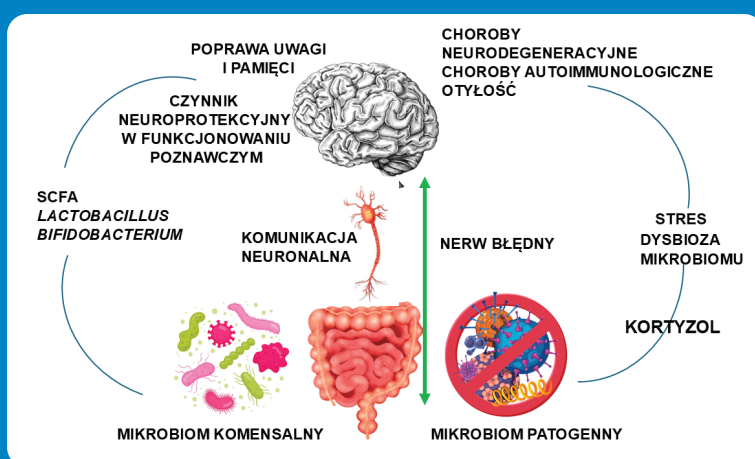


DARIUSZ GÓRKA, NATALIA BIAŁOŃ,
KRZYSZTOF SUSZYŃSKI, MIKOŁAJ GÓRKA,
MICHAŁ TRZĘSICKI, GRZEGORZ ONIK

MIKROBIOM CZŁOWIEKA I JEGO WPŁYW NA ZDROWIE I CHOROBE W KONTEKŚCIE OPIEKI POŁOŻNICZEJ I PIELEŃNIARSKIEJ



DARIUSZ GÓRKA² , NATALIA BIAŁOŃ^{1,2*} ,
KRZYSZTOF SUSZYŃSKI² , MIKOŁAJ GÓRKA^{3,4} ,
MICHAŁ TRZĘSICKI² , GRZEGORZ ONIK⁵ 

MIKROBIOM CZŁOWIEKA I JEGO WPŁYW NA ZDROWIE I CHOROBE W KONTEKŚCIE OPIEKI POŁOŻNICZEJ I PIEŁĘGNIARSKIEJ

THE HUMAN MICROBIOME AND ITS IMPACT
ON HEALTH AND DISEASE IN THE CONTEXT
OF OBSTETRIC AND NURSING CARE

¹ Szkoła Doktorska Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

² Zakład Medycyny Sportowej i Fizjologii Wysiłku Fizycznego,
Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³ Centrum Medycyny Doświadczalnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

⁴ Katedra Nauk Podstawowych, Zakład Biochemii i Genetyki Medycznej,
Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁵ Zakład Medycyny Fizykalnej Katedry Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

* natalia.bialon@sum.edu.pl, +48 535 116 081

Seria monografii naukowych dotyczących zagadnień z zakresu dyscyplin nauk farmaceutycznych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Wydawnictwo recenzowane i punktowane na zasadach zgodnych z Rozporządzeniem MNiSW z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ewaluacji jakości działalności naukowej (Dz.U. 2019 poz. 392 z późn. zm.; tekst jednolity: Dz.U. 2022 poz. 661).

RADA NAUKOWA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni – Redaktor naczelna
prof. dr hab. Monika Łukomska-Szymańska – Zastępca redaktor naczelnej
prof. dr hab. Iwona Cygankiewicz
dr hab. Małgorzata Pikala, prof. uczelni

REDAKTOR PROWADZĄCA

dr hab. Małgorzata Pikala, prof. uczelni

REDAKCJA JĘZYKOWA

Magdalena Kokosińska

KOREKTA

Magdalena Zagrobelna

OPRACOWANIE GRAFICZNE

Tomasz Przybył

MIKROBIOM CZŁOWIEKA I JEGO WPŁYW NA ZDROWIE I CHOROBE W KONTEKŚCIE OPIEKI POŁOŻNICZEJ I PIELĘGNIARSKIEJ

Łódź 2025

WYDAWNICTWO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

<http://wydawnictwo.umed.pl/>

e-mail: editorial@reports.umed.pl

Unikatowy identyfikator Wydawnictwa: 60000

(Komunikat Ministra Edukacji i Nauki z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe)

ISBN 978-83-67198-57-8

WYDANIE PIERWSZE



© 2025. Pewne prawa zastrzeżone na rzecz autorów. Opublikowane na licencji Creative Commons Uznanie Autorstwa (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.pl>).
Licencjobiorca: Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zezwala się na wykorzystanie treści monografii zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej informacji licencyjnej oraz wskazania autorów jako właścicieli praw do tekstu.

Streszczenie: Mikrobiom człowieka, czyli złożony ekosystem mikroorganizmów zasiedlających ciało ludzkie, odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu zdrowia i zapobieganiu zaburzeniom homeostazy organizmu. W kontekście opieki położniczej i pielęgniarstwa szczególną uwagę przypisuje się mikroflorze jelitowej, która wpływa na zdrowie matki, jak i dziecka. Odpowiednie kształtowanie się profilu składu mikroflory już od narodzin, stanowi istotny czynnik determinujący prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Niniejsza monografia podejmuje tematykę mikrobiomu, uwzględniając jego definicję, skład oraz mechanizmy oddziaływania na organizm człowieka. Oś jelitowo-mózgowa stanowi złożony system komunikacji między ośrodkowym układem nerwowym a przewodem pokarmowym. Podkreślono znaczenie nerwu błędnego, metabolitów bakteryjnych (np. krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych) oraz cytokin w modulacji procesów neuroimmunologicznych. Mikroflora jelitowa wykazuje kluczowy wpływ na utrzymanie homeostazy organizmu, kształtowanie układu odpornościowego, procesy neuroplastyczności, synaptogeny i regeneracji neuronów. Praca skupia się na czynnikach prenatalnych i postnatalnych, które determinują rozwój mikroflory jelitowej, a także omawia możliwości jej modyfikacji poprzez stosowanie probiotyków i prebiotyków. W części poświęconej czynnikom prenatalnym, uwzględniono rolę porodu fizjologicznego bądź przez cesarskie cięcie – w kolonizacji jelit noworodka, wskazując na przewagę korzystnych szczepów bakterii, takich jak *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, w przypadku porodu drogami natury. W odniesieniu do czynników postnatalnych, szczególną uwagę poświęcono rodzajom karmienia, wskazując na unikalne właściwości mleka matki, bogatego w oligosacharydy wspierające rozwój korzystnych bakterii. Praca akcentuje potrzebę holistycznego podejścia do opieki nad matką i dzieckiem, uwzględniając najnowsze osiągnięcia naukowe w zakresie mikrobiologii i immunologii. Wyniki wskazują na kluczową rolę położnych i pielęgniarek w edukacji zdrowotnej, promowaniu karmienia piersią oraz wspieraniu interwencji, które mogą przyczynić się do poprawy długoterminowych efektów zdrowotnych w środowisku matek i noworodków.

Słowa kluczowe: mikrobiom, oś mózg-jelit, czynniki prenatalne i postnatalne, SCFA, choroby neurodegeneracyjne, dysbioza mikrobiomu, probiotyki, psychobiotyki, wiek ciążowy, martwicze zapalenie jelit

Abstract: The human microbiome, the complex ecosystem of microorganisms inhabiting the human body, plays a key role in maintaining health and preventing disorders of the body's homeostasis. In the context of obstetric and nursing care, special attention is given to the intestinal microflora, which affects the health of the mother as well as the baby. The proper formation of the profile and composition of the microflora from birth, is an important factor determining the proper functioning of the body. This monograph addresses the topic of the microbiome, taking into account its definition, composition and mechanisms of influence on the human body. The gut-brain axis is a complex system of communication between the central nervous system and the gastrointestinal tract. The importance of the vagus nerve, bacterial metabolites (e.g., short-chain fatty acids) and cytokines in modulating neuroimmune processes is highlighted. The intestinal microflora shows a key influence on the maintenance of the body's homeostasis, the formation of the immune system, the processes of neuroplasticity, synaptogeny and neuronal regeneration. The paper focuses on prenatal and postnatal factors that determine the development of the intestinal microflora, and discusses the possibility of modifying it through the use of probiotics and prebiotics. In the section on prenatal factors, the role of either physiological or cesarean delivery - in the colonization of the newborn's gut - is considered, pointing out the predominance of beneficial bacterial strains, such as *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, in the case of natural childbirth. With regard to postnatal factors, special attention was paid to types of feeding, pointing out the unique properties of breast milk, rich in oligosaccharides that support the development of beneficial bacteria. The paper emphasizes the need for a holistic approach to maternal and child care, taking into account the latest scientific developments in microbiology and immunology. The results point to the key role of midwives and nurses in health education, promoting breastfeeding and supporting interventions that can improve long-term maternal and newborn health outcomes.

Keywords: microbiome, brain-gut axis, prenatal and postnatal factors, SCFAs, neurodegenerative diseases, dysbiosis of the microbiome, probiotics, psychobiotics, gestational age, *necrotizing enterocolitis*

Wykaz skrótów

- AD** – choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*)
ASD – zaburzenia ze spektrum autyzmu (ang. *autism spectrum disorder*)
BDNF – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*)
EEC – komórki enteroendokrynne (ang. *enteroendocrine cells*)
GBA – oś jelitowo-mózgowa (ang. *gut-brain axis*)
GM – mikrobiota jelitowa (ang. *gut microbiota*)
HPA – podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*)
MS – stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*)
NEC – martwicze zapalenie jelit (ang. *necrotizing enterocolitis*)
NFT – zwyrodnienie włókienkowe (ang. *neurofibrillary tangles*)
NTS – jądra pasma samotnego (ang. *nucleus of the solitary tract*)
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
PD – choroba Parkinsona (ang. *Parkinson disease*)
RZS – reumatoidalne zapalenie stawów
SCFA – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *short-chain fatty acids*)
SLE – toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*)
VNS – stymulacja nerwu błędnego (ang. *vagus nerve stimulation*)
WSD – dieta w stylu zachodnim (ang. *western-style diet*)

Spis treści

Wprowadzenie	8
1. Czynniki prenatalne i postnatalne determinujące rozwój mikrobioty jelitowej	9
2. Główne mechanizmy komunikacji między mózgiem a jelitami.....	13
2.1. Szlak nerwu błędnego jako bezpośrednia droga komunikacji pomiędzy jelitami a mózgiem	13
2.2. Drogi komunikacji pośredniej – produkcja SCFA.....	14
3. Kluczowe zmiany w mikrobiomie jako czynnik rozwoju chorób neurodegeneracyjnych	15
3.1. Choroba Alzheimera	16
3.2. Choroba Parkinsona.....	16
3.3. Stwardnienie rozsiane i depresja.....	17
3.4. Rola mikrobiomu jelitowego w zaburzeniach ze spektrum autyzmu	18
4. Choroby związane z dysbiozą mikrobiomu – choroby autoimmunologiczne i otyłość...	19
5. Związek między dysbiozą mikrobioty innych narządów ciała a patogenezą chorób neurodegeneracyjnych.....	21
5.1. Mikrobiom jamy ustnej a choroby neurodegeneracyjne	21
5.2. Mikrobiom skóry w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych	22
5.3. Mikrobiom nosa.....	22
6. Probiotyki i prebiotyki jako obiecująca perspektywa w kształtowaniu zdrowia matki i dziecka	22
7. Mikrobiom jako czynnik neuroprotekcyjny w funkcjonowaniu poznawczym	23
8. Martwicze zapalenie jelit – rola oligosacharydów i probiotyków mleka kobiecego w mikrobiomie noworodków	25
9. Podsumowanie	26
Bibliografia.....	26

Wprowadzenie

Mikrobiom człowieka i jego znaczenie w opiece zdrowotnej to temat bardzo aktualny, znajdujący się w kręgu zainteresowań badaczy. Mikrobiota, czyli zbiór mikroorganizmów zamieszkujących nasze ciało, odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu prawidłowej homeostazy, czyli stanu równowagi środowiska wewnętrznego organizmu człowieka. Oś jelitowo-mózgowa (ang. *gut-brain axis*, GBA) na przełomie ostatnich lat znalazła się w ścisłym centrum zainteresowania naukowców, których wyniki badań wniosły w świat nauki zaskakujące dowody na możliwość jej komunikowania się z mózgiem oraz wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN; ang. *central nervous system*, CNS). Jednocześnie wskazuje się na znaczenie mikrobioty w regulacji procesów psychicznych i zachowania (Żakowicz i in., 2020). Jelita i mózg są ściśle powiązane za pośrednictwem dwukierunkowych szlaków sygnałowych, które obejmują nerwy, hormony czy cząsteczki zapalne. Oś jelitowo-mózgowa stanowi złożony system komunikacji między ośrodkowym układem nerwowym a przewodem pokarmowym, w którym głównie jelita są wyposażone we własny układ nerwowy nazywany „trzewnym”, określany w literaturze także innym terminem: „drugi mózg”. Na uwagę zasługuje fakt, że zgromadzone w jelitach komórki odpornościowe stanowią najliczniejszy składnik układu odpornościowego w organizmie człowieka. Ta dwukierunkowa interakcja między jelitami a mózgiem obejmuje różnorodne mechanizmy – nerwowe, hormonalne i immunologiczne. Innymi słowy, bogate informacje zmysłowe wytworzone w jelitach kierowane są do mózgu (doznania jelitowe), a mózg wysyła sygnały w drugą stronę w celu odpowiedniego dostosowania pracy jelit (reakcje jelitowe). Wzajemne interakcje tych mechanizmów odgrywają istotną rolę w kształtowaniu emocji oraz w prawidłowym funkcjonowaniu jelit. W rezultacie zmiany w pracy jelit, takie jak zaburzenia motoryki, przepuszczalności czy składu mikrobioty, mogą modulować nastrój, poziom lęku oraz reakcje stresowe, a równocześnie czynniki psychiczne wpływają zwrotnie na czynność jelit i tworzą dynamiczny, sprzężony system regulacyjny. Mikrobiota jelitowa oddziałuje na procesy emocjonalne poprzez mechanizmy osi jelitowo-mózgowej, obejmujące modulację neuroprzekaźników (m.in. serotoniny, dopaminy, GABA), syntezę metabolitów neuroaktywnych, regulację odporności oraz przekazywanie sygnałów nerwem błędnym; z kolei czynniki psychiczne, takie jak stres, mogą wpływać na skład i aktywność mikrobioty i tworzyć dynamiczne sprzężenie zwrotne.

Kluczowe znaczenie w powyższej komunikacji przypisuje się mikrobiocie, która stanowi grupę mikroorganizmów kolonizujących organizm człowieka, tworzą ją bakterie, grzyby archea, pierwotniaki i wirusy (Dinan, Stanton i Cryan, 2013; Góralczyk-Bińkowska, Szmajda-Krygier i Kozłowska, 2022). Z kolei pojawiający się w literaturze termin mikrobiomu oznacza genomy wszystkich mikroorganizmów. Co ciekawe, liczba mikroorganizmów zamieszkujących organizm gospodarza przekracza dziesięciokrotnie liczbę jego komórek (Góralczyk-Bińkowska, Szmajda-Krygier i Kozłowska, 2022). Mikrobiota jako złożona społeczność mikroorganizmów zasiedla różne części ludzkiego ciała: przewód pokarmowy, jamę ustną, przewody nosowe, płuca, skórę, pęcherz moczowy i pochwę. Każde z tych miejsc cechuje się unikalną kompozycją mikrobioty, która jest dostosowana do specyficznych warunków środowiska, które panują w danej części ciała. Szczególnie mikrobiota jelitowa (ang. *gut microbiota*, GM) cechuje się największą różnorodnością pod względem zarówno gatunków mikroorganizmów, jak i różnorodności genetycznej. Aktualnie najnowsze doniesienia naukowe potwierdzają, iż całkowita masa drobnoustrojów jelitowych wynosi od 1 kg do 2 kg (Góralczyk-Bińkowska, Szmajda-Krygier i Kozłowska, 2022; Dinan i Cryan, 2017; Nowicka i in., 2022). Dzięki wynikom badań Daniel (2020) wiadomo, że bakterie reprezentujące mikrobiom jelitowy w 200–250 g masy treści jelita grubego w obrębie okrężnicy stanowią aż około 100 g badanej masy (Daniel, 2020). Skład GM cechuje się dużym zróżnicowaniem, lecz oprócz bakterii występują także wirusy, grzyby czy niektóre protisty (Enaud i in., 2018). Bezsprzecznie mikrobiota jelitowa w sposób kluczowy wpływa na zdrowie człowieka poprzez utrzymanie homeostazy organizmu, tworzenie odporności, warunkowanie prawidłowej pracy układu immunologicznego, regulację procesów trawiennych czy syntezę metabolitów, witamin, hormonów oraz neuroprzekaźników. Najnowsze badania prowadzone w wielu ośrodkach na świecie wskazują na kolejne cenne aspekty wpływu mikrobioty, między innymi w aspekcie zdrowia psychicznego wpływa ona na zachowanie, regulację nastroju czy nawet na

procesy neurodegeneracyjne. Wyniki tych badań są tematem wielu publikacji przeglądowych (Białoń, Górka i Górka, 2024; Pistollato i in., 2016; Wojtania, Majewska i Duda, 2024).

Celem niniejszej monografii jest podsumowanie znaczenia mikrobiomu człowieka w opiece zdrowotnej z naciskiem na czynniki wpływające na rozwój mikrobioty jelitowej noworodka, zrozumienie głównych mechanizmów komunikacji między mózgiem a jelitami oraz uważne spojrzenie na mikrobiom jako czynnik neuroprotekcyny w wielu aspektach zdrowotnych. Opracowanie ma na celu przyczynić się do lepszego zrozumienia roli mikrobiomu w zdrowiu człowieka, ale także stanowić ważne narzędzie wspierające rozwój kompetencji zawodowych przyszłych pielęgniarek i położnych.

1. Czynniki prenatalne i postnatalne determinujące rozwój mikrobioty jelitowej

Rozwój mikrobioty jelitowej kształtuje się już w okresie życia płodowego (czyli od momentu zakończenia okresu zarodkowego do chwili urodzenia; ludzki zarodek osiąga stadium płodu w 11 tygodniu ciąży i to rozpoczyna okres płodowy), a na późniejszą jej różnorodność czy skład bakterii jelitowych dziecka ma wpływ wiele czynników, które dzieli się na czynniki prenatalne oraz postnatalne. Rozwój zaawansowanych metod molekularnych pozwolił wykazać, że środowisko wewnątrzmaciczne w stanie fizjologicznym nie jest sterylne. Mikroflora kobiety ciężarnej może oddziaływać na dziecko jeszcze przed narodzinami, co determinuje jego zdrowie bądź rozwój choroby (Bartnicka, Gałęcka i Mazela, 2016). Do głównych czynników działających w okresie prenatalnym, mogących wpływać na kształtowanie flory fizjologicznej płodu, można zaliczyć: stan zdrowia kobiety ciężarnej, zakażenia wirusowe, bakteryjne czy pasożytnicze, antybiotykoterapię ciężarnej, niedożywienie matki, obecność toksyn (takich jak alkohol, nikotyna, narkotyki) oraz czynniki fizyczne, chemiczne czy środowiskowe. Z kolei w obrębie czynników postnatalnych, najlepiej opisanych i udokumentowanych, mających istotny wpływ na rozwój mikroflory jelitowej noworodków, podaje się: wiek ciążowy, rodzaj porodu oraz sposób karmienia potomstwa. Poniżej dokonano przeglądu wymienionych czynników, zwracając uwagę na ich rolę w determinacji mikroflory jelitowej noworodka.

