

Received: 07.02.2017  
Accepted: 16.11.2017  
Published: 09.04.2018

## Rola mikrobioