.
- WILSON, B. C., et al. The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2019, 9: 2.
- WOODMANSEY, E. J. Intestinal bacteria and ageing. *Journal of applied microbiology*, 2007, 102.5: 1178-1186.
- WOSTMANN, B. S. The germfree animal in nutritional studies. *Annual review of nutrition*, 1981, 1.1: 257-279.
- XIAO, H., et al. The Toll–interleukin-1 receptor member SIGIRR regulates colonic epithelial homeostasis, inflammation, and tumorigenesis. *Immunity*, 2007, 26.4: 461-475.
- YACYSHYN, B. Pathophysiology of Clostridium difficile–associated diarrhea. *Gastroenterology & hepatology*, 2016, 12.9: 558.
- YILDIRIM, S., et al. Characterization of the fecal microbiome from non-human wild primates reveals species specific microbial communities. *PloS one*, 2010, 5.11: e13963.
- YUN, Y., et al. Environmentally determined differences in the murine lung microbiota and their relation to alveolar architecture. *PloS one*, 2014, 9.12: e113466.
- YURKOVETSKIY, L., et al. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity*, 2013, 39.2: 400-412.
- ZHANG, S., CHEN, D. C. Facing a new challenge: the adverse effects of antibiotics on gut microbiota and host immunity. *Chinese medical journal*, 2019, 132.10: 1135-1138.

Seznam obrázků a tabulek

Obrázek 1: Složení mikroflóry lidského GIT (upraveno a převzato z: Nord & Kager, 1984)

Obrázek 2: Fyziologické a patologické propojení související s kmenem Bacteroidetes (převzato z: Gibiino, 2018)

Obrázek 3: Expanze proteobakterií ve střevní mikrobiotě za různých hostitelských podmínek (převzato z: Shin a kol., 2015)

Obrázek 4: Zjednodušený náčrt vývoje mikroflóry od kojence po stáří přes pokračující změny, modifikované stravou, genetikou a prostředím v průběhu života (upraveno a převzato z: Dominguez-Bello a kol. 2011)

Obrázek 5: Všeobecné schéma reprezentující typy buněk a mediátorů podílejících se na imunomodulaci ve střevě (převzato a upraveno z: Jandhyala a kol. 2015)

Obrázek 6: Působení antibiotik a jejich následky (převzato a upraveno z: Modi a kol., 2014)

Obrázek 7: Mechanismy působení léčby fekální transplantací stolice (Převzato z: Ooijsaar a kol., 2019)

Tabulka 1: Probiotické kmeny, které ovlivňují hlenovou vrstvu (upraveno a převzato z: La Fata a kol., 2018)