CZYNNIKI PRENATALNE

Mikrobiota płodu zaczyna się kształtować już w okresie prenatalnym, a na jej różnorodność wpływa wiele czynników zewnętrznych oraz tych, które są związane ze stylem życia matki. Stan zdrowia kobiety ciężarnej, spożywane leki, status chorobowy czy stres bezpośrednio oddziałują na mikrobiom i mogą wywierać wpływ na rozwój mikroflory i zachowanie dziecka. Jak wynika z przeglądu literatury, istnieją wyniki badań, które potwierdzają, iż skład mikroflory jelitowej noworodków urodzonych przez kobiety chorujące na cukrzycę typu 2 oraz ciążową różnił się od mikroflory noworodków kobiet bez cukrzycy (Hu i in., 2013). Z kolei zespół Baileya (2011) wykorzystał model zwierzęcy i wykazał, że małe noworodki, których matki zostały narażone na stres w okresie ciąży, cechowały się mniejszą ilością bakterii *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* w porównaniu z noworodkami urodzonymi przez matki niepoddawane stresowi (znaczenie ww. bakterii zostało opisane w ostatnim podrozdziale).

Podobne wyniki badań, lecz prowadzone na modelu ludzkim, uzyskał zespół Zijlman (2015), gdzie na podstawie ankiet oraz oceny poziomu kortyzolu (kortyzol popularnie określany jest hormonem stresu, to naturalny hormon steroidowy wytwarzany przez warstwę pasmowatą kory nadnerczy) poddano analizie wpływ stresu matki w trakcie ciąży na mikrobiotę jelitową noworodka. Kobiety ciężarne, które doświadczały dużego stresu w okresie ciąży, urodziły potomstwo, u którego odnotowano spadek liczebności *Lactobacillus* oraz wzrost *Proteobacteria* w porównaniu z noworodkami urodzonymi przez kobiety niezestresowane.

Do niedawna przyjmowano, że przewód pokarmowy zdrowego noworodka jest jałowy, a rozpoczęcie kolonizacji ma miejsce dopiero w momencie porodu. Aktualnie, dzięki najnowszym wynikom badań, można zakwestionować powyższe stwierdzenie. Potwierdza to fakt, że smółka (pierwszy stolec w życiu noworodka, cechujący się dużą gęstością, lepkością i ciemnym zabarwieniem) nie jest sterylna i stwierdza się w niej obecność bakterii jelitowych (Jimenez i in., 2008). Wykorzystanie najnowszych technik molekularnych dowiodło obecności bakterii także w składzie płynu owodniowego

(DiGiulio i in., 2008), łożysku (Aagaard i in., 2014), krwi pępowinowej (Jimenez i in., 2005) oraz błonach płodowych (Steel i in., 2005). Obecność niektórych gatunków bakterii w smółce, takich jak *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* i *Staphylococcus epidermidis*, może tłumaczyć ich zdolność do translokacji drogą krwiopochodną od matki (Jimenez i in., 2005). Translokację bakteryjną definiuje się jako proces migracji zdolnych do życia bakterii jelitowych poprzez jelitową barierę śluzówkową do węzłów chłonnych krezki, tkanek odległych bądź narządów. Hipoteza na temat zdolności bakterii do translokacji, została także potwierdzona przez Ardisonne i in. (2014), którzy porównali skład mikroorganizmów obecnych w smółkach noworodków i stwierdzili ich podobieństwo do składu bakterii, które występują w płynie owodniowym. Aby w pełni potwierdzić, czy kolonizacja przewodu pokarmowego noworodka w rzeczywistości rozpoczyna się w życiu płodowym, czy jednak dopiero w trakcie porodu, konieczne jest prowadzenie dodatkowych obserwacji i analiz.

CZYNNIKI POSTNATALNE

Czynniki postnatalne mają kluczowe znaczenie w kształtowaniu mikroflory jelitowej noworodka, która odgrywa istotną rolę w zdrowiu i rozwoju dziecka. Do najważniejszych czynników należy sposób karmienia: mleko matki dostarcza prebiotyków, takich jak oligosacharydy mleka kobiecego, które sprzyjają rozwojowi cennych bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*.

Wyniki badań Cukrowskiej (2016) wskazują, że to okres życia płodowego i pierwsze 1000 dni życia dziecka „programuje mikrobiotę” i ma długotrwały i kluczowy wpływ na rozwój oraz zdrowie człowieka. Różnorodność bakterii wzrasta i osiąga skład przypominający mikrobiotę osoby dorosłej w ciągu dwóch pierwszych lat życia dziecka. Z kolei inne źródła podają, że około 5–7 roku życia dziecka następuje w pełni stabilizacja mikrobioty jelitowej, a skład i zróżnicowanie mikroflory jelitowej są zbliżone do składu mikroflory osoby dorosłej (Bartnicka, Gałęcka i Mazela, 2016; Tannock, 1998; Tannock, 1999). Kontakt z różnymi nowymi pokarmami oraz mikrobiotą środowiska dziecka pochodzącą od rodzeństwa, najbliższego otoczenia czy zwierząt domowych kształtuje podstawową bazę bakterii (Gałęcka i in., 2016; Cukrowska, 2016). Dodatkowo, wzrost higienizacji życia, doprowadzający do zmniejszenia kontaktu dzieci z drobnoustrojami pochodzenia ludzkiego i zwierzęcego, oraz nadużywanie antybiotyków w ciąży i w pierwszych dwóch latach życia dziecka przyczyniają się do zaburzenia równowagi w rozwoju mikrobioty, określanej dysbiozą. W konsekwencji powoduje to nieprawidłowe kształtowanie się procesów immunologicznych, co z kolei prowadzi do wystąpienia nadmiernej reakcji immunologicznej między innymi na pyłki czy roztocze kurzu (alergii) lub tkanki własne (rozwoj chorób autoimmunologicznych) (Lee i in., 2011; Tlaskalová-Hogenová i in., 2011). Przyczyną wystąpienia dysbiozy mogą okazać się czynniki takie jak: nieprawidłowa dieta (Brown i in., 2012; González Olmo, Butler i Barrientos, 2021), wystąpienie choroby czy zbyt duża liczba patogenów.

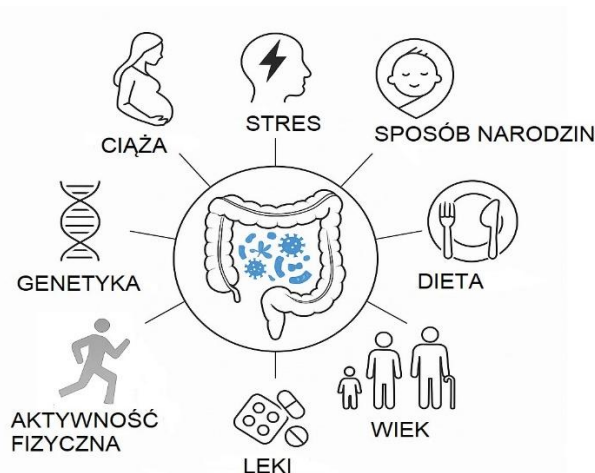
Warto zauważyć, że także długotrwały stres, osłabiona kondycja psychiczna bądź przewlekłe odczuwany lęk mogą warunkować zmianę składu mikrobioty. Badania prowadzone przez Foster, Rinaman i Cryana (2017) na zwierzęcym modelu laboratoryjnym wystawionym na czynniki stresogenne dowodzą, że stres zaburza liczebność mikroorganizmów zasiedlających jelita.

W roku 1974 Tannock i Savage przeprowadzili jeden z pierwszych eksperymentów dotyczący wpływu stresu na różnorodność mikroorganizmów w jelitach. W mysim modelu zwierzęcym, który pozbawiono dostępu do jedzenia (w ten sposób wywołano sytuację stresową), oceniono skład bakterii. Zaobserwowano, że przeważały bakterie szczepu *Escherichia coli*, a spadła liczebność bakterii *Lactobacillus* w porównaniu z myszami, którym zapewniono stały dostęp do pokarmu (Tannock i Savage, 1974).

Z kolei eksperyment Bailey i in. (2011) polegał na wprowadzeniu innego rodzaju stresu, który wywołano poprzez umieszczenie myszy w klatce z agresywnym gryzoniem tego samego gatunku. Zaobserwowano zmianę składu mikrobioty – u myszy wystawionych na czynnik stresogeny występowało więcej bakterii *Clostridium* i *Roseburia*, a mniej *Bacteroides* i *Parabacteroides* w porównaniu z mikrobiomem jelitowym myszy z grupy kontrolnej (Bailey i in., 2011). Innym przykładem może być doświadczenie przeprowadzone na modelach szczurów, które wykazało, że codzienne oddzielenie matki od szczurzych „niemowląt” na trzy godziny w czasie między 2. a 12. dniem od urodzenia prowadziło do dysbiozy mikrobiologicznej. Po narażeniu szczurów na przewlekły stres zaobserwowano

u nich wzrost liczebności bakterii *Bacteroides* i *Clostridium* oraz zwiększenie liczby komórek odpornościowych, takich jak cytokiny prozapalne i chemokiny (IL-6 i CCL2) (Forssberg, 2019).

Poniższa rycina przedstawia przegląd wybranych czynników wpływających na skład różnorodności gatunkowej mikroflory jelitowej.



Rycina 1. Czynniki wpływające na skład różnorodności gatunkowej mikroflory jelitowej (rys. autorski z użyciem darmowych elementów graficznych z portalu Freepik).

Jak już wcześniej wspomniano, najlepiej poznanymi czynnikami, które wpływają na kolonizację organizmu dziecka, są wiek ciążowy, rodzaj porodu, a także sposób karmienia. Za najbardziej właściwy i pożądany uważa się skład mikroflory jelitowej noworodka donoszonego, urodzonego fizjologicznie (siłami natury, drogą naturalną) i karmionego mlekiem matki. Powyższe, prawidłowe czynniki zmniejszają ryzyko infekcji i zapewniają prawidłowy rozwój układu immunologicznego. Ponadto dzięki temu także bariera jelitowa rozwija się w sposób właściwy (Hooper, Littman i Macpherson, 2012; Putignani i in., 2014).

WIEK CIĄŻOWY

Noworodki urodzone przedwcześnie, cechujące się niską masą urodzeniową, są narażone na wzrost ryzyka dysbiozy jelit z wielu powodów, wśród których wyróżnia się fizjologiczną niedojrzałość, czynniki poporodowe (takich jak antybiotykoterapia) czy przedłużoną hospitalizację. U noworodków, które urodziły się w terminie, obserwuje się przewagę bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, natomiast u wcześniaków dominują bakterie *Enterobacteriaceae* oraz *Clostridium*. Noworodki urodzone przed terminem cechują się mikroflorą mniej różnorodną i bardziej niestabilną, z opóźnioną kolonizacją, co może przełożyć się na wzrost ryzyka rozwoju chorób w obszarze układu pokarmowego bądź infekcji (Bartnicka, Gałęcka i Mazela, 2016). Warto przytoczyć eksperyment Butel i in. (2007), którzy dokonali analizy kału pod kątem kolonizacji *Bifidobacterium* wśród 52 noworodków urodzonych przedwcześnie, tj. w 30–35 tygodniu ciąży. Bakteria ta bierze kluczowy udział w procesie prawidłowej kolonizacji przewodu pokarmowego narodzonego dziecka. Wyniki eksperymentu dowiodły, że nie tylko sposób porodu, masa ciała czy zastosowana antybiotykoterapia, ale w szczególności wiek ciążowy – czyli moment zakończenia ciąży – wpływał istotnie na liczebność bakterii *Bifidobacterium* w kale (Butel i in., 2007). Po porodzie większość wcześniaków wymaga stabilizacji i późniejszej opieki na oddziale intensywnej terapii noworodków, co niestety może skutkować narażeniem ich na mikrobiologiczne środowisko szpitalne. Dodatkowo wysoka częstotliwość stosowania antybiotyków, żywienie pozajelitowe oraz dłuższy pobyt w środowisku szpitalnym sprzyjają kolonizacji mikroorganizmami szpitalnymi, co zwiększa ryzyko zakażeń i rozwoju martwiczego zapalenia jelit (ang. *necrotizing enterocolitis*, NEC). Żywienie i praktyki żywieniowe wcześniaków – między innymi opóźnione wprowadzenie żywienia dojelitowego, częstsze wstrzymywanie się od karmienia, stosowanie leków hamujących wydzielanie

kwasy żołądkowe i zapewnianie wyłącznie diety z mleka ludzkiego lub mieszanki — mogą stanowić również główny modyfikator składu mikrobioty jelitowej (Collado i in., 2015). Podsumowując, mikrobiota jelitowa u wcześniaków różni się od mikrobioty u niemowląt urodzonych o czasie opóźnioną kolonizacją, mniejszą liczbą gatunków bakterii oraz mniejszą różnorodnością i liczebnością (Groer i in., 2014; Arboelya i in., 2015; Pammi i in., 2017; Cuna i in., 2021).

RODZAJ PORODU

Rodzaj porodu odgrywa kluczową rolę w początkowej kolonizacji mikroflory jelitowej noworodka, wpływając na jego zdrowie immunologiczne i metaboliczne. Poród poprzez cesarskie cięcie (CC) to kolejny istotny czynnik, który oddziałuje na mikroflorę jelitową dziecka. Niestety, na przełomie ostatnich lat obserwuje się znaczny wzrost liczby CC bez wyraźnych wskazań medycznych. Poród przez cesarskie cięcie ogranicza kontakt noworodka z mikroflorą dróg rodnych matki i powoduje kolonizację jelit głównie bakteriami skórnymi, takimi jak *Staphylococcus* czy *Propionibacterium*. Profil mikrobioty jelit noworodków urodzonych przez CC odpowiada głównie mikroflorze skóry matki (Dominiquez-Bello i in., 2010). Taka mikrobiota jest mniej różnorodna i mniej korzystna dla zdrowia dziecka. W przypadku cesarskiego cięcia często obserwuje się opóźnienie w zasiedlaniu jelit szczepami probiotycznymi (*Bifidobacterium*) oraz przewagą bakterii potencjalnie patogennych, takich jak *Clostridium difficile* czy *Escherichia coli*. W konsekwencji dzieci urodzone w ten sposób mogą być bardziej narażone na alergie, otyłość i zaburzenia immunologiczne w późniejszym życiu. Promowanie kontaktu skóra do skóry (czyli „kangurowanie”, np. przez ojca), karmienie piersią oraz podawanie probiotyków może pomóc w optymalizacji mikroflory noworodków urodzonych przez cesarskie cięcie. W przypadku porodu drogami natury noworodek ma styczność z mikroflorą macicznego kanału rodowego, co sprzyja zasiedleniu jelit korzystnymi szczepami bakterii, takimi jak *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. U noworodków urodzonych fizjologicznie profil mikrobioty zbliżony jest do mikroflory pochwy matki (Dominiquez-Bello i in., 2010). Szczepy te są szczególnie istotne dla zdrowia noworodka, ponieważ wspierają rozwój jego układu odpornościowego, produkcję kwasów organicznych oraz ochronę przed patogenami. Dodatkowo *Lactobacillus* uczestniczy w metabolizmie laktozy i wytwarzaniu kwasu mlekowego, co tworzy środowisko niekorzystne dla rozwoju bakterii chorobotwórczych. Przegląd literatury wykazał liczne badania, których wyniki potwierdzają, że poród drogą cięcia cesarskiego zwiększa ryzyko chorób o podłożu immunologicznym, między innymi alergii, atopii, astmy bądź cukrzycy typu I (Bager, Wohlfahrt i Westergaard, 2008; Słabuszewska-Jóźwiak i in., 2020). Ponadto warto wspomnieć, iż w przypadku noworodków urodzonych drogą CC notuje się opóźnienie kolonizacji przewodu pokarmowego przez bakterię *Bifidobacterium* aż o 180 dni w porównaniu z noworodkami urodzonymi fizjologicznie (Grönlund i in., 1999).

SPOSÓB KARMIENTA

Sposób karmienia noworodka znacząco wpływa na kształtowanie się mikroflory jelitowej, która odgrywa kluczową rolę w zdrowiu dziecka. Mleko matki zawiera szereg naturalnych oligosacharydów (prebiotyków), które przyczyniają się do stymulacji wzrostu prozdrowotnych bakterii kwasu mlekowego w jelicie dziecka. Karmienie piersią sprzyja także kolonizacji jelit korzystnymi szczepami bakterii, takimi jak *Bifidobacterium longum* i *Lactobacillus acidophilus*, kolonizując przewód pokarmowy noworodka i wywierając korzystny wpływ na jego zdrowie (Bartnicka, Gałęcka i Mazela, 2016). *Bifidobacterium longum* bierze udział w produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *short-chain fatty acids*, SCFAs), takich jak kwas masłowy, które wspierają zdrowie jelit i regulują stan zapalny. Dodatkowo bakterie te odgrywają kluczową rolę w ochronie przed patogenami, takimi jak *Escherichia coli* czy *Clostridium difficile*, ponieważ same zużywają składniki odżywcze i tym samym ograniczają możliwość ich wykorzystania przez patogeny, a ponadto wytwarzają substancje o działaniu antybakteryjnym. Z kolei karmienie mlekiem modyfikowanym prowadzi do kolonizacji innymi gatunkami bakterii, takimi jak *Enterobacteriaceae* i *Clostridium*, co często skutkuje mniej zróżnicowaną i mniej stabilną mikroflorą. Mleko modyfikowane nie zawiera oligosacharydów w takiej ilości jak mleko matki, co ogranicza rozwój szczepów probiotycznych. Dzieci karmione mieszankami częściej cechują się mikrobiotą bardziej zbliżoną składem do mikrobioty dorosłej osoby, z większym

udziałem bakterii potencjalnie patogennych. To z kolei może zwiększać ryzyko infekcji, alergii i chorób metabolicznych w późniejszym życiu. Z tego powodu zaleca się karmienie piersią jako wspierające rozwój zdrowej mikrobioty jelitowej noworodka.

2. Główne mechanizmy komunikacji między mózgiem a jelitami

W celu utrzymania zarówno homeostazy, jak i prawidłowego rozwoju organizmu komunikacja mikrobiota-jelita-mózg odbywa się w sposób ciągły i dwukierunkowy. Wyróżnia się różne drogi komunikacji, między innymi poprzez układ odpornościowy, metabolizm tryptofanu, nerw błędny, jelitowy układ nerwowy oraz z udziałem metabolitów drobnoustrojów, takich jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (Cryan i in., 2019). Jedną z kluczowych dróg komunikacji jest układ nerwowy, a szczególnie nerw błędny, który przesyła sygnały w obu kierunkach. Jelita, wyposażone w sieć neuronów zwanych jelitowym układem nerwowym, mogą bezpośrednio informować mózg o procesie trawienia, zapaleniach czy zmianach mikrobioty. Mózg z kolei wysyła sygnały regulujące funkcje jelit, takie jak perystaltyka czy wydzielanie enzymów trawiennych, co wpływa na nasz apetyt i samopoczucie. Poniżej opisano szlak nerwu błędnego jako kluczową drogę w komunikacji między jelitami a mózgiem. Fragmenty niniejszego rozdziału, stanowią podsumowanie wyników przeglądu literatury, zawartych w artykule pt. *The brain-gut axis: communication mechanisms and the role of the microbiome as a neuroprotective factor in the development of neurodegenerative diseases: A literature overview* (Białoń, Górka i Górka, 2024).

2.1. Szlak nerwu błędnego jako bezpośrednia droga komunikacji pomiędzy jelitami a mózgiem

Dziesiąty nerw czaszkowy, znany jako nerw błędny (*nervus vagus*), stanowi bezpośrednie połączenie między jelitami a mózgiem. Jego nazwa pochodzi od łacińskiego określenia *vagus*, oznaczającego „wędrówkę”, co odzwierciedla jego szerokie unerwienie, umożliwiające przekazywanie sygnałów z różnych narządów wewnętrznych (Berthoud i Neuhuber, 2000). Nerw błędny składa się głównie z włókien aferentnych (inaczej doprowadzających, stanowią 80% całości) i w mniejszym stopniu eferentnych (odprowadzających, stanowią 20%), które biorą udział w przesyłaniu informacji z układów: pokarmowego, oddechowego i sercowo-naczyniowego (Agostoni i in., 1957; Prechtel i Powley, 1990). Kluczową funkcję pełni jądra pasma samotnego (łac. *nucleus tractus solitarius*, NTS), znajdujące się w rdzeniu przedłużonym, które stanowią pierwszorzędowe centrum odbioru sygnałów z przewodu pokarmowego za pośrednictwem nerwu błędnego (Suarez, Noble i Kanoski, 2019). Aby zbadać rolę nerwu błędnego w osi jelitowo-mózgowej, przeprowadzono badania na gryzoniach, u których wykonano zabieg wagoatomii, polegający na przecięciu nerwu. W efekcie zaobserwowano wystąpienie zachowań lękowych oraz zmniejszoną neurogenezę w zakręcie zębatym hipokampa – struktury układu limbicznego odpowiedzialnej przede wszystkim za procesy pamięciowe (Cryan i in., 2019).

Przeprowadzone eksperymenty wskazują, że nerw błędny odgrywa kluczową rolę w komunikacji między jelitami a mózgiem, co ma istotne implikacje dla zrozumienia funkcji osi jelitowo-mózgowej.

POTENCJAŁ TERAPEUTYCZNY STYMULACJI NERWU BŁÉDNÉGO (VNS) W LECZENIU ZABURZEŃ NEURODEGENERACYJNYCH

Poznanie anatomii połączeń jąder nerwu błędnego okazało się podstawą teoretyczną do przeprowadzenia badań eksperymentalnych i klinicznych nad zastosowaniem obwodowej stymulacji elektrycznej nerwu błędnego (ang. *vagus nerve stimulation*, VNS). Jej celem jest modulacja funkcji mózgu, a w szczególności obszarów, które są odpowiedzialne za emocje i nastrój, co może prowadzić do uzyskania efektów przeciwdepresyjnych. Stymulacja ta wykazuje również szeroki potencjał terapeutyczny w leczeniu różnych schorzeń neurologicznych oraz chorób degeneracyjnych. VNS została zatwierdzona przez Food and Drug Administration (FDA) jako alternatywna metoda leczenia schorzeń takich jak padaczka, depresja oporna na leczenie, migrena czy klasterowe bóle głowy. Dodatkowo pojawiły się obiecujące wyniki badań dotyczące jej skuteczności w terapii chorób neurodegeneracyjnych, między innymi w chorobie Parkinsona, zaburzeń ze spektrum autyzmu, urazów

mózgu oraz udarów (Wang i in., 2021). Najnowsze badania dowodzą, że stymulacja nerwu błędnego (VNS) może skutecznie ograniczać stany zapalne, wspomagać mechanizmy neuroprotektoryjne, poprawiać integralność bariery krew-mózg, a także – co szczególnie interesujące – umożliwiać przekazywanie sygnałów z mikrobioty jelitowej do ośrodkowego układu nerwowego (Jin i in., 2023).

Aby zrozumieć mechanizm komunikacji jelit z mózgiem, warto zwrócić uwagę na obecność komórek enteroendokrynnych (ang. *enteroendocrine cells*, EEC), które są zlokalizowane w warstwie komórek nabłonka. Należą do komórek czuciowych, potrafią wyczuwać zmiany związane z napływem składników odżywczych do jelita oraz obecnością metabolitów bakteryjnych. A następnie reagować na nie poprzez wydzielanie cząsteczek sygnałowych, takich jak neuroprzekaźniki czy hormony. W 2018 roku opublikowano wyniki badań, które wykazały, że komórki EEC posiadają wypustki tworzące połączenia z nerwem błędnym (Kaelberer i in., 2018). Udowodniono, że komórki te są zdolne do rozpoznawania zarówno właściwości fizycznych, jak i chemicznych spożywanego pokarmu. W wyniku aktywacji nerwu błędnego wpływają one na pracę układu pokarmowego, a następnie szybko przekazują do mózgu informacje dotyczące przyjmowanego pożywienia (Żakowicz i in., 2020). Co więcej, badania Kaelberera i in. (2018) ujawniły, że kluczowym neuroprzekaźnikiem w tej komunikacji jest glutaminian. Odkrycie to uznano za pierwszy dowód na istnienie bezpośredniego połączenia między jelitami a mózgiem, określonego mianem obwodu neuroenteroendokrynowego.

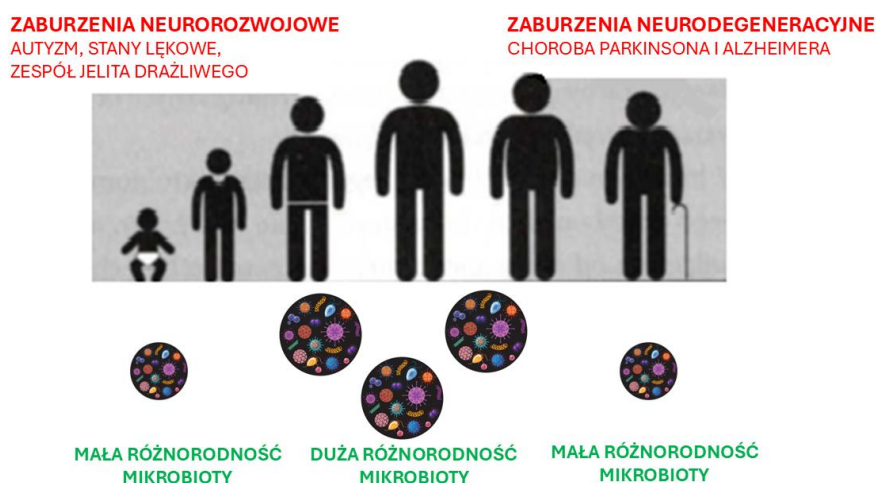
2.2. Drogi komunikacji pośredniej – produkcja SCFA

Istnieją również pośrednie szlaki komunikacji między mikrobiotą jelitową a ośrodkowym układem nerwowym, obejmujące autonomiczny układ nerwowy, układ immunologiczny oraz układ endokrynną (Dinan i in., 2015). Mikrobiota wpływa na aktywność nerwu błędnego poprzez oddziaływanie na układ immunologiczny (Dantzer, 2009; Rogers i in., 2016), produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *short-chain fatty acids*, SCFA) oraz regulację wydzielania hormonów jelitowych, które mogą oddziaływać na ośrodkowy układ nerwowy (Sarkar i in., 2016). SCFA pełnią kluczowe funkcje w organizmie, takie jak metabolizm składników odżywczych, utrzymanie homeostazy energetycznej oraz regulacja motoryki jelit. Szczególną rolę odgrywa kwas masłowy, który wspiera funkcje jelitowe i układ immunologiczny (Martin-Gallausiaux i in., 2020). SCFA wykazują również działanie przeciwzapalne, wpływają na produkcję serotoniny i hormonów jelitowych, a także regulują aktywność mikrogłęju w mózgu, co jest istotne dla funkcji osi jelitowo-mózgowej (Żakowicz i in., 2020). Niedobór SCFA wiąże się z występowaniem takich schorzeń, jak choroby zapalne jelit, rak jelita grubego czy zaburzenia kardiometaboliczne. SCFA powstają w wyniku fermentacji błonnika i węglowodanów przez bakterie mikrobioty jelitowej, a ich syntezę mogą wspierać określone produkty spożywcze, suplementy diety i prebiotyki (Fusco i in., 2023). Istotne powiązanie mikrobioty z układem immunologicznym znajduje potwierdzenie w badaniach, które pokazują, że SCFA produkowane przez bakterie z rodzaju *Clostridia* wspierają aktywację i proliferację regulatorowych limfocytów T (Treg), odpowiedzialnych za utrzymanie równowagi immunologicznej i tłumienie stanów zapalnych (Atarashi i in., 2011; Smith i in., 2013). U pacjentów z chorobami zapalnymi jelit wykazano, że propionian, będący metabolitem mikroflory, hamuje produkcję interleukiny-17 (IL-17) w komórkach T (Dupraz i in., 2021). W procesie immunoregulacji jelit biorą udział również kwasy żółciowe, które aktywują receptory farnesoidowe (FXR) oraz receptory sprzężone z białkiem G1 (GPBAR1). FXR chroni śluzówkę jelit przed uszkodzeniami oraz reguluje aktywność makrofagów i komórek dendrytycznych, co ogranicza produkcję cytokin prozapalnych (Biagioli i in., 2019). GPBAR1 natomiast wspomaga odpowiedź przeciwzapalną poprzez regulację wydzielania cytokin (Biagioli i in., 2019). SCFA odgrywają ważną rolę również w regulacji stanów zapalnych w mózgu. Na przykład kwas masłowy wykazuje działanie przeciwzapalne – ogranicza nadmierną aktywność mikrogłęju, co może zapobiegać przewlekłym neurozapaleniom, tj. zjawiskom prowadzącym do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych (Bairamian i in., 2022). Badania na modelach zwierzęcych potwierdziły, że odpowiedź immunologiczna w mózgu, wywołana przez mikroorganizmy lub ich produkty, wiąże się z aktywacją mikrogłęju i wzrostem stężenia prozapalnych mediatorów, takich jak TLR2, TNF- α i IL-1 β (Hoogland i in., 2015). Mikrobiota wpływa również na funkcje poznawcze, co

potwierdzono w badaniach na sterylnych myszach, pozbawionych mikroorganizmów. U takich zwierząt obserwowano zwiększoną aktywację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, co wskazuje na wyższy poziom stresu i lęku, a także trudności z pamięcią i uczeniem się (Gareau i in., 2011). Zmniejszony poziom neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) dodatkowo wpływał negatywnie na neurogenezę i procesy synaptogenezy (Sudo i in., 2004; Silva, Bernardi i Frozza, 2020). Odbudowa mikrobioty przywracała jednak prawidłową fizjologię jelit i funkcje poznawcze, co podkreślają badania Mao i in. (2013) oraz De Vadder i in. (2018).

3. Kluczowe zmiany w mikrobiomie jako czynnik rozwoju chorób neurodegeneracyjnych

Zaburzenia w składzie bakteryjnej mikroflory jelitowej mogą mieć istotny związek z rozwojem chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroby Alzheimera i Parkinsona czy stwardnienie rozsiane. W literaturze schorzenia te określane są jako postępujące i nieodwracalne procesy zwyrodnieniowe tkanki nerwowej, prowadzące do śmierci jej komórek w wyniku procesów degeneracyjnych. Ponadto nieprawidłowości w mikrobiocie jelitowej mogą również odgrywać kluczową rolę w powstawaniu zaburzeń ze spektrum autyzmu, stanów lękowych, objawów depresyjnych, a także innych dysfunkcji fizjologicznych (Nandwana i in., 2022). Poniżej dokonano krótkiego przeglądu literatury na temat zmian w składzie mikroflory jelitowej i jego znaczenia w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych.



Rycina 2. Różnorodność gatunkowa mikroorganizmów jelitowych a narażenie na schorzenia mózgu (rys. na podst. Mayer, 2017 z własnymi modyfikacjami).

Zarówno różnorodność, jak i liczba drobnoustrojów jelitowych zmienia się w trakcie życia człowieka. Mała w trakcie pierwszych trzech lat życia, gdy kształtuje się stabilny mikrobiom jelitowy, osiąga szczyt w dorosłości, a następnie spada w miarę starzenia się.

3.1. Choroba Alzheimera

Zmiany w składzie mikroflory jelitowej w chorobie Alzheimera (ang. Alzheimer's Disease, AD) są szeroko opisywane w literaturze i uważa się, że zaburzenia w mikrobiocie mogą istotnie przyczyniać się do rozwoju tej choroby. AD to najczęstsza przyczyna otępienia u osób starszych, obejmująca od 30% do 70% wszystkich przypadków chorób otępiennych. Charakteryzuje się postępującymi, nieodwracalnymi zaburzeniami funkcji poznawczych i behawioralnych, którym często towarzyszy pogorszenie pamięci (Wojtania, Majewska, Duda, 2024). Jest to choroba neurologiczna, której kluczowym objawem jest masowa utrata neuronów, prowadząca do zaniku hipokampu i kory mózgowej (Uysal i Ozturk, 2020). W obrazie neuropatologicznym dominują korowy zanik, zwyrodnienie włókienkowe (ang. *neurofibrillary tangles*, NFT) związane z hiperfosforylowanym białkiem tau (p-tau) oraz odkładanie się zewnątrzkomórkowych płytek starczych, zbudowanych z nierozpuszczalnych form peptydu Aβ (Wojtania, Majewska, Duda, 2024; Winblad i in., 2016).

Pacjenci z zaburzeniami poznawczymi często wykazują uboższą mikroflorę jelitową. Obserwuje się zmniejszenie liczebności bakterii z grupy *Firmicutes*, takich jak *Clostridium*, przy jednoczesnym wzroście bakterii z rodzaju *Bacteroides* (Liu i in., 2019). Dodatkowo badania wykazały, że osoby z przewlekłym zakażeniem *Helicobacter pylori* w żołądku, cierpiące na chorobę Alzheimera, mają bardziej zaawansowane zaburzenia funkcji poznawczych niż osoby niezakażone (Roubaud-Baudron i in., 2012). Ponadto Chen i in. (2016) wykazali, że amyloid produkowany przez bakterie z rodzaju *Escherichia coli* (rodzina *Enterobacteriaceae*) zwiększa syntezę alfa-synukleiny, patologicznego białka, które zaburza barierę krew-mózg i prowadzi do interakcji między szlakami sygnałowymi komórek i stymulacji cytokin prozapalnych.

Ważnym elementem tego mechanizmu jest bariera krew-jelito, która odpowiada za selektywne wchłanianie substancji odżywczych i jednocześnie zapobiega przenikaniu szkodliwych cząsteczek. Zaburzenia w jej szczelności mogą umożliwiać przenikanie amyloidu bakteryjnego z jelit do mózgu, co nasila stan zapalny w tkance nerwowej (Pistollato i in., 2016). Bakterie wytwarzające amyloid przyczyniają się również do nieprawidłowego fałdowania białek, takich jak alfa-synukleina, co jest istotnym czynnikiem w patogenezie AD (Jiang i in., 2018).

Badania neuropatologiczne hipokampu pacjentów z chorobą Alzheimera wykazały obecność lipopolisacharydów, endotoksyn produkowanych przez bakterie Gram-ujemne, takie jak *Escherichia coli* czy *Bacteroides fragilis*. Lipopolisacharydy te są związane z reakcją zapalną w mózgu, a ich stężenie koreluje z zaawansowaniem zaburzeń poznawczych (Chen i in., 2016).

Metabolity bakteryjne, takie jak SCFA, również odgrywają rolę w patogenezie AD. Kwas mśłowy, walerianowy i octowy wpływają na akumulację amyloidu oraz białka tau w mózgu, a jednocześnie modulują aktywność mikrogleju, co może sprzyjać stanom zapalnym (Zhao, Jaber i Lukiw, 2017). Eksperymenty na myszach transgenicznych z modelu APP/PS1, predysponowanych do rozwoju AD, wykazały znaczące różnice w składzie mikroflory jelitowej w porównaniu z grupą kontrolną. Myszy z dysbiozą miały większe odchylenia w liczebności bakterii z rodzin *Proteobacteriaceae*, *Verrucomicrobiaceae*, *Bifidobacteriaceae* i innych, a zmiany te pojawiały się na długo przed powstaniem blaszek amyloidowych (Sun i Shen, 2018).

Li i in. (2019) przeprowadzili badania, które ujawniły, że pacjenci z AD mają wyraźnie mniejszą różnorodność mikrobioty jelitowej w porównaniu z osobami zdrowymi. W miarę progresji choroby zauważono wzrost liczebności bakterii takich jak *Gammaproteobacteria* i *Enterobacteriaceae*. Wyniki te podkreślają istotny wpływ mikroflory jelitowej na patogenезę choroby Alzheimera i wskazują na możliwe kierunki dalszych badań.

3.2. Choroba Parkinsona

W ciągu ostatnich lat zauważa się rosnące zainteresowanie naukowców związkiem pomiędzy mikrobiotą jelitową a rozwojem choroby Parkinsona (ang. Parkinson's Disease, PD). Choroba ta jest neurozwyrodnieniowym schorzeniem, które charakteryzuje się drżeniem spoczynkowym oraz pogorszeniem funkcji motorycznych, wynikającym z degeneracji neuronów istoty czarnej w obrębie śródmózgowia oraz obniżonego poziomu dopaminy w strukturach prądkowia (Żakowicz i in., 2020).

Już dwie dekady temu wysunięto hipotezę, że początki PD mogą mieć miejsce w jelitach – i wiele aktualnych badań zdaje się tę teorię potwierdzać.

W jednym z eksperymentów, który został przeprowadzony na myszach pozbawionych mikrobiomu (zwierzęta w warunkach sterylnych), przeszczepienie flory bakteryjnej od pacjentów z chorobą Parkinsona wywołało u tych zwierząt zaburzenia motoryczne, które przypominały objawy występujące u ludzi (Cryan i in., 2019).

Kluczowym białkiem związanym z patogenezą PD jest patologiczna forma alfa-synukleiny (ASyn), której akumulacja – jeszcze przed wystąpieniem objawów neurologicznych – jest obserwowana w obrębie jelit. Zjawisko to wiąże się z nieprawidłową perystaltyką i zaburzeniami trawiennymi (Perez-Pardo i in., 2017). Dalsze badania wykazały, że nerw błędny pełni funkcję kanału transmisji ASyn z przewodu pokarmowego do ośrodkowego układu nerwowego (Kim i in., 2019). W mózgu natomiast agregaty tego białka aktywują mikroglej, co z kolei nasila produkcję cytokin prozapalnych i wywołuje procesy neurozapalne. Badania z udziałem zwierzęcych modeli choroby potwierdzają, że mechanizm ten prowadzi do uszkodzenia neuronów (Sampson i in., 2016).

Dodatkowo lipopolisacharyd (LPS) – składnik błony komórkowej bakterii Gram-ujemnych – wspomaga tworzenie złogów ASyn, co nasila stan zapalny, zwiększa przepuszczalność bariery jelitowej i pobudza wydzielanie prozapalnych cytokin (Cryan i in., 2019; Sun i Shen, 2018). U pacjentów z PD obserwuje się „nieszczelność jelit”, która sprzyja przedostawaniu się endotoksyn (np. LPS) do krwiobiegu i ich migracji do narządów.

W literaturze pojawiły się także doniesienia na temat znaczących różnic w składzie mikrobioty jelitowej osób z PD w porównaniu z populacją zdrową. Zaobserwowano m.in. zwiększoną liczebność bakterii z rodzaju *Enterobacteriaceae*, których to obecność dodatkowo koreluje z zaburzeniami równowagi i chodu u pacjentów z chorobą Parkinsona. W innym badaniu wykazano podwyższony udział takich bakterii jak: *Clostridium IV*, *Aquabacterium*, *Holdemania*, *Sphingomonas*, *Clostridium XVIII*, *Butyrivibrio* oraz *Anaerotruncus* (Cryan i in., 2019).

Z kolei Marizzoni i in. (2017) odnotowali znaczne zmniejszenie obecności bakterii *Prevotella* – aż o 77,6% w porównaniu z grupą kontrolną. Mikroorganizmy te odpowiadają za syntezę śluzu oraz produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), których niedobór może sprzyjać zwiększonej przepuszczalności jelit i długotrwałej ekspozycji organizmu na endotoksyny. Co więcej, badania Perez-Pardo i in. (2017) wykazały, że *Prevotella* uczestniczy również w syntezie witamin B1 (tiaminy) i B9 (kwasu foliowego).

3.3. Stwardnienie rozsiane i depresja

Badania oceniające skład i zróżnicowanie mikrobioty jelitowej zyskują coraz większe zainteresowanie w kontekście patogenezы oraz metod leczenia stwardnienia rozsianego (ang. *multiple sclerosis*, MS). Obecnie analizuje się powiązania między zmianami flory bakteryjnej jelit a rozwojem MS. Przegląd literatury potwierdza, że stan mikrobioty może predysponować do wystąpienia MS, ale może być również skutkiem tej choroby (van den Hoogen, Laman i 't Hart, 2017). U pacjentów ze zmianami neurologicznymi, specyficznymi dla choroby MS, obserwuje się spadek bakterii jelitowych – *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, które odpowiadają za wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (Mowry i Glenn, 2018). Redukcji ulega również liczba bakterii *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides* i *Prevotella*, a dodatkowo zauważa się wzrost liczby bakterii *Enterobacteriaceae* oraz bakterii z rodzaju *Akkermansia*, które wykazują działanie prozapalne (van den Hoogen, Laman i 't Hart, 2017; Mowry i Glenn, 2018). Aktualne wyniki badań sugerują stosowanie probiotykoterapii, przeszczepu mikrobioty kałowej czy wprowadzenie zmian sposobu żywienia w celu łagodzenia rozwoju objawów MS (Chu i in., 2018).

Zaburzenia w składzie mikroflory jelitowej odnotowuje się także w stresie, depresji czy rozwoju spektrum autyzmu. Literatura potwierdza, że istnieje silny związek między składem mikrobiomu jelitowego a rozwojem zaburzeń psychicznych, takich jak depresja czy stany lękowe (Jiang i in., 2018; Rogers i in., 2016; Tognini, 2017). Pacjenci ze zdiagnozowaną depresją cechowali się innym składem mikrobiomu jelitowego w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Badanie przeprowadzone w 2019 r. wykorzystało metodę sekwencjonowania genetycznego 16S rRNA do analizy próbek kału

pochodzących od 1070 osób w celu opisanie zawartości i zróżnicowania ich mikrobioty jelitowej. Celem eksperymentu była ocena występowania określonych szczepów bakterii, jak również ich korelacja ze wskaźnikami depresji i jakości życia. Wśród pacjentów ze zdiagnozowaną depresją populacje bakterii *Dialister* i *Coproccoccus spp.* były mniej liczne, natomiast obecność *Faecalibacterium* i *Coproccoccus* wytwarzających SCFA korelowała z wyższymi wskaźnikami na skali jakości życia. Następnie oceniono, że jakość życia koreluje pozytywnie również z produkowanymi przez mikroorganizmy jelitowe metabolitami dopaminy (kwasem 3,4-dihydroksyfenylooctowym). Wyniki te dowodzą, że mikrobiota jelitowa odgrywa istotną rolę w kształtowaniu procesów afektywnych (Valles-Colomer i in., 2019). Dash, Syed i Khan (2022) również potwierdzili powiązanie zaburzeń depresyjnych ze zmianami flory bakteryjnej jelit. U pacjentów z depresją stwierdzili zmniejszoną liczbę bakterii typu *Bacteroidetes* przy podwyższonej liczbie bakterii z gatunku *Alistipes* należącego do *Bacteroidetes*. Wzrost liczby bakterii z gatunku *Alistipes* zaobserwowano również w zespole przewlekłego zmęczenia (Frémont i in., 2013). Ponadto zróżnicowany profil mikrobiologiczny zauważa się także wśród pacjentów z zaburzeniami ze spektrum autyzmu (ang. *autism spectrum disorder*, ASD), które jest definiowane jako zaburzenie neurorozwojowe, charakteryzujące się trudnościami w komunikowaniu się, nawiązywaniu więzi społecznych, interpretowaniu emocji (własnych i innych ludzi) oraz w przejawianiu sztywnych wzorców zachowań (Żakowicz i in., 2020). Warto podkreślić, że aż u około 70% dzieci z ASD zaobserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe, co może nasuwać wnioski, że funkcjonowanie mikrobioty jelitowej odgrywa znaczącą rolę w etiologii tego zaburzenia (Skonieczna-Żydecka i in., 2017). Odmienny skład mikrobioty jelitowej w zaburzeniu ze spektrum autyzmu, zaobserwował także zespół Stratiego (2017). Wśród osób z ASD stosunek bakterii z rodzaju *Firmicutes* do bakterii rodzaju *Bacteroidetes* był zaburzony ze względu na redukcję populacji *Bacteroidetes* w porównaniu z grupą kontrolną.

3.4. Rola mikrobiomu jelitowego w zaburzeniach ze spektrum autyzmu

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) są nazywane zaburzeniami neurologicznymi, które wpływają na prawidłowy rozwój mózgu. Niestety, w ciągu ostatnich kilku lat wzrasta liczba zaburzeń ze spektrum autyzmu, a statystyki wykazują, że ASD dotyka 1 na 68 osób na świecie (DeFilippis i Wagner, 2016; Li i in., 2017). Charakteryzuje się ograniczonymi umiejętnościami komunikacyjnymi, słabszym rozumowaniem oraz powtarzalnymi wzorcami zachowań. Obecnie podejmowane są próby oceny mechanizmów molekularnych, które stanowią czynnik etiologiczny ASD, w celu wprowadzenia alternatywnych metod leczenia. Istnieją dowody naukowe, iż czynniki genetyczne – nieprawidłowości w budowie chromosomów – czy czynniki środowiskowe, takie jak stres i dieta, mogą być zaangażowane w patogenezę i rozwój ASD. Ponadto istnieją dowody, że dysbioza mikrobiologiczna jelit koreluje z rozwojem zaburzeń ze spektrum autyzmu. Warto zwrócić uwagę na bakterię *Clostridium*, której obecność w jelicie grubym wykazuje na wyższe ryzyko ASD (Soorya, Kiarashi i Hollander, 2008; Rosenfeld, 2015). Rodzaj bakterii *Clostridium* wytwarza neurotoksynę tężca, która następnie przechodzi przez nerw błędny do ośrodkowego układu nerwowego i powoduje blokadę wydzielanych neuroprzekazników poprzez proteolityczne rozszczepienie białka synaptobrewiny (małe, integralne białko błony pęcherzyków synaptycznych). Wyniki badań Li i in. (2019) dowodzą, że obecność *Clostridium tetani* może być stosowana jako wskaźnik diagnostyczny ASD.

Jak już wyżej wspomniano, mikrobiota matki we wczesnym okresie ciąży jest kluczowa dla rozwoju neurologicznego płodu. W okresie między poczęciem a ciążą czynniki takie jak niezdrowa dieta (Buffington i in., 2016), zakażenie drobnoustrojami (Kim i in., 2017) czy stres metaboliczny (Jašarević i in., 2018) mogą warunkować rozwój dysbiozy mikrobiomu matki, który wpływa na nieprawidłowy rozwój neurologiczny potomstwa i prowadzi do zmian i deficytów behawioralnych (Vuong i in., 2017). Eksperyment przeprowadzony przez Vuong i in. (2020) na mysich modelach trzech kategorii: zarodków leczonych antybiotykami, myszy wolnych od specyficznych patogenów i myszy wolnych od zarazków wykazało, że kolonizacja dominującymi bakteriami tworzącymi przetrwalniki *Clostridia* w mikrobiocie matki prowadzi do zmniejszenia ekspresji genów mózgu płodu i aksonogenezy wzgórzowo-korowej, łączącej wzgórze i korę mózgową, oraz upośledzonego wzrostu

aksonów wzgórzowych (Yaguchi i in., 2014). Z kolei poprzednie badania wykazały, że tworzące przetrwalniki gatunki *Clostridia* obniżają ekspresję genu NTNG1 i minimalizują aksony wzgórzowo-korowe netryny-G1a+, co prowadzi do upośledzenia wzrostu aksonów wzgórzowych (Yaguchi i in., 2014). Vuang i in. (2020) wykazali, że kolonizacja *Bacteroidetes* u myszy będących matkami może znacząco zwiększyć aksony wzgórzowo-korowe netrin-G1a+.

Coraz więcej dowodów wskazuje również na wpływ sposobu porodu w rozwoju ASD. Wzrost liczby cesarskich cięć może również zmienić skład mikroflory jelitowej we wczesnym dzieciństwie i opóźnić adaptację neurologiczną u niemowląt (Rosenfeld, 2015 ; Chen i in., 2017). Co ciekawe, aktualne badanie metaanalizy wykazało, że u dziecka urodzonego przez cesarskie cięcie występuje 23-procentowe ryzyko pojawienia się ASD w porównaniu z dzieckiem urodzonym drogą pochwową (Bilder i in., 2024; Chen i in., 2024; O'Mahony i in., 2009 ; Curran i in., 2015). W najbardziej znaczącym międzynarodowym badaniu populacyjnym, które obejmowało 5 milionów urodzeń z Norwegii, Szwecji, Danii, Finlandii i Australii Zachodniej, każdego uczestnika poddano obserwacji przez okres 36–42 tygodni. Stwierdzono ponad 31 000 przypadków ASD, co potwierdziło hipotezę, że poród przez cesarskie cięcie wiąże się z wyższym ryzykiem ASD niż poród drogą naturalną (Yip i in., 2016).

Kolejnym czynnikiem, na który warto zwrócić uwagę, jest wpływ stosowanej antybiotykoterapii w okresie pierwszych 2–3 lat życia. Od urodzenia do około 3 roku życia mikrobiom człowieka zaczyna się rozwijać i dojrzewać. Stosowanie antybiotyków w tym okresie kształtowania mikrobiomu może zakłócić rozwój chorób o podłożu immunologicznym, metabolicznym i neurologicznym (Arrieta i in., 2014). Antybiotyki wykazują działanie bakteriobójcze i bakteriostatyczne, znacząco zmieniają skład mikrobiologiczny poprzez hamowanie wzrostu drobnoustrojów chorobotwórczych (Ahmed i in., 2013a; Ahmed i in., 2013b; Ahmed i in., 2014). Wczesne i niekontrolowane dawki antybiotyków mogą prowadzić do utraty dominujących typów drobnoustrojów, utraty różnorodności, zmiany aktywności metabolicznej i kolonizacji patogenów (Bourassa i in., 2016; Chen i in., 2017). Leczenie antybiotykami w ciągu 1–2 lat życia może mieć decydujący wpływ na dojrzewanie układu odpornościowego i mieć szkodliwy wpływ na typową mikrobiotę oraz powodować poważne długoterminowe konsekwencje, takie jak: rozwój stanów zapalnych, dysregulację odporności, alergie, infekcje czy rozwój chorób przewodu pokarmowego, między innymi: chorobę Crohna, zapalną chorobę jelit (IBD), zaparcia i biegunkę (Jernberg i in., 2007; Yang i in., 2009; Ubeda i in., 2010; Ni i in., 2017; Warner, 2018). Dalsze badania kohortowe przeprowadzone w trakcie antybiotykoterapii w okresie niemowlęcym i wczesnym dzieciństwie wykazały istotne zmiany w mikrobiocie jelitowej, które mogą być bezpośrednio odpowiedzialne za włączanie lub wyłączenie określonych genów. Wczesne stosowanie i nadużywanie antybiotyków prowadzi do dysbiozy mikrobiologicznej, co może włączać gen autyzmu. Wpływa to na oś jelitowo-mózgową i powoduje modyfikacje epigenetyczne, które potencjalnie ułatwiają patogenezę ASD (Eshraghi i in., 2018).

4. Choroby związane z dysbiozą mikrobiomu – choroby autoimmunologiczne i otyłość

Dysbioza jelitowa, czyli zaburzenie równowagi mikrobioty jelitowej, odgrywa kluczową rolę w patogenie chorób autoimmunologicznych oraz otyłości. Nieprawidłowy skład mikroflory, charakteryzujący się zmniejszoną różnorodnością bakterii oraz nadmiernym wzrostem gatunków patogennych, może prowadzić do aktywacji układu immunologicznego i wywoływać przewlekłe stany zapalne. Badania sugerują, że zmiany w mikrobiocie jelitowej są związane z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), cukrzyca typu 1 czy toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE) (Zhang i in., 2015; Chen i in., 2016; Nikitakis i in., 2017; Luo i in., 2018; Bellando-Randone i in., 2021). Mechanizmy te obejmują zaburzenia w integralności bariery jelitowej, nadmierną produkcję cytokin prozapalnych oraz reakcje krzyżowe między antygenami bakteryjnymi a własnymi tkankami gospodarza, co przyczynia się do rozwoju autoimmunizacji. Na przestrzeni ostatnich lat dysbioza jelit przyciągnęła dużą uwagę badaczy jako czynnik ryzyka chorób autoimmunologicznych. Etiologia chorób autoimmunologicznych cechuje się złożo-

nością i obejmuje zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Genetyczne czynniki ryzyka rozwoju chorób autoimmunologicznych składają się z genów HLA i nie-HLA, których ekspresja zależy od choroby (Greiling i in., 2018; van der Meulen i in., 2019; Frazzei i in., 2022). Z kolei czynniki środowiskowe obejmują palenie, zaburzenia stylu życia, zmniejszoną ekspozycję na słońce i przewlekły stres (Frazzei i in., 2022). Warto podkreślić, iż przyczyna szybkiego wzrostu rozwoju chorób autoimmunologicznych w ostatnim czasie nie została jeszcze dokładnie wyjaśniona, gdyż nie jest zrozumiałe, czy dysbioza jelit jest wynikiem, czy też przyczyną chorób autoimmunologicznych (Jubair i in., 2018; Chang i Choi, 2023).

ROZWÓJ OTYŁOŚCI W DYSBIOZIE JELIT

Najnowsze doniesienia naukowe sugerują, iż nadwaga i otyłość stały się poważnym problemem zdrowia publicznego XXI wieku. Otyłość definiowana jest jako przewlekła choroba, o wieloczynnikowej etiologii, charakteryzująca się nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej, która może prowadzić do poważnych problemów zdrowotnych, takich jak cukrzyca typu 2, choroby sercowo-naczyniowe, nadciśnienie czy nowotwory. Problem otyłości przyjmuje charakter globalny i osiąga poziom epidemii, szczególnie w krajach rozwiniętych. Wzrost jej występowania jest związany z niezdrowym stylem życia, w tym wysokokaloryczną dietą, brakiem aktywności fizycznej oraz czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Najnowsze doniesienia naukowe wskazują na istotną rolę dysbiozy jelitowej w patogenezie nadmiernej masy ciała. Otyłość jest ściśle powiązana z zaburzeniami mikrobiomu jelitowego, które mogą pełnić zarówno przyczynową, jak i skutkową rolę w jej rozwoju. Badania wykazują, że osoby cierpiące na otyłość często charakteryzują się zmniejszoną różnorodnością mikroflory jelitowej oraz nieprawidłową proporcją dwóch głównych grup bakterii: *Firmicutes* i *Bacteroidetes*. Przewaga bakterii rodzaju *Firmicutes* nad *Bacteroidetes* wiąże się z większą wydajnością w przekształcaniu złożonych węglowodanów w łatwo przyswajalne kwasy tłuszczowe, co może doprowadzać do zwiększonego magazynowania energii w postaci tkanki tłuszczowej (Riva i in., 2017). Dodatkowo zaburzony mikrobiom wpływa na metabolizm lipidów, regulację apetytu i stany zapalne, co jest wynikiem oddziaływania krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz endotoksyn bakteryjnych na układ immunologiczny i hormonalny. Dysbioza może również zakłócać integralność bariery jelitowej i prowadzić do zwiększonej przepuszczalności jelit oraz przewlekłego stanu zapalnego, który sprzyja insulinooporności i dalszemu przyrostowi masy ciała. Rodzaj diety jest istotnym czynnikiem wpływającym na modulację mikrobioty jelitowej. Potwierdzono, że dieta w stylu zachodnim (ang. *Western-style diet*, WSD) wykazuje negatywny wpływ na skład i funkcjonowanie mikroflory jelitowej. Taki sposób żywienia charakteryzuje się wysoką zawartością nasyconych kwasów tłuszczowych, cukrów prostych, soli oraz alkoholu (Moszak, Szulińska i Bogdański, 2020; Sonnenburg i in., 2016). WSD sprzyja redukcji liczebności bakterii probiotycznych, takich jak *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, oraz zwiększeniu udziału bakterii patobiontycznych – drobnoustrojów, które w warunkach równowagi mikrobiologicznej są nieszkodliwe, lecz w sytuacji dysbiozy mogą wykazywać działanie prozapalne i sprzyjać chorobom. Niska podaż błonnika ogranicza produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), zwłaszcza maślanu, co osłabia integralność bariery jelitowej i zwiększa jej przepuszczalność. Skutkiem jest translokacja lipopolisacharydów (LPS) do krwiobiegu, prowadząca do przewlekłej odpowiedzi zapalnej (ang. *low-grade inflammation*), która może wpływać na oś jelitowo-mózgową i nasilać zaburzenia metaboliczne.

Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazują, że WSD prowadzi do zwiększenia liczebności bakterii z typu *Firmicutes* przy jednoczesnym zmniejszeniu ilości *Bacteroidetes*. Diety o niskiej zawartości błonnika, bogate w wysoko przetworzoną żywność sprzyjają namnażaniu bakterii takich jak *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Mollicutes*, *Bacteroides* spp., *Alistipes* spp., *Bilophila* spp., *Enterobacteriaceae* (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Shigella*), a jednocześnie obniżają ilość korzystnych drobnoustrojów, w tym *Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Lactobacillus* spp., *Roseburia* spp., *Eubacterium rectale* czy *Enterococcus* (Moszak, Szulińska, Bogdański, 2020).

Interwencje ukierunkowane na modulację mikrobiomu, takie jak stosowanie probiotyków, prebiotyków i zmiany w diecie, stanowią obiecującą strategię wspomagającą terapię otyłości. Modyfikacja diety może doprowadzić do fundamentalnej zmiany warunków życiowych drobnoustrojów jelitowych.

5. Związek między dysbiozą mikrobioty innych narządów ciała a patogenizacją chorób neurodegeneracyjnych

5.1. Mikrobiom jamy ustnej a choroby neurodegeneracyjne

W ostatnich latach naukowcy coraz intensywniej przyglądają się roli mikrobioty jamy ustnej w kontekście utrzymania homeostazy, wpływu na zdrowie ogólne oraz jej powiązań z patogenizacją chorób neurodegeneracyjnych. Społeczność drobnoustrojów obecna w jamie ustnej zajmuje drugie miejsce pod względem liczebności w organizmie człowieka i zasiedla dwa główne obszary: twarde powierzchnie zębów (w tym również protezy) oraz miękkie tkanki błony śluzowej. W skład mikrobioty tego obszaru wchodzi głównie bakterie z typów: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria* i *Proteobacteria* (Hashimoto, 2023; Hou i in., 2022; Aggarwal i in., 2023).

Funkcjonalnie mikrobiota jamy ustnej odpowiada m.in. za wspomaganie pracy układu immunologicznego, regulację ciśnienia tętniczego, neutralizację wolnych rodników, a także za procesy remineralizacji i demineralizacji szkliwa. Bierze również udział w metabolizmie składników odżywczych i wspiera funkcje układu pokarmowego. Wśród osób z zaburzeniami psychicznymi częściej obserwuje się nieprawidłową higienę jamy ustnej, a także pogorszenie stanu przyzębia (Martinez i in., 2022). Takie zaburzenia prowadzą do zwiększonego ryzyka próchnicy, ubytków zębowych oraz braków w uzębieniu (Kisely, 2023). Z kolei badania Coelho i in. (2020) wskazują, że zapalenie przyzębia występuje u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi aż o 45% częściej niż u osób zdrowych.

W kontekście mechanizmów biologicznych coraz więcej dowodów wskazuje na istotny związek między dysbiozą jamy ustnej a chorobami neurodegeneracyjnymi – w szczególności poprzez mechanizm neuroinflamacji. Stan ten polega na aktywacji odpowiedzi zapalnej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a główne role odgrywają tu mikroglej i astrocyty. W warunkach patologicznych komórki te, oprócz funkcji wspierających, mogą także inicjować reakcje zapalne i prowadzić do neurodegeneracji.

Jednym z ciekawych przykładów takiego mechanizmu jest działanie bakterii *Porphyromonas gingivalis*, zdolnych do wytwarzania toksycznych gingipain. Białka te zostały zidentyfikowane w mózgach pacjentów z chorobą Alzheimera. W badaniu na myszach, które zakażano doustnie *P. gingivalis* przez 6 tygodni, wykryto obecność tych bakterii w mózgu oraz korelację między poziomem gingipain a obecnością białka tau i ubikwityny (Dominy i in., 2019). Bakterie te nasilają proces zapalny, uszkodzają neurony i mogą inicjować zmiany neurodegeneracyjne.

Kolejnym patogenem związanym z tym procesem jest *Treponema denticola*, bakteria przyzębia, której obecność wykryto w mózgach pacjentów z chorobą Alzheimera. Wykazuje ona zdolność przenikania do krwiobiegu poprzez uszkodzone naczynia w obrębie przyzębia. Dzięki swoim enzymom proteolitycznym (np. fibrynolizynom) może przemieszczać się do mózgu i wywoływać miejscową neuroinflamację – m.in. przez aktywację mikrogleju i produkcję cytokin prozapalnych (IL-1 β , TNF- α) (Pisani i in., 2023). Długotrwała aktywacja tych mechanizmów przyczynia się do śmierci neuronów, przez co warunkuje rozwój procesów neurodegeneracyjnych.

Zgodnie z aktualną literaturą obecność mikroorganizmów jamy ustnej została potwierdzona zarówno w mózgowiu, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z chorobą Alzheimera i Parkinsona (Emery i in., 2017; Siddiqui, Maciver i Khan, 2022; Weber, Dilthey i Finzer, 2023). Co ciekawe, analiza próbek pośmiertnych wykazała różnice między składem mikrobioty obecnym w mózgu a tą krążącą we krwi (Emery i in., 2022), co sugeruje selektywność drobnoustrojów w kolonizacji struktur nerwowych.

Związek pomiędzy mikrobiotą jamy ustnej a chorobą Parkinsona również został szeroko opisany. Obserwuje się wyraźne różnice w składzie mikrobiomu jamy ustnej i jelit pacjentów z PD w porównaniu z grupami kontrolnymi (Hashimoto, 2023; Jo i in., 2022). Istnieje też korelacja między obecnością określonych bakterii a nasileniem objawów depresyjno-lękowych u pacjentów z PD (Li i in., 2022).

5.2. Mikrobiom skóry w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych

Mimo że skóra stanowi jedno z głównych siedlisk mikrobioty w organizmie człowieka (ze względu na obecność milionów bakterii, grzybów i wirusów na swojej powierzchni), jej wpływ w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych wydaje się mniejszy w porównaniu z mikrobiotą jelitową, jamy ustnej czy mikrobiotą związaną z mózgiem. Wiadomo, że drobnoustroje zasiedlające skórę oddziałują na układ immunologiczny oraz modulują poziom stanu zapalnego w organizmie, co pośrednio może wpływać również na kondycję psychiczną. Co ciekawe, najnowsze doniesienia naukowe wskazują na potencjalny udział mikrobioty skórnej w zaburzeniach neuropsychiatrycznych, głównie poprzez jej oddziaływanie na mikroflorę jelitową (Hashimoto, 2023; Hou i in., 2022; Goswami i in., 2021; Ferraretto i in., 2023).

Warto zwrócić uwagę na wyniki badania przeprowadzonego przez Hermes i in. (2022), w którym zaobserwowano istotną korelację między obecnością bakterii z rodzaju *Lactobacillus* a wskaźnikiem masy ciała (BMI). Z kolei zespół Arikana (2022) przeanalizował próbki od 103 pacjentów z chorobą Parkinsona i wykazał zależność pomiędzy składem mikrobioty pachowej a osłabieniem funkcji poznawczych. Oba te badania sugerują, że mikrobiom skóry może odgrywać pewną rolę w mechanizmach prowadzących do pogorszenia funkcji poznawczych.

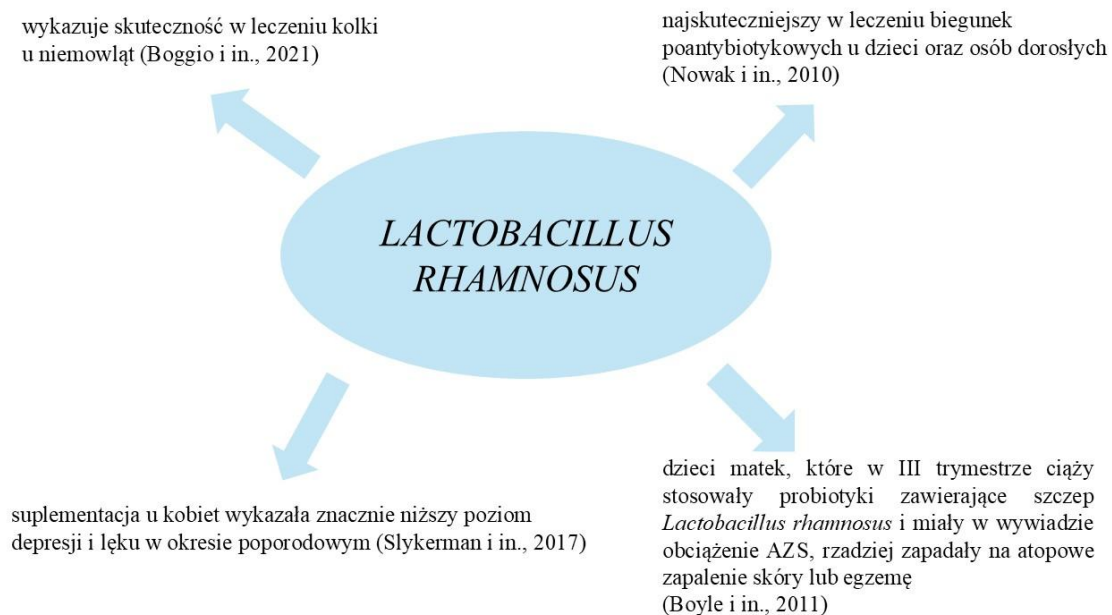
Warto podkreślić, że u pacjentów chorujących na łuszczycę często pojawiającym się objawem psychiatrycznym jest depresja (Armstrong i Read, 2020; Griffiths i in., 2021). Przegląd literatury potwierdza istnienie osi skóra-mikrobiota-mózg w sytuacji, gdy współwystępuje depresja u pacjentów z przewlekłymi ranami (Hadian i in., 2020; Woo i Sibley, 2020; Chen i in., 2021). Ponadto dysbioza mikrobiomu skóry i jelit poprzez rozwój mechanizmów zapalnych i immunologicznych może stanowić czynnik rozwoju łuszczycy (Wang i in., 2021). Shinno-Hashimoto wraz z zespołem (2021) wykazała korelację między mikrobiotą skóry a mikrobiotą jelit, co stanowi przypuszczenie dwukierunkowej komunikacji między nimi. Nie ulega wątpliwości, iż wpływ mikrobioty skóry w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych jest obszarem wymagającym dalszych badań.

5.3. Mikrobiom nosa

Jama nosowa stanowi siedlisko różnorodnej społeczności mikroorganizmów, które warunkują zachowanie homeostazy błony śluzowej nosa i ogólnego funkcjonowania układu odpornościowego (Moloney i in., 2020; Zhao i in., 2024; Chong i in., 2019). Literatura przedstawia, że istnieje związek między dysbiozą mikrobiomu nosa a występowaniem różnych problemów zdrowotnych (Moloney i in., 2020; Chong i in., 2019; Hays, 2016). Mikroflora nosa tworzy złożone połączenia z układem nerwowym poprzez szlak nos-mózg. Mikroorganizmy i ich toksyny mogą migrować z nosa do mózgu przez nerw węchowy, co potencjalnie może rozwijać stany zapalne i przyczyniać się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych (Hashimoto i in., 2023; Xie i in., 2022). Chociaż mikrobiom nosa jest najmniej zbadany w porównaniu z innymi regionami mikrobiomu, istnieje rosnące zainteresowanie jego rolą w chorobach neurologicznych.

6. Probiotyki i prebiotyki jako obiecująca perspektywa w kształtowaniu zdrowia matki i dziecka

Probiotyki i prebiotyki są uznawane za obiecujące narzędzia w kształtowaniu zdrowia matki i dziecka dzięki swoim zdolnościom do modulowania mikrobioty jelitowej. Probiotyki, określane żywymi mikroorganizmami (drobnoustrojami), wykazują korzystny wpływ na zdrowie gospodarza. Oddziałują pozytywnie na czas pasażu jelitowego, zapewniają właściwy rozwój mikroflory zasiedlającej organizm. Wspierają równowagę mikroflory jelitowej i wzmacniają funkcje ochronne jelit, regulację odpowiedzi immunologicznej i produkcję korzystnych metabolitów, takich jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe. Szczepy takie jak *Lactobacillus rhamnosus* czy *Bifidobacterium bifidum* są szczególnie istotne w trakcie ciąży i karmienia piersią, bo wspierają zdrowie matki oraz wpływają na kolonizację mikrobioty noworodka. Poniżej uwzględniono wybrane, korzystne efekty suplementacji *Lactobacillus rhamnosus*.



Rycina 3. Korzystne efekty suplementacji bakterią *Lactobacillus rhamnosus* (źródło: opracowanie własne).

Z kolei prebiotyki, będące składnikami diety niestrawionymi przez organizm, pełnią rolę substratu dla korzystnych bakterii poprzez stymulowanie ich rozwoju. Oligosacharydy mleka kobiecego (HMOs) są naturalnym przykładem prebiotyków, które wspierają kolonizację jelit dziecka przez *Bifidobacterium* – wzmacniają jego układ odpornościowy. Uzupełnianie diety matki o prebiotyki, takie jak inulina czy fruktooligosacharydy (FOS), może poprawiać skład mikrobioty oraz funkcjonowanie układu trawienego.

Zastosowanie probiotyków i prebiotyków w opiece położniczej i pediatrycznej wiąże się z szeregiem korzyści, takich jak zmniejszenie ryzyka alergii, redukcja częstości infekcji oraz ochrona przed rozwojem martwiczego zapalenia jelit (NEC) u wcześniaków. Interwencje te są również obiecujące w prewencji otyłości i chorób metabolicznych w późniejszym życiu dziecka. Integracja probiotyków i prebiotyków w standardowej opiece nad matką i dzieckiem może stanowić ważny krok w kierunku promowania zdrowia i zapobiegania chorobom.

7. Mikrobiom jako czynnik neuroprotekcyjny w funkcjonowaniu poznawczym

Zależność mikrobioty jelitowej i jej wpływu na funkcjonowanie poznawcze – uczenie się, uwagę bądź pamięć – znajduje się w kręgu badań naukowców. Wyniki badań wykazują, iż psychobiotykoterapia przynosi korzyści dla zdrowia psychicznego i funkcji poznawczych poprzez interakcję z bakteriami jelitowymi (Sarkar i in., 2016). Suplementacja psychobiotykami różnicuje skład mikrobioty poprzez wzrost szczelności jelit i redukcję stanu zapalnego, przez co wpływają na spowolnienie rozwoju procesu neurodegeneracyjnego (Perez-Pardo i in., 2017). Probiotykoterapia wykazuje pozytywną korelację z utrzymaniem prawidłowej funkcji bariery jelitowej oraz stymuluje układ odpornościowy do inicjacji procesów przeciwzapalnych. W literaturze można znaleźć wciąż nowe dowody, które potwierdzają rolę szczepów probiotycznych w modulacji osi mikrobiota-jelito-mózg. Snigdha i in. (2022) podkreślają, że suplementacja psychobiotykami doprowadza do znacznej poprawy funkcji

poznawczych, w tym pamięci roboczej, oraz zmniejszenia objawów depresji i lęku. Dodatkowo psychobiotyki wpływają na neurochemiczne szlaki związane z neuroprzekaźnikami, dzięki czemu redukują stan zapalny w mózgu i poprawiają neuroplastyczność. Warto również zwrócić uwagę na różnice w odpowiedzi na psychobiotyki w zależności od płci oraz etapu życia – badania sugerują, że efektywność terapii probiotycznej może być zróżnicowana w różnych grupach demograficznych (Snigdha i in., 2022). Poniżej przedstawiono wpływ suplementacji wybranymi szczepami bakterii na mózg, funkcje poznawcze i emocje.

Tabela 1. Reprezentacja wybranych bakterii i ich wpływ na mózg, funkcje poznawcze i emocje.

Rodzaj bakterii	Efekt suplementacji	Źródło
<i>Lactobacillus helveticus</i>	Okres trwania suplementacji: 12 tygodni; poprawa uwagi i pamięci roboczej wśród zdrowych osób starszych	Chung i in., 2014
<i>Bifidobacterium longum</i> 1714	Nieznaczna poprawa efektywności pamięci wzrokowo-przestrzennej w zadaniu na zapamiętywanie słów; moduluje proces synaptogenezy i przyczynia się do łagodzenia objawów depresji; znaczna poprawa długości i jakości snu w trakcie okresu stresu egzaminacyjnego	Allen i in., 2016; Moloney i in., 2020; Zhao i in., 2024
<i>Lactobacillus plantarum</i> DR7	Okres trwania suplementacji: 12 tygodni; poprawa pamięci, uwagi, uczenia się asocjacyjnego	Chong i in., 2019
<i>L. rhamnosus</i> (JB-1)	Redukcja stresu; wzmacnia ekspresję białek, które są zaangażowane w aktywację i dojrzewanie komórek nerwowych; reguluje mielinizację i proces neurogenezy w mysim modelu zwierzęcym; reguluje zaburzenia nastroju w szczurzym modelu przewlekłego stresu, przywraca równowagę neurochemiczną mózgu	Kochalska i in., 2020; Jarosz i in., 2024
<i>L. plantarum</i> 90sk i <i>B. adolescentis</i> 150	Redukcja objawów i zachowań depresyjnych	Yunes i in., 2020
<i>Lactobacillus helveticus</i> (R0052)	Odnotowano wzrost stężenia SCFA I kwasu octowego; wyższe stężenie cytokin przeciwzapalnych IL-6, IL-10 ($p < 0,001$) i redukcja cytokin prozapalnych TNF- α	Oliveira i Pamer, 2023
<i>Bifidobacterium breve</i> (A1)	Zahamowanie postępu atrofikii mózgu	Asaoka i in., 2022

8. Martwicze zapalenie jelit – rola oligosacharydów i probiotyków mleka kobiecego w mikrobiomie noworodków

Martwicze zapalenie jelit (ang. *necrotizing enterocolitis*, NEC), inaczej obumierające zapalenie jelita, cechuje się występowaniem zmian martwiczych ogniskowych bądź rozlanych w obrębie błony śluzowej jelita cienkiego lub grubego. Jest główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności na oddziałach intensywnej terapii wśród noworodków. Należy do najczęstszych schorzeń wymagających interwencji chirurgicznej w okresie noworodkowym. NEC charakteryzuje się nasiloną i destrukcyjną reakcją zapalną w odpowiedzi na dysbiozę jelitową, co prowadzi do uszkodzenia tkanek i utraty integralności bariery jelitowej. W dalszym ciągu dokładna patogenеза martwiczego zapalenia jelit pozostaje tematem intensywnych badań, jednak wiadomo, że niemowlęta karmione piersią są w dużej mierze chronione przed rozwojem NEC, co zdecydowanie sugeruje, że składniki obecne w mleku matki mają charakter ochronny (Nolan, Parks i Good, 2020).

W trakcie obserwacji niemowląt z rozwojem NEC znaleziono dowody na dysbiozę bakteryjną jelit w porównaniu ze zdrowymi niemowlętami, co prowadzi do hipotezy, że nieprawidłowa kolonizacja bakteryjna jelit jest cechą przyczyniającą się do rozwoju martwiczego zapalenia jelit (Claud i Walker, 2001; Warner i in., 2016; Mai i in., 2011). Ponadto narażenie na antybiotyki lub inhibitory pompy protonowej wiązało się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju NEC, gdyż, jak już jest wiadome, czynniki te mogą modulować mikrobiom (Cotten i in., 2009; Singh i in., 2016).

Mleko matki urodzonych wcześniaków zawiera wiele składników immunomodulujących, między innymi: rozpuszczalną immunoglobulinę A (IgA), czynniki wzrostu i prebiotyki. Czynniki te mają znane mechanizmy ochronne przed dysbiozą jelitową, dysfunkcją bariery jelitowej i ryzykiem NEC (Nolan, Parks i Good, 2020). Korzyści mleka matki dla prawidłowego rozwoju jelit zostały potwierdzone przy użyciu hodowli *ex vivo* enteroidów, które pochodziły od noworodków myszy i wcześniaków ludzkich, u których ekspozycja na mleko matki zwiększyła wzrost i proliferację enteroidów (Lanik i in., 2018). Enteroidy określane są jako trójwymiarowe struktury komórkowe hodowane w warunkach laboratoryjnych, które odwzorowują funkcję i budowę nabłonka jelitowego. Są uzyskiwane z komórek macierzystych jelita i służą jako model do badań nad fizjologią, chorobami jelit oraz testowania nowych terapii. Dzięki enteroidom można testować nowe strategie leczenia, np. terapie probiotyczne, przeciwzapalne czy regeneracyjne, co może pomóc w zmniejszeniu śmiertelności i powikłań związanych z NEC.

Z dostępnych źródeł naukowych wynika, iż mleko matki jest znanym mechanizmem ochronnym przed rozwojem NEC, a rola oligosacharydów mleka ludzkiego (HMO) wciąż pozostaje w obszarze intensywnych badań. Jednym z doświadczeń, które warto przytoczyć, jest badanie przedkliniczne przeprowadzone na myszach noworodkowych, które wykazało, że suplementacja HMO-2'FL spowodowała zmniejszenie nasilenia NEC w warunkach eksperymentalnych z równoczesnym zmniejszeniem ekspresji genu prozapalnych cytokin w jelicie cienkim, jak również wykazała funkcję ochronną jelita cienkiego (Good i in., 2016). Innym przykładem potwierdzającym tę teorię są wyniki badań Autran i in. (2018), którzy w celu scharakteryzowania zawartości HMO w mleku matki przeprowadzili wielośrodową analizę kohortową składu mleka (na liczbie 200 matek) i ocenili ryzyko rozwoju NEC u karmionych piersią niemowląt o niskiej masie urodzeniowej. Wyniki tego badania wskazują, że wyższe stężenie HMO disialyllacto-N-tetraose (DSLNT) w mleku matki wiąże się z niższym ryzykiem rozwoju martwiczego zapalenia jelit u niemowlęcia.

ZASTOSOWANIE PROBIOTYKÓW W ZAPOBIEGANIU MARTWICZEMU ZAPALENIU JELIT

Suplementacja probiotykami w zapobieganiu NEC została po raz pierwszy opisana dwie dekady temu w szpitalu Simon Bolivar w Bogocie w Kolumbii, gdzie 1237 niemowlętom podano *Lactobacillus acidophilus* i *B. infantis* w dawce $2,5 \times 10^8$. Dzieci te porównano z grupą kontrolną – suplementacja spowodowała zmniejszenie częstości występowania NEC ($p < 0,0005$) i zmniejszenie śmiertelności związanej z NEC ($p < 0,0005$) (Hoyos, 1999). Wyniki badań potwierdziły, że względne ryzyko wystą-

pienia NEC u wcześniaków jest znacząco zmniejszone w przypadku suplementacji szczepów probiotycznych, które zawierają kombinację szczepów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* (van den Akker i in., 2018; Lin i in., 2008; Guthmann i in., 2016).

Kolejnym dowodem jest badanie Olsen i in. (2016), którzy przedstawili systematyczny przegląd i metaanalizę 12 badań obejmujących 10 800 wcześniaków lub niemowląt o niskiej masie urodzeniowej, suplementujących łączone szczepy *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, u których stwierdzono istotnie zmniejszone ryzyko NEC (RR = 0,55, 95% CI, 0,39–0,78; $p = 0,0006$) i ogólną śmiertelność (RR = 0,72, 95% CI, 0,61–0,85; $p < 0,0001$) w porównaniu ze zdrowymi osobami grupy kontrolnej (Olsen i in., 2016). Wyniki powyższych badań potwierdzają rosnące dowody na skuteczność probiotyków jako strategii zapobiegawczej w NEC.

9. Podsumowanie

Przegląd literatury dowodzi, że na przestrzeni ostatnich lat znaczenie mikroflory jelitowej, mechanizmów komunikacji z mózgiem oraz suplementacja probiotyków wzbudziły duże zainteresowanie. Mikrobiom człowieka jako zróżnicowana i dynamiczna populacja mikroorganizmów pełni fundamentalną rolę w zdrowiu i chorobie, co czyni go kluczowym obszarem zainteresowania w opiece położniczej i pielęgniarstwie. Zaburzenie równowagi mikrobiomu, określane dysbiozą, sprzyja rozwojowi chorób neurodegeneracyjnych i zaburzeniom funkcji poznawczych. Ponadto poznane substancje biochemiczne syntezowane przez bakterie biorą udział w utrzymaniu homeostazy organizmu, fizjologii układu pokarmowego, regulacji układu odpornościowego oraz pracy ośrodkowego układu nerwowego. W monografii uwzględniono wpływ czynników prenatalnych i postnatalnych na modulację mikroflory jelitowej oraz ich znaczenie dla zdrowia matki i dziecka. Zauważono, że poród drogą naturalną oraz karmienie piersią promują rozwój korzystnych bakterii, takich jak *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, podczas gdy poród drogą cesarskiego cięcia i mleko modyfikowane mogą prowadzić do zaburzeń mikrobioty. Kluczowe dla modulacji mikroflory okazują się także czynniki postnatalne, wśród których podkreśla się rodzaj karmienia, kontakt z otoczeniem oraz suplementację probiotykami i prebiotykami, które wspierają rozwój dobroczynnych bakterii oraz produkcję metabolitów, między innymi krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, mogące stanowić obiecującą interwencję w prewencji infekcji, zaburzeń metabolicznych oraz innych problemów związanych ze stresem czy depresją poporodową. Podsumowując, znajomość tematyki mikrobiomu w połączeniu z praktyką położniczą i pielęgniarstwą może w sposób znaczący przyczynić się do poprawy jakości opieki i wyników zdrowotnych wśród populacji matek i dzieci.

Bibliografia

- Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. 2014. The placenta harbors a unique microbiome. *Science Translational Medicine* 6, nr art. 237ra65. DOI: [10.1126/scitranslmed.3008599](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599).
- Aggarwal N., Kitano S., Puah G.R.Y., Kittelmann S., Hwang I.Y., Chang M.W. 2023. Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chemical Reviews* 123, str. 31–72. DOI: [10.1021/acs.chemrev.2c00431](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00431).
- Agostoni E., Chinnock J.E., De Daly M.B., Murray J.G. 1957. Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. *Journal of Physiology* 135, str. 182–205. DOI: [10.1113/jphysiol.1957.sp005703](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1957.sp005703).
- Ahmed V., Kumar J., Kumar M., Chauhan M., Dahiya P., Chauhan N. 2014. Functionalised Iron Nanoparticle–Penicillin G Conjugates: A Novel Strategy to Combat the Rapid Emergence of β -Lactamase Resistance Among Infectious Micro-Organism. *Journal of Experimental Nanoscience* 10, str. 718–728. DOI: [10.1080/17458080.2014.881570](https://doi.org/10.1080/17458080.2014.881570).
- Ahmed V., Kumar M., Kumar J., Chauhan M., Chauhan N. 2013a. Nanogold/Polyaniline/Penicillin G Nanoconjugates: A Novel Nanomedicine. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* 63, str. 86–91. DOI: [10.1080/00914037.2013.769252](https://doi.org/10.1080/00914037.2013.769252).

- Ahmed V., Kumar J., Kumar M., Chauhan M.B., Vij M., Ganguli M., Chauhan N.S. 2013b. Synthesis, characterization of penicillin G capped silver nanoconjugates to combat β -lactamase resistance in infectious microorganism. *Journal of Biotechnology* 163, str. 419–424. DOI: [10.1016/j.jbiotec.2012.12.002](https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2012.12.002).
- Allen A.P., Hutch W., Borre Y.E., Kennedy P.J., Temko A., Boylan G., Murphy E., Cryan J.F., Dinan T.G., Clarke G. 2016. Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Translational Psychiatry* 6(11), str. 939. DOI: [10.1038/tp.2016.191](https://doi.org/10.1038/tp.2016.191).
- Andreo-Martínez P., Rubio-Aparicio M., Sánchez-Meca J., Veas A., Martínez-González A.E. 2022. A meta-analysis of gut microbiota in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 52(3), str. 1374–1387. DOI: [10.1007/s10803-021-05002-y](https://doi.org/10.1007/s10803-021-05002-y).
- Arbolea S., Sánchez B., Milani C., Duranti S., Solís G., Fernández N., de los Reyes-Gavilán C.G., Ventura M., Margolles A., Gueimonde M. 2015. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *Journal of Pediatrics* 166(3), str. 538–544. DOI: [10.1016/j.jpeds.2014.09.041](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.041).
- Ardissone A.N., Cruz D.M., Davis-Richardson A.G., Rechcigl K.T., Li N., Drew J.C., Murgas-Torrazza R., Sharma R., Hudak M.L., Triplett E.W., Neu J. 2014. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLOS ONE* 9(3), str. 1–8. DOI: [10.1371/journal.pone.0090784](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090784).
- Arikan M., Yildiz Z., Kahraman Demir T., Yilmaz N.H., Sen A., Hanoglu L., Yildirim S. 2022. Axillary microbiota is associated with cognitive impairment in Parkinson's disease patients. *Microbiology Spectrum* 10(1), nr art. 0235821. DOI: [10.1128/spectrum.02358-21](https://doi.org/10.1128/spectrum.02358-21).
- Armstrong A.W., Read C. 2020. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *JAMA* 323(19), str. 1945–1960. DOI: [10.1001/jama.2020.4006](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006).
- Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Amenyogbe N., Brown E.M., Finlay B. 2014. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in Immunology* 5, nr art. 427. DOI: [10.3389/fimmu.2014.00427](https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00427).
- Asaoka D., Xiao J., Takeda T., Yanagisawa N., Yamazaki T., Matsubara Y., Sugiyama H., Endo N., Higa M., Kasanuki K., Ichimiya Y., Kido S., Ohno K., Bernier F., Katsumata N., Nagahara A., Arai H., Ohkusa T., Sato N. 2022. Effect of probiotic Bifidobacterium breve in improving cognitive function and preventing brain atrophy in older patients with suspected mild cognitive impairment: results of a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 88(1), str. 75–95. DOI: [10.3233/JAD-220148](https://doi.org/10.3233/JAD-220148).
- Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y., Cheng G., Yamasaki S., Saito T., Ohba Y., Taniguchi T., Takeda K., Hori S., Ivanov I.I., Umesaki Y., Itoh K., Honda K. 2011. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science* 331(6015), str. 337–341. DOI: [10.1126/science.1198469](https://doi.org/10.1126/science.1198469).
- Autran CA., Kellman BP., Kim JH., Asztalos E., Blood AB., Spence ECH., Patel AL., Hou J., Lewis NE., Bode L. 2018. Human milk oligosaccharide composition predicts risk of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Gut* 67(6), str. 1064–1070. DOI: [10.1136/gutjnl-2016-312819](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312819).
- Bager P., Wohlfahrt J., Westergaard T. 2008. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clinical and Experimental Allergy* 38(4), str. 634–642. DOI: [10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x).
- Bailey M.T., Dowd S.E., Galley J.D., Hufnagle A.R., Allen R.G., Lyte M. 2011. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain, Behavior, and Immunity* 25(3), str. 397–407. DOI: [10.1016/j.bbi.2010.10.023](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.023).
- Bairamian D., Sha S., Rolhion N., Sokol H., Dorothée G., Lemere C.A., Krantic S. 2022. Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration* 17(1), nr art.. 19. DOI: [10.1186/s13024-022-00522-2](https://doi.org/10.1186/s13024-022-00522-2).
- Bartnicka A., Gałęcka M., Mazela J. 2016. Wpływ czynników prenatalnych i postnatalnych na mikrobiotę jelitową noworodków. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 13, str. 112–116.

- Bellando-Randone S., Russo E., Venerito V., Matucci-Cerinic M., Iannone F., Tangaro S., Amedei A. 2021. Exploring the oral microbiome in rheumatic diseases: state of art and future prospective in personalized medicine with an AI approach. *Journal of Personalized Medicine* 11(7), nr art. 625. DOI: [10.3390/jpm11070625](https://doi.org/10.3390/jpm11070625).
- Berthoud H.R., Neuhuber W.L. 2000. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Autonomic Neuroscience* 85(1–3), str. 1–17. DOI: [10.1016/S1566-0702\(00\)00215-0](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(00)00215-0).
- Biagioli M., Carino A., Fiorucci C., Marchianò S., Di Giorgio C., Roselli R., Magro M., Distrutti E., Bereshchenko O., Scarpelli P., Zampella A., Fiorucci S. 2019. GPBAR1 Functions as Gatekeeper for Liver NKT Cells and provides Counterregulatory Signals in Mouse Models of Immune-Mediated Hepatitis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 8(3), str. 447–473. DOI: [10.1016/j.jcmgh.2019.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.06.003).
- Białoń N., Górka D., Górka M. 2024. The brain-gut axis: communication mechanisms and the role of the microbiome as a neuroprotective factor in the development of neurodegenerative diseases: a literature overview. *AIMS Neuroscience* 11(3), str. 289–311. DOI: [10.3934/Neuroscience.2024019](https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2024019).
- Bilder DA., Sullivan S., Hughes MM., Dalton S., Hall-Lande J., Nicholls C., Bakian AV. 2024. Regional differences in autism and intellectual disability risk associated with cesarean section delivery. *Autism Research* 17(11), str. 2418–2429. DOI: [10.1002/aur.3247](https://doi.org/10.1002/aur.3247).
- Boggio Marzet C., Burgos F., Del Compare M., Gerold I., Tabacco O., Vinderola G. 2022. Approach to probiotics in pediatrics: the role of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Archivos Argentinos de Pediatría* 120(1), str. 1–7. 1-DOI: [10.5546/aap.2022.eng.e1](https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e1).
- Bourassa M.W., Alim I., Bultman S.J., Ratan R.R. 2016. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health? *Neuroscience Letters* 625, str. 56–63. DOI: [10.1016/j.neulet.2016.02.009](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.009).
- Boyle RJ., Ismail IH., Kivivuori S., Licciardi PV., Robins-Browne RM., Mah LJ., Axelrad C., Moore S., Donath S., Carlin JB., Lahtinen SJ., Tang ML. 2011. *Lactobacillus* GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy* 66(4), str. 509–516. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2010.02507.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02507.x).
- Brown K., DeCoffe D., Molcan E., Gibson D.L. 2012. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients* 4(8), str. 1095–1119. DOI: [10.3390/nu4081095](https://doi.org/10.3390/nu4081095).
- Buffington S.A., Di Prisco G.V., Auchtung T.A., Ajami N.J., Petrosino J.F., Costa-Mattioli M. 2016. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell* 165(7), str. 1762–1775. DOI: [10.1016/j.cell.2016.06.001](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.001).
- Butel M.J., Suau A., Campeotto F., Magne F., Aires J., Ferraris L., Kalach N., Leroux B., Dupont C. 2007. Conditions of bifidobacterial colonization in preterm infants: a prospective analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 44(5), str. 577–582. DOI: [10.1097/MPG.0b013e3180406b20](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3180406b20).
- Chang S.H., Choi Y. 2023. Gut dysbiosis in autoimmune diseases: association with mortality. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 13, nr art. 1157918. DOI: [10.3389/fcimb.2023.1157918](https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1157918).
- Chen D., He J., Li J., Zou Q., Si J., Guo Y., Yu J., Li C., Wang F., Chan T., Shi H. 2021. Microbiome and metabolome analyses reveal novel interplay between the skin microbiota and plasma metabolites in psoriasis. *Frontiers in Microbiology* 12, nr art. 643449. DOI: [10.3389/fmicb.2021.643449](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.643449).
- Chen G., Chiang W.L., Shu B.C., Guo Y.L., Chiou S.T., Chiang T.L. 2017. Associations of caesarean delivery and the occurrence of neurodevelopmental disorders, asthma or obesity in childhood based on Taiwan birth cohort study. *BMJ Open* 7(9), nr art. 017086. DOI: [10.1136/bmjopen-2017-017086](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017086).
- Chen J., Ryu E., Hathcock M., Ballman K., Chia N., Olson J.E., Nelson H. 2016. Impact of demographics on human gut microbial diversity in a US Midwest population. *PeerJ* 4, nr art. 1514. DOI: [10.7717/peerj.1514](https://doi.org/10.7717/peerj.1514).

- Chen M., Lin Y., Yu C., Fu R., Shentu H., Yao J., Huang J., He Y., Yu M. 2024. Effect of cesarean section on the risk of autism spectrum disorders/attention deficit hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 309(2), str. 439–455. DOI: [10.1007/s00404-023-07059-9](https://doi.org/10.1007/s00404-023-07059-9).
- Chen S.G., Stribinskis V., Rane M.J., Demuth D.R., Gozal E., Roberts A.M., Jagadapillai R., Liu R., Choe K., Shivakumar B., Son F., Jin S., Kerber R., Adame A., Masliah E., Friedland R.P. 2016. Exposure to the functional bacterial amyloid protein curli enhances alpha-synuclein aggregation in aged Fischer 344 rats and *Caenorhabditis elegans*. *Scientific Reports* 6, nr art. 34477. DOI: [10.1038/srep34477](https://doi.org/10.1038/srep34477).
- Chong H.X., Yusoff N.A.A., Hor Y.Y., Lew L.C., Jaafar M.H., Choi S.B., Yusoff M.S.B., Wahid N., Abdullah M.F.I.L., Zakaria N., Ong K.L., Park Y.H., Liong M.T. 2019. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Beneficial Microbes* 10(4), str. 355–373. DOI: [10.3920/BM2018.0135](https://doi.org/10.3920/BM2018.0135).
- Chu F., Shi M., Lang Y., Shen D., Jin T., Zhu J., Cui L. 2018. Gut microbiota in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: current applications and future perspectives. *Mediators of Inflammation* 2018, nr art. 8168717. DOI: [10.1155/2018/8168717](https://doi.org/10.1155/2018/8168717).
- Chung Y.C., Jin H.M., Cui Y., Kim D.S., Jung J.M., Park J.I., Jung E.S., Choi E.K., Chae S.W. 2014. Fermented milk of *Lactobacillus helveticus* IDCC3801 improves cognitive functioning during cognitive fatigue tests in healthy older adults. *Journal of Functional Foods* 10, str. 465–474. DOI: [10.1016/j.jff.2014.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.07.007).
- Claud E.C., Walker W.A. 2001. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB Journal* 15(8), str. 1398–1403. DOI: [10.1096/fj.00-0833hyp](https://doi.org/10.1096/fj.00-0833hyp).
- Coelho J.M.F., Miranda S.S., da Cruz S.S., dos Santos D.N., Trindade S.C., Cerqueira E.M.M., Passos-Soares J.S., Costa M.D.C.N., Figueiredo A.C.M.G., Hintz A.M., de Almeida A.R.B., Pereira M.N., de Souza N.M., Barreto M.L., Gomes-Filho I.S. 2020. Common mental disorder is associated with periodontitis. *Journal of Periodontal Research* 55(2), str. 221–228. DOI: [10.1111/jre.12705](https://doi.org/10.1111/jre.12705).
- Collado M.C., Cernada M., Neu J., Pérez-Martínez G., Gormaz M., Vento M. 2015. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants. *Pediatric Research* 77(6), str. 726–731. DOI: [10.1038/pr.2015.54](https://doi.org/10.1038/pr.2015.54).
- Cotten C.M., Taylor S., Stoll B., Goldberg R.N., Hansen N.I., Sánchez P.J., Ambalavanan N., Benjamin D.K. 2009. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 123(1), str. 58–66. DOI: [10.1542/peds.2007-3423](https://doi.org/10.1542/peds.2007-3423).
- Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaanssen T.F.S., Boehme M., Codagnone M.G., Cusotto S., Fulling C., Golubeva A.V., Guzzetta K.E., Jaggar M., Long-Smith C.M., Lyte J.M., Martin J.A., Moloney G.M., Morelli E., Morillon D., O'Connor R., Cruz-Pereira J.S., Rea K., Ritz N.L., Sherwin E., Spichak S., Teichman E.M., van de Wouw M., Ventura-Silva A.P., Wallace-Fitzsimons S.E., Hyland N.P., Clarke G., Dinan T.G. 2019. The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews* 99(4), str. 1877–2013. DOI: [10.1152/physrev.00018.2018](https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018).
- Cukrowska B. 2016. Znaczenie programowania mikrobiotycznego w rozwoju przewlekłych chorób infekcyjnych. *Standardy Medyczne Pediatria* 13, str. 1019–1028.
- Cuna A., Morowitz M.J., Ahmed I., Umar S., Sampath V. 2021. Dynamics of the preterm gut microbiome in health and disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 320(4), str. 411–419. DOI: [10.1152/ajpgi.00399.2020](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00399.2020).
- Curran E.A., O'Neill S.M., Cryan J.F., Kenny L.C., Dinan T.G., Khashan A.S., Kearney P.M. 2015. Research review: birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 56(5), str. 500–508. DOI: [10.1111/jcpp.12351](https://doi.org/10.1111/jcpp.12351).
- Daniel H. 2020. Diet and the gut microbiome: from hype to hypothesis. *British Journal of Nutrition* 124(5), str. 521–530. DOI: [10.1017/S0007114520001142](https://doi.org/10.1017/S0007114520001142).
- Dantzer R. 2009. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 29(2), str. 247–264. DOI: [10.1016/j.iac.2009.02.002](https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.02.002).

- Dash S., Syed Y.A., Khan M.R. 2022. Understanding the role of the gut microbiome in brain development and its association with neurodevelopmental psychiatric disorders. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 10, str. 880544. DOI: [10.3389/fcell.2022.880544](https://doi.org/10.3389/fcell.2022.880544).
- De Vadder F., Grasset E., Holm L.M., Karsenty G., Macpherson A.J., Olofsson L.E., Bäckhed F. 2018. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115(25), str. 645. DOI: [10.1073/pnas.1720017115](https://doi.org/10.1073/pnas.1720017115).
- DeFilippis M., Wagner K.D. 2016. Treatment of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Psychopharmacology Bulletin* 46(2), str. 18–41.
- DiGiulio D.B., Romero R., Amogan H.P., Kusanovic J.P., Bik E.M., Gotsch F., Kim C.J., Erez O., Edwin S., Relman D.A. 2008. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLOS ONE* 3(8), nr art. 3056. DOI: [10.1371/journal.pone.0003056](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003056).
- Dinan T.G., Cryan J.F. 2017. Brain-gut-microbiota axis and mental health. *Psychosomatic Medicine* 79(8), str. 920–926. DOI: [10.1097/PSY.0000000000000519](https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000519).
- Dinan T.G., Stanton C., Cryan J.F. 2013. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry* 74(10), str. 720–726. DOI: [10.1016/j.biopsych.2013.05.001](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001).
- Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C., Cryan J.F. 2015. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *Journal of Psychiatric Research* 63, str. 1–9. DOI: [10.1016/j.jpsychires.2015.02.021](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.021).
- Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 107(26), str. 11971–11975. DOI: [10.1073/pnas.1002601107](https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107).
- Dominy SS., Lynch C., Ermini F., Benedyk M., Marczyk A., Konradi A., Nguyen M., Haditsch U., Raha D., Griffin C., Holsinger LJ., Arastu-Kapur S., Kaba S., Lee A., Ryder MI., Potempa B., Mydel P., Hellvard A., Adamowicz K., Hasturk H., Walker GD., Reynolds EC., Faull RLM., Curtis MA., Dragunow M., Potempa J. 2019. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances* 5(1), nr art. eaau3333. DOI: [10.1126/sciadv.aau3333](https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333).
- Dupraz L., Magniez A., Rolhion N., Richard ML., Da Costa G., Touch S., Mayeur C., Planchais J., Agus A., Danne C., Michaudel C., Spatz M., Trottein F., Langella P., Sokol H., Michel ML. 2021. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids regulate IL-17 production by mouse and human intestinal $\gamma\delta$ T cells. *Cell Reports* 36(1) nr art. 109332. DOI: [10.1016/j.celrep.2021.109332](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109332).
- Emery D.C., Davies M., Cerajewska T.L., Taylor J., Hazell M., Paterson A., Allen-Birt S.J., West N.X. 2022. High resolution 16S rRNA gene Next Generation Sequencing study of brain areas associated with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 14, nr art. 1026260. DOI: [10.3389/fnagi.2022.1026260](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1026260).
- Emery D.C., Shoemark D.K., Batstone T.E., Waterfall C.M., Coghill J.A., Cerajewska T.L., Davies M., West N.X., Allen S.J. 2017. 16S rRNA Next Generation Sequencing analysis shows bacteria in Alzheimer's post-mortem brain. *Frontiers in Aging Neuroscience* 9, nr art. 195. DOI: [10.3389/fnagi.2017.00195](https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00195).
- Enaud R., Vandenborgh T., Coron N., Bazin T., Prevel R., Schaefferbeke T., Berger P., Fayon M., Lamireau T., Delhaes L. 2018. The mycobioome: a neglected component in the microbiota-gut-brain axis. *Microorganisms* 6(1), nr art. 22. DOI: [10.3390/microorganisms6010022](https://doi.org/10.3390/microorganisms6010022).
- Eshraghi R.S., Deth R.C., Mittal R., Aranke M., Kay S.S., Moshiree B., Eshraghi A.A. 2018. Early disruption of the microbiome leading to decreased antioxidant capacity and epigenetic changes: implications for the rise in autism. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 12, nr art. 256. DOI: [10.3389/fncel.2018.00256](https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00256).
- Ferraretto A., Donetti E., García-Mena J., Pacheco-López G. 2023. Editorial: the gut-skin-brain axis in human health and disease. *Frontiers in Nutrition* 10, nr art. 1155614. DOI: [10.3389/fnut.2023.1155614](https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1155614).

- Forssberg H. 2019. Microbiome programming of brain development: implications for neurodevelopmental disorders. *Developmental Medicine And Child Neurology* 61(7), str. 744–749. DOI: [10.1111/dmcn.14208](https://doi.org/10.1111/dmcn.14208).
- Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F. 2017. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress* 7, str. 124–136. DOI: [10.1016/j.ynstr.2017.03.001](https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001).
- Frazzei G., Vollenhoven R.F., Jong B.A., Siegelaar S.E., Schaardenburg D. 2022. Przedkliniczna choroba autoimmunologiczna: porównanie reumatoidalnego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego układowego, stwardnienia rozsianego i cukrzycy typu 1. *Frontiers in Immunology* 13, nr art. 899372. DOI: [10.3389/fimmu.2022.899372](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.899372).
- Frémont M., Coomans D., Massart S., De Meirleir K. 2013. High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of intestinal microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Anaerobe* 22, str. 50–56. DOI: [10.1016/j.anaerobe.2013.06.002](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.06.002).
- Fusco W., Lorenzo M.B., Cintoni M., Porcari S., Rinninella E., Kaitsas F., Lener E., Mele M.C., Gasbarrini A., Collado M.C., Cammarota G., Ianaro G. 2023. Short-chain fatty-acid-producing bacteria: key components of the human gut microbiota. *Nutrients* 15(9), nr art. 2211. DOI: [10.3390/nu15092211](https://doi.org/10.3390/nu15092211).
- Gałęcka M., Bartnicka A., Szewc M., Mazela J. 2016. Kształtowanie się mikrobioty jelitowej u niemowląt warunkiem zachowania zdrowia. *Standardy Medyczne Pediatria* 13, str. 359–367.
- Gareau M.G., Wine E., Rodrigues D.M., Cho J.H., Whary M.T., Philpott D.J., MacQueen G., Sherman P.M. 2011. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut* 60(3), str. 307–317. DOI: [10.1136/gut.2009.202515](https://doi.org/10.1136/gut.2009.202515).
- González Olmo B.M., Butler M.J., Barrientos R.M. 2021. Evolution of the human diet and its impact on gut microbiota, immune responses, and brain health. *Nutrients* 13(1), nr art. 196. DOI: [10.3390/nu13010196](https://doi.org/10.3390/nu13010196).
- Good M., Sodhi C.P., Yamaguchi Y., Jia H., Lu P., Fulton W.B., Martin L.Y., Prindle T., Nino D.F., Zhou Q., Ma C., Ozolek J.A., Buck R.H., Goehring K.C., Hackam D.J. 2016. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose attenuates the severity of experimental necrotising enterocolitis by enhancing mesenteric perfusion in the neonatal intestine. *British Journal of Nutrition* 116(7), str. 1175–1187. DOI: [10.1017/S0007114516002944](https://doi.org/10.1017/S0007114516002944).
- Goswami A., Wendt F.R., Pathak G.A., Tylee D.S., De Angelis F., De Lillo A., Ruderfer D.M., Stahl E.A., Mathews C.A., Daly M.J., Huckins L.M., Krystal J.H., Gelernter J., Polimanti R. 2021. Role of microbes in the pathogenesis of neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Neuroendocrinology* 62, nr art. 100917. DOI: [10.1016/j.yfrne.2021.100917](https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2021.100917).
- Góralczyk-Bińkowska A., Szmajda-Krygier D., Kozłowska E. 2022. The microbiota–gut–brain axis in psychiatric disorders. *International Journal of Molecular Sciences* 23(19), nr art. 11245. DOI: [10.3390/ijms231911245](https://doi.org/10.3390/ijms231911245).
- Greiling T.M., Dehner C., Chen X., Hughes K., Iñiguez A.J., Boccitto M., Zegarra-Ruiz D., Renfro S.C., Vieira S.M., Ruff W.E., Sim S., Kriegel C., Glanternik J., Chen X., Girardi M., Degnan P., Costenbader K.H., Goodman A.L., Wolin S.L., Kriegel M.A. 2018. Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus. *Science Translational Medicine* 10(434), nr art. 2306. DOI: [10.1126/scitranslmed.aan2306](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan2306).
- Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J.N.W.N. 2021. Psoriasis. *The Lancet* 397(10281), str. 1301–1315. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6).
- Groer M.W., Luciano A.A., Dishaw L.J., Ashmeade T.L., Miller E., Gilbert J.A. 2014. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome* 2(1), nr art. 38. DOI: [10.1186/2049-2618-2-38](https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-38).
- Grönlund M.M., Salminen S., Mykkänen H., Kero P., Lehtonen O.P. 1999. Development of intestinal bacterial enzymes in infants – relationship to mode of delivery and type of feeding. *APMIS* 107(7), str. 655–660. DOI: [10.1111/j.1699-0463.1999.tb01455.x](https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1999.tb01455.x).
- Guthmann F., Arlettaz Mieth R.P., Bucher H.U., Bühner C. 2016. Short courses of dual-strain probiotics appear to be effective in reducing necrotising enterocolitis. *Acta Paediatrica* 105(3), str. 255–259. DOI: [10.1111/apa.13280](https://doi.org/10.1111/apa.13280).

- Hadian Y., Fregoso D., Nguyen C., Bagood M.D., Dahle S.E., Gareau M.G., Spandau D.F., Hsiao E.Y., Isseroff R.R. 2020. Microbiome-skin-brain axis: a novel paradigm for cutaneous wounds. *Wound Repair and Regeneration* 28(3), str. 282–292. DOI: [10.1111/wrr.12800](https://doi.org/10.1111/wrr.12800).
- Hashimoto K. 2023. Emerging role of the host microbiome in neuropsychiatric disorders: overview and future directions. *Molecular Psychiatry* 28(9), str. 3625–3637. DOI: [10.1038/s41380-023-02287-6](https://doi.org/10.1038/s41380-023-02287-6).
- Hays S.A. 2016. Enhancing rehabilitative therapies with vagus nerve stimulation. *Neurotherapeutics* 13(2), str. 382–394. DOI: [10.1007/s13311-015-0417-z](https://doi.org/10.1007/s13311-015-0417-z).
- Hermes B.M., Rademacher F., Chung C.J., Tiegs G., Bendix M.C., de Zwaan M., Harder J., Baines J.F. 2022. Skin microbiota analysis in patients with anorexia nervosa and healthy-weight controls reveals microbial indicators of healthy weight and associations with the antimicrobial peptide psoriasin. *Scientific Reports* 12, nr art. 15515. DOI: [10.1038/s41598-022-19676-6](https://doi.org/10.1038/s41598-022-19676-6).
- Hoogland I.C.M., Houbolt C., Westerloo D.J., Gool W.A., Beek D. 2015. Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments. *Journal of Neuroinflammation* 12, nr art. 114. DOI: [10.1186/s12974-015-0332-6](https://doi.org/10.1186/s12974-015-0332-6).
- Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. 2012. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 336(6086), str. 1268–1273. DOI: [10.1126/science.1223490](https://doi.org/10.1126/science.1223490).
- Hou K., Wu Z.X., Chen X.Y., Wang J.Q., Zhang D., Xiao C., Zhu D.L., Gao Y., Nie Y., Wu K.C. 2022. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7, nr art. 135. DOI: [10.1038/s41392-022-00974-4](https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4).
- Hoyos A.B. 1999. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *International Journal of Infectious Diseases* 3(4), str. 197–202. DOI: [10.1016/S1201-9712\(99\)90024-3](https://doi.org/10.1016/S1201-9712(99)90024-3).
- Hu J., Nomura Y., Bashir A., Fernandez-Hernandez H., Itzkowitz S., Pei Z., Stone J., Musch M.W., Reddy B., Chang E.B. 2013. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PLOS ONE* 8(11), nr art. 78257. DOI: [10.1371/journal.pone.0078257](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078257).
- Jarosz Ł.S., Socała K., Michalak K., Wiater A., Ciszewski A., Majewska M., Marek A., Grądzki Z., Właż P. 2024. The effect of psychoactive bacteria, *Bifidobacterium longum* Rosell®-175 and *Lactobacillus rhamnosus* JB-1, on brain proteome profiles in mice. *Psychopharmacology* 241(5), str. 925–945. DOI: [10.1007/s00213-023-06519-z](https://doi.org/10.1007/s00213-023-06519-z).
- Jašarević E., Howard C.D., Morrison K.E., Bale T.L. 2018. The maternal vaginal microbiome partially mediates the effects of prenatal stress on offspring gut and hypothalamus. *Nature Neuroscience* 21(8), str. 1061–1071. DOI: [10.1038/s41593-018-0182-5](https://doi.org/10.1038/s41593-018-0182-5).
- Jernberg C., Löfmark S., Edlund C., Jansson J.K. 2007. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME Journal* 1(1), str. 56–66. DOI: [10.1038/ismej.2007.3](https://doi.org/10.1038/ismej.2007.3).
- Jiang H.Y., Zhang X., Yu Z.H., Zhang Z., Deng M., Zhao J.H., Ruan B. 2018. Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. *Journal of Psychiatric Research* 104, str. 130–136. DOI: [10.1016/j.jpsychires.2018.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.07.007).
- Jiménez E., Fernández L., Marín M.L., Martín R., Odriozola J.M., Nueno-Palop C., Narbad A., Olivares M., Xaus J., Rodríguez J.M. 2005. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Current Microbiology* 51(4), str. 270–274. DOI: [10.1007/s00284-005-0020-3](https://doi.org/10.1007/s00284-005-0020-3).
- Jiménez E., Marín M.L., Martín R., Odriozola J.M., Olivares M., Xaus J., Fernández L., Rodríguez J.M. 2008. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Research in Microbiology* 159(3), str. 187–193. DOI: [10.1016/j.resmic.2007.12.007](https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.12.007).
- Jin Z., Dong J., Wang Y., Liu Y. 2023. Exploring the potential of vagus nerve stimulation in treating brain diseases: a review of immunologic benefits and neuroprotective efficacy. *European Journal of Medical Research* 28(1), nr art. 444. DOI: [10.1186/s40001-023-01439-2](https://doi.org/10.1186/s40001-023-01439-2).
- Jo S., Kang W., Hwang Y.S., Lee S.H., Park K.W., Kim M.S., Lee H., Chung S. 2022. Oral and gut dysbiosis leads to functional alterations in Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Disease* 8(1), nr art. 87. DOI: [10.1038/s41531-022-00351-6](https://doi.org/10.1038/s41531-022-00351-6).

- Jubair W.K., Hendrickson J.D., Severs E.L., Schulz H.M., Adhikari S., Ir D., Pagan J.D., Anthony R.M., Robertson C.E., Frank D.N., Banda N.K., Kuhn K.A. 2018. Modulation of inflammatory arthritis in mice by gut microbiota through mucosal inflammation and autoantibody generation. *Arthritis & Rheumatology* 70(8), str. 1220–1233. DOI: [10.1002/art.40490](https://doi.org/10.1002/art.40490).
- Kaelberer M.M., Buchanan K.L., Klein M.E., Barth B.B., Montoya M.M., Shen X., Bohórquez D.V. 2018. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science* 361(6408), nr art. 5236. DOI: [10.1126/science.aat5236](https://doi.org/10.1126/science.aat5236).
- Kim S., Kwon S.H., Kam T.I., Panicker N., Karuppagounder S.S., Lee S., Lee J.H., Kim W.R., Kook M., Foss C.A., Shen C., Lee H., Kulkarni S., Pasricha P.J., Lee G., Pomper M.G., Dawson V.L., Dawson T.M. 2019. Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease. *Neuron* 103(4), str. 627–641. DOI: [10.1016/j.neuron.2019.05.035](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.035).
- Kim S., Kim H., Yim Y.S., Ha S., Atarashi K., Tan T.G., Longman R.S., Honda K., Littman D.R., Choi G.B., Huh J.R. 2017. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature* 549(7673), str. 528–532. DOI: [10.1038/nature23910](https://doi.org/10.1038/nature23910).
- Kisely S. 2023. Periodontal health and psychiatric disorders. *Current Oral Health Reports* 10(3), str. 111–116. DOI: [10.1007/s40496-023-00339-y](https://doi.org/10.1007/s40496-023-00339-y).
- Kochalska K., Oakden W., Słowik T., Słowik A., Machnik P., Kuter K., Fiedorowicz A., Włodarczyk A., Librowski T. 2020. Dietary supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 restores brain neurochemical balance and mitigates the progression of mood disorder in a rat model of chronic unpredictable mild stress. *Nutrition Research* 82, str. 44–57. DOI: [10.1016/j.nutres.2020.06.019](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.06.019).
- Janik W.E., Xu L., Luke C.J., Kaler S.G., Turner J.R., Donowitz M. 2018. Breast milk enhances growth of enteroids: an ex vivo model of cell proliferation. *Journal of Visualized Experiments* 133, nr art. 57710. DOI: [10.3791/57710](https://doi.org/10.3791/57710).
- Lee Y.K., Menezes J.S., Umesaki Y., Mazmanian S.K. 2011. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 108(1), str. 4615–4622. DOI: [10.1073/pnas.1000082107](https://doi.org/10.1073/pnas.1000082107).
- Li B., He Y., Ma J., Huang P., Du J., Cao L., Wang Y., Xiao Q., Tang H., Chen S. 2019. Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota. *Journal of Alzheimer's Disease* 70(s1), str. 133–143. DOI: [10.1016/j.jalz.2019.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.07.002).
- Li Z., Lu G., Luo E., Wu B., Li Z., Guo J., Xia Z., Zheng C., Su Q., Zeng Y., Chan WY., Su X., Qiu X., Zheng X., Cai Q., Xu Y., Chen Y., Fan Y., Chen W., Yu Z., Chen X., Zheng C., Wang M., Poon WS., Luo X. 2022. Oral, Nasal, and Gut Microbiota in Parkinson's Disease. *Neuroscience* 480, str. 65–78. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2021.10.011](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.10.011).
- Li Q., Han Y., Dy A.B.C., Hagerman R.J. 2017. The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 11, nr art. 120. DOI: [10.3389/fncel.2017.00120](https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00120).
- Lin H.C., Hsu C.H., Chen H.L., Chung M.Y., Hsu J.F., Lien R.I., Tsao L.Y., Chen C.H., Su B.H. 2008. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 122(4), str. 693–700. DOI: [10.1542/peds.2007-3007](https://doi.org/10.1542/peds.2007-3007).
- Liu P., Wu L., Peng G., Han Y., Tang R., Ge J., Zhang L., Wang P., Shen Y. 2019. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain, Behavior, and Immunity* 80, str. 633–643. DOI: [10.1016/j.bbi.2019.05.008](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.008).
- Luo X.M., Edwards M.R., Mu Q., Yu Y., Vieson M.D., Reilly C.M., Ahmed S.A. 2018. Gut microbiota in human systemic lupus erythematosus and a mouse model of lupus. *Applied and Environmental Microbiology* 84(4), nr art. 02288-17. DOI: [10.1128/AEM.02288-17](https://doi.org/10.1128/AEM.02288-17).
- Mai V., Young C.M., Ukhanova M., Wang X., Sun Y., Theriaque D., Li N., Sharma R., Hudak M., Neu J. 2011. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLOS ONE* 6(6), nr art. 20647. DOI: [10.1371/journal.pone.0020647](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020647).
- Mao Y.K., Kasper D.L., Wang B., Forsythe P., Bienenstock J. 2013. *Bacteroides fragilis* polysaccharide A is necessary and sufficient for acute activation of intestinal sensory neurons. *Nature Communications* 4, nr art. 1465. DOI: [10.1038/ncomms2478](https://doi.org/10.1038/ncomms2478).

- Marizzoni M., Provasi S., Cattaneo A., Frisoni G.B. 2017. Microbiota and neurodegenerative diseases. *Current Opinion in Neurology* 30(6), str. 630–638. DOI: [10.1097/WCO.0000000000000496](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000496).
- Martin-Gallausiaux C., Marinelli L., Blottière H.M., Beaumont M., Béal J.D., Azevedo M., Waligora-Dupriet A.J. 2020. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proceedings of the Nutrition Society* 80(1), str. 37–49. DOI: [10.1017/S0029665120006916](https://doi.org/10.1017/S0029665120006916).
- Martínez M., Postolache TT., García-Bueno B., Leza JC., Figuero E., Lowry CA., Malan-Müller S. 2022. The Role of the Oral Microbiota Related to Periodontal Diseases in Anxiety, Mood and Trauma- and Stress-Related Disorders. *Frontiers in Psychiatry* 12, nr art. 814177. DOI: [10.3389/fpsy.2021.814177](https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.814177).
- Mayer E., 2017. *Twój drugi mózg. Komunikacja umysł-jelita*, tłum. D. Rossowski. Łódź: Feeria Science.
- Moloney G.M., Long-Smith C.M., Murphy A., Dorland D., Falvey D., O'Donovan C.M., Clarke G., Dinan T.G., Cryan J.F. 2020. Improvements in sleep indices during exam stress due to consumption of a *Bifidobacterium longum*. *Brain Behavior and Immunity – Health* 10, nr art. 100174. DOI: [10.1016/j.bbih.2020.100174](https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100174).
- Moszak M., Szulińska M., Bogdański P. 2020. You are what you eat – the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders: a review. *Nutrients* 12(4), nr art. 1096. DOI: [10.3390/nu12041096](https://doi.org/10.3390/nu12041096).
- Mowry E.M., Glenn J.D. 2018. The dynamics of the gut microbiome in multiple sclerosis in relation to disease. *Neurologic Clinics* 36(1), str. 185–196. DOI: [10.1016/j.ncl.2017.08.008](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.008).
- Nandwana V., Nandwana N.K., Das Y., George S., Verma M., Kumari P., Das S. 2022. The role of microbiome in brain development and neurodegenerative diseases. *Molecules* 27(11), nr art. 3402. DOI: [10.3390/molecules27113402](https://doi.org/10.3390/molecules27113402).
- Ni J., Wu G.D., Albenberg L., Tomov V.T. 2017. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 14(10), str. 573–584. DOI: [10.1038/nrgastro.2017.88](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88).
- Nikitakis N.G., Papaioannou W., Sakkas L.I., Kousvelari E. 2017. The autoimmunity–oral microbiome connection. *Oral Diseases* 23(7), str. 828–839. DOI: [10.1111/odi.12589](https://doi.org/10.1111/odi.12589).
- Nolan L.S., Parks O.B., Good M. 2020. A review of the immunomodulating components of maternal breast milk and protection against necrotizing enterocolitis. *Nutrients* 12(1), nr art. 14. DOI: [10.3390/nu12010014](https://doi.org/10.3390/nu12010014).
- Nowak A., Śliżewska K., Libudzisz Z. 2010. Probiotyki – historia i mechanizmy działania. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość* 4 (71), str. 5–19.
- Nowicka D., Chilicka K., Dzieńdziora-Urbińska I. 2022. Host–microbe interaction on the skin and its role in the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. *Pathogens* 11(1), nr art. 71. DOI: [10.3390/pathogens11010071](https://doi.org/10.3390/pathogens11010071).
- O'Mahony S., Marchesi J., Scully P., Codling C., Ceolho A.M., Quigley E.M.M., Cryan J.F., Dinan T.G. 2009. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biological Psychiatry* 65(3), str. 263–267. DOI: [10.1016/j.biopsych.2008.06.026](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.026).
- Oliveira R.A., Pamer E.G. 2023. Assembling symbiotic bacterial species into live therapeutic consortia that reconstitute microbiome functions. *Cell Host & Microbe* 31(4), str. 472–484. DOI: [10.1016/j.chom.2023.03.002](https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.03.002).
- Olsen R., Greisen G., Schrøder M., Brok J. 2016. Prophylactic probiotics for preterm infants: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neonatology* 109(2), str. 105–112. DOI: [10.1159/000441058](https://doi.org/10.1159/000441058).
- Pammi M., Cope J., Tarr P.I., Warner B.B., Morrow A.L., Mai V., Gregory K.E., Versalovic J. 2017. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome* 5, nr art. 31. DOI: [10.1186/s40168-017-0248-8](https://doi.org/10.1186/s40168-017-0248-8).
- Perez-Pardo P., Kliest T., Dodiya H.B., Broersen L.M., Garssen J., Keshavarzian A., Kraneveld A.D. 2017. The gut–brain axis in Parkinson's disease: possibilities for food-based therapies. *European Journal of Pharmacology* 817, str. 86–95. DOI: [10.1016/j.ejphar.2017.05.042](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.042).

- Pisani F., Pisani V., Arcangeli F., Harding A., Singhrao S.K. 2023. Locus Coeruleus dysfunction and Trigeminal Mesencephalic Nucleus degeneration: a cue for periodontal infection mediated damage in Alzheimer's disease? *International Journal of Environmental Research and Public Health* 20(2), nr art. 1007. DOI: [10.3390/ijerph20021007](https://doi.org/10.3390/ijerph20021007).
- Pistollato F., Sumalla Cano S., Elio I., Masias Vergara M., Giampieri F., Battino M. 2016. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutrition Reviews* 74(10), str. 624–634. DOI: [10.1093/nutrit/nuw023](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw023).
- Prechtl J.C., Powley T.L. 1990. B-afferents: a fundamental division of the nervous system mediating homeostasis? *Behavioral and Brain Sciences* 13(2), str. 289–331. DOI: [10.1017/S0140525X00078729](https://doi.org/10.1017/S0140525X00078729).
- Putignani L., Del Chierico F., Petrucca A., Vernocchi P., Dallapiccola B. 2014. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. *Pediatric Research* 76(1), str. 2–10. DOI: [10.1038/pr.2014.49](https://doi.org/10.1038/pr.2014.49).
- Riva A., Borgo F., Lassandro C., Verduci E., Morace G., Borghi E. 2017. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environmental Microbiology* 19(1), str. 95–105. DOI: [10.1111/1462-2920.13463](https://doi.org/10.1111/1462-2920.13463).
- Rogers G.B., Keating D.J., Young R.L., Wong M.L., Licinio J., Wesselingh S. 2016. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Molecular Psychiatry* 21(6), str. 738–748. DOI: [10.1038/mp.2016.50](https://doi.org/10.1038/mp.2016.50).
- Rosenfeld C.S. 2015. Microbiome disturbances and autism spectrum disorders. *Drug Metabolism and Disposition* 43(10), str. 1557–1571. DOI: [10.1124/dmd.115.063826](https://doi.org/10.1124/dmd.115.063826).
- Roubaud-Baudron C., Krolak-Salmon P., Quadrio I., Mégraud F., Salles N. 2012. Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease: preliminary results. *Neurobiology of Aging* 33(5), str. 11–19. DOI: [10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.021](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.021).
- Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T., Janssen S., Shastri G.G., Ilhan Z.E., Challis C., Schretter C.E., Rocha S., Gradinaru V., Chesselet M.-F., Keshavarzian A., Shannon K.M., Krajmalnik-Brown R., Wittung-Stafshede P., Knight R., Mazmanian S.K. 2016. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell* 167(6), str. 1469–1480. DOI: [10.1016/j.cell.2016.11.018](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018).
- Sarkar A., Harty S., Johnson K.V., Moeller A.H., Carmody R.N., Lehto S.M., Erdman S.E., Dunbar R.I.M., Burnet P.W.J. 2020. The role of the microbiome in the neurobiology of social behaviour. *Biological Reviews* 95(5), str. 1131–1166. DOI: [10.1111/brv.12603](https://doi.org/10.1111/brv.12603).
- Sarkar A., Lehto S.M., Harty S., Dinan T.G., Cryan J.F., Burnet P.W.J. 2016. Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. *Trends in Neurosciences* 39(11), str. 763–781. DOI: [10.1016/j.tins.2016.09.002](https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002).
- Shinno-Hashimoto H., Hashimoto Y., Wei Y., Chang H., Tanaka H., Kato T., Kanda T., Kanda N. 2021. Abnormal composition of microbiota in the gut and skin of imiquimod-treated mice. *Scientific Reports* 11(1), nr art. 11265. DOI: [10.1038/s41598-021-90480-4](https://doi.org/10.1038/s41598-021-90480-4).
- Siddiqui R., Maciver S.K., Khan N.A. 2022. Gut microbiome–immune system interaction in reptiles. *Journal of Applied Microbiology* 132(4), str. 2558–2571. DOI: [10.1111/jam.15438](https://doi.org/10.1111/jam.15438).
- Silva Y.P., Bernardi A., Frozza R.L. 2020. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut–brain communication. *Frontiers in Endocrinology* 11, nr art. 25. DOI: [10.3389/fendo.2020.00025](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025).
- Singh N., Dhayade A., Mohamed A.-L., Chaudhari T.V. 2016. Morbidity and mortality in preterm infants following antacid use: a retrospective audit. *International Journal of Pediatrics* 2016, str. 1–6. DOI: [10.1155/2016/9649162](https://doi.org/10.1155/2016/9649162).
- Skonieczna-Żydecka K., Łoniewski I., Maciejewska D., Marlicz W. 2017. Mikrobiota jelitowa i składniki pokarmowe jako determinanty funkcji układu nerwowego. Część I. Mikrobiota przewodu pokarmowego. *Aktualności Neurologiczne* 17(4), str. 181–188. DOI: [10.15557/AN.2017.0020](https://doi.org/10.15557/AN.2017.0020).

- Slykerman R.F., Hood F., Wickens K., Thompson J.M.D., Barthow C., Murphy R., Kang J., Rowden J., Stone P., Crane J., Stanley T., Abels P., Purdie G., Maude R., Mitchell E.A. (2017). Probiotic in Pregnancy Study Group. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine*, str. 159–165. DOI: [10.1016/j.ebiom.2017.09.013](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.013).
- Ślabuszczyńska-Jóźwiak A., Szymański J.K., Ciebiera M., Sarecka-Hujar B., Jakiel G. 2020. Pediatrics consequences of Caesarean section – a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17(21), nr art. 8031. DOI: [10.3390/ijerph17218031](https://doi.org/10.3390/ijerph17218031).
- Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bohlooly-Y M., Glickman J.N., Garrett W.S. 2013. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 341(6145), str. 569–573. DOI: [10.1126/science.1241165](https://doi.org/10.1126/science.1241165).
- Snigdha S., Ha K., Tsai P., Dinan T.G., Bartos J.D., Shahid M. 2022. Probiotics: potential novel therapeutics for microbiota–gut–brain axis dysfunction across gender and lifespan. *Pharmacology & Therapeutics* 231, nr art. 107978. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2021.107978](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107978).
- Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M., Higginbottom S.K., Wingreen N.S., Sonnenburg J.L. 2016. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 529(7585), str. 212–215. DOI: [10.1038/nature16504](https://doi.org/10.1038/nature16504).
- Soorya L., Kiarashi J., Hollander E. 2008. Psychopharmacologic interventions for repetitive behaviors in autism spectrum disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 17(4), str. 753–771. DOI: [10.1016/j.chc.2008.06.003](https://doi.org/10.1016/j.chc.2008.06.003).
- Steel J.H., Malatos S., Kennea N., Edwards A.D., Miles L., Duggan P., Reynolds P.R., Sullivan M.H., Edwards D.R. 2005. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatric Research* 57(3), str. 404–411. DOI: [10.1203/01.PDR.0000153869.96337.DA](https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000153869.96337.DA).
- Strati F., Cavalieri D., Albanese D., De Felice C., Donati C., Hayek J., Jousson O., Leoncini S., Renzi D., Calabrò A., De Filippo C. 2017. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome* 5(1), nr art. 24. DOI: [10.1186/s40168-017-0242-1](https://doi.org/10.1186/s40168-017-0242-1).
- Suarez A.N., Noble E.E., Kanoski S.E. 2019. Regulation of memory function by feeding-relevant biological systems: following the breadcrumbs to the hippocampus. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 12, nr art. 101. DOI: [10.3389/fnmol.2019.00101](https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00101).
- Sudo N., Chida Y., Aiba Y., Sonoda J., Oyama N., Yu X.N., Kubo C., Koga Y. 2004. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *Journal of Physiology* 558(1), str. 263–275. DOI: [10.1113/jphysiol.2004.063388](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388).
- Sun M.F., Shen Y.Q. 2018. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's disease. *Ageing Research Reviews* 45, str. 53–61. DOI: [10.1016/j.arr.2018.04.004](https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.04.004).
- Tannock G.W., Savage D.C. 1974. Influences of dietary and environmental stress on microbial populations in the murine gastrointestinal tract. *Infection and Immunity* 9(3), str. 591–598. DOI: [10.1128/iai.9.3.591-598.1974](https://doi.org/10.1128/iai.9.3.591-598.1974).
- Tannock G.W. 1999. A fresh look at the intestinal microflora. In: Tannock G.W. (ed.). *Probiotics: A Critical Review*. Horizon Scientific Press, Wymondham, str. 5–14.
- Tannock G.W. 1998. Studies of the intestinal microflora: a prerequisite for the development of probiotics. *International Dairy Journal* 8(5–6), str. 527–533. DOI: [10.1016/S0958-6946\(98\)00082-X](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(98)00082-X).
- Tlaskalová-Hogenová H., Stěpanková R., Kozáková H., Hudcovic T., Vannucci L., Tučková L., Rossmann P., Hrnčíř T., Kverka M., Zákostelská Z. 2011. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cellular & Molecular Immunology* 8(2), str. 110–120. DOI: [10.1038/cmi.2010.67](https://doi.org/10.1038/cmi.2010.67).
- Tognini P. 2017. Gut microbiota: a potential regulator of neurodevelopment. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 11, nr art. 25. DOI: [10.3389/fncel.2017.00025](https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00025).

- Ubeda C., Taur Y., Jenq R.R., Equinda M.J., Son T., Samstein M., Viale A., Socci N.D., van den Brink M.R., Kamboj M., Pamer E.G. 2010. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *Journal of Clinical Investigation* 120(12), str. 4332–4341. DOI: [10.1172/JCI43918](https://doi.org/10.1172/JCI43918).
- Uysal G., Ozturk M. 2020. Hippocampal atrophy-based Alzheimer's disease diagnosis via machine learning methods. *Journal of Neuroscience Methods* 337, nr art. 108669. DOI: [10.1016/j.jneumeth.2020.108669](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108669).
- Valles-Colomer M., Falony G., Darzi Y., Tigchelaar E.F., Wang J., Tito R.Y., Schiweck C., Kurilshikov A., Joossens M., Wijmenga C. 2019. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology* 4(4), str. 623–632. DOI: [10.1038/s41564-018-0337-x](https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x).
- van den Hoogen W.J., Laman J.D., 't Hart B.A. 2017. Modulation of multiple sclerosis and its animal model experimental autoimmune encephalomyelitis by food and gut microbiota. *Frontiers in Immunology* 8, nr art. 1081. DOI: [10.3389/fimmu.2017.01081](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01081).
- van der Meulen T.A., Harmsen H.J.M., Vila A.V., Kurilshikov A., Liefers S.C., Zhernakova A., Fu J., Wijmenga C., Vissink A., Spijkervet F.K.L., Kroese F.G.M., Bootsma H. 2019. Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity* 97, str. 77–87. DOI: [10.1016/j.jaut.2018.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.009).
- van den Akker C.H.P., van Goudoever J.B., Szajewska H., Embleton N.D., Hojsak I., Reid D., Shamir R., Berni Canani R., Domellöf M., Guarino A., Indrio F., Kolaček S., Mihatsch W.A., Orel R., Vandenplas Y., Weizman Z. 2018. Probiotics for preterm infants: a strain-specific systematic review and network meta-analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 67(1), str. 103–122. DOI: [10.1097/MPG.0000000000001897](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001897).
- Vuong H.E., Pronovost G.N., Williams D.W., Coley E.J.L., Siegler E.L., Qiu A., Kazantsev M., Wilson C.J., Rendon T., Hsiao E.Y. 2020. The maternal microbiome modulates fetal neurodevelopment in mice. *Nature* 586(7828), str. 281–286. DOI: [10.1038/s41586-020-2745-3](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2745-3).
- Vuong H.E., Yano J.M., Fung T.C., Hsiao E.Y. 2017. The microbiome and host behavior. *Annual Review of Neuroscience* 40, str. 21–49. DOI: [10.1146/annurev-neuro-072116-031347](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031347).
- Wang Y., Zhan G., Cai Z., Jiao Z., Zhang S., Zhang H., Zhang Y., Luo A., Li S. 2021. Vagus nerve stimulation in brain diseases: therapeutic applications and biological mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 127, str. 37–53. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2021.04.018](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.018).
- Warner B.B. 2019. The contribution of the gut microbiome to neurodevelopment and neuropsychiatric disorders. *Pediatric Research* 85(2), str. 216–224. DOI: [10.1038/s41390-018-0191-9](https://doi.org/10.1038/s41390-018-0191-9).
- Warner B.B., Deych E., Zhou Y., Hall-Moore C., Weinstock G.M., Sodergren E., Shaikh N., Hoffmann J.A., Linneman L.A., Hamvas A., Khanna G., Rougly-Nickless L.C., Ndao I.M., Shands B.A., Shannon W.D., Tarr P.I. 2016. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case–control study. *The Lancet* 387, str. 1928–1936. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)00081-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00081-7).
- Weber C., Dilthey A., Finzer P. 2023. The role of microbiome–host interactions in the development of Alzheimer's disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 13, nr art. 1151021. DOI: [10.3389/fcimb.2023.1151021](https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1151021).
- Winblad B., Amouyel P., Andrieu S., Ballard C., Brayne C., Brodaty H., Cedazo-Minguez A., Dubois B., Edvardsson D., Feldman H., Fratiglioni L., Frisoni G.B., Gauthier S., Georges J., Graff C., Iqbal K., Jessen F., Johansson G., Jonsson L., Kivipelto M., Knapp M., Mangialasche F., Melis R., Nordberg A., Rikkert M.O., Qiu C., Sakmar T.P., Scheltens P., Schneider L.S., Sperling R., Tjernberg L.O., Waldemar G., Wimo A., Zetterberg H. 2016. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *The Lancet Neurology* 15(5), str. 455–532. DOI: [10.1016/S1474-4422\(16\)00062-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00062-4).
- Wojtania M.A., Majewska E.M., Duda W. 2024. Importance of gut microbiome in Alzheimer's disease. *Medycyna Środowiskowa* 27, str. 60–65. DOI: [10.26444/ms/188315](https://doi.org/10.26444/ms/188315).

- Woo T.E., Sibley C.D. 2020. The emerging utility of the cutaneous microbiome in the treatment of acne and atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 82(1), str. 222–228. DOI: [10.1016/j.jaad.2019.08.078](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.078).
- Xie J., Tian S., Liu J., Wang Y., Wang Y., Wang Y., Wang Y., Wang Y., Wang Y. 2022. Dual role of the nasal microbiota in neurological diseases – an unignorable risk factor or a potential therapy carrier. *Pharmacological Research* 179, nr art. 106189. DOI: [10.1016/j.phrs.2022.106189](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106189).
- Yaguchi K., Nishimura-Akiyoshi S., Kuroki S., Onodera T., Itohara S. 2014. Identification of transcriptional regulatory elements for Ntng1 and Ntng2 genes in mice. *Molecular Brain* 7(1), nr art. 19. DOI: [10.1186/1756-6606-7-19](https://doi.org/10.1186/1756-6606-7-19).
- Yang L., Lu X., Nossa C.W., Francois F., Peek R.M., Pei Z. 2009. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology* 137(2), str. 588–597. DOI: [10.1053/j.gastro.2009.04.046](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.046).
- Yip BHK., Leonard H., Stock S., Stoltenberg C., Francis RW., Gissler M., Gross R., Schendel D., Sandin S. 2017. Caesarean section and risk of autism across gestational age: a multi-national cohort study of 5 million births. *International Journal Of Epidemiology* 46(2), str. 429-439. DOI: [10.1093/ije/dyw336](https://doi.org/10.1093/ije/dyw336).
- Yunes R.A., Poluektova E.U., Vasileva E.V., Odorskaya M.V., Marsova M.V., Kovalev G.I., Danilenko V.N. 2020. A multi-strain potential probiotic formulation of GABA-producing *Lactobacillus plantarum* 90sk and *Bifidobacterium adolescentis* 150 with antidepressant effects. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 12(3), str. 973–979. DOI: [10.1007/s12602-019-09601-1](https://doi.org/10.1007/s12602-019-09601-1).
- Zhang X., Zhao Y., Xu J., Xue Z., Zhang M., Pang X., Zhang X., Li M., Zhang C., Li L., Zhao L. 2015. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats. *Scientific Reports* 5, nr art. 14405. DOI: [10.1038/srep14405](https://doi.org/10.1038/srep14405).
- Zhao J., Liu J., Feng J., Liu X., Hu Q. 2024. The gut microbiota–brain connection: insights into major depressive disorder and bipolar disorder. *Frontiers in Psychiatry* 15, nr art. 1421490. DOI: [10.3389/fpsy.2024.1421490](https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1421490).
- Zhao Y., Jaber V., Lukiw W.J. 2017. Secretory products of the human GI tract microbiome and their potential impact on Alzheimer's disease (AD): detection of lipopolysaccharide (LPS) in AD hippocampus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 7, nr art. 318. DOI: [10.3389/fcimb.2017.00318](https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00318).
- Zijlmans M.A.C., Korpela K., Riksen-Walraven J.M., de Vos W.M., de Weerth C. 2015. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology* 53, str. 233–245. DOI: [10.1016/j.psyneuen.2015.01.006](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.006).
- Żakowicz J., Bramorska A., Zarzycka W., Kovbasiuk A., Kuć K., Brzezicka A. 2020. Wpływ mikrobioty jelitowej na mózg, funkcje poznawcze i emocje. *Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych* 69(1), str. 45–58. DOI: [10.36921/kos.2020_2634](https://doi.org/10.36921/kos.2020_2634).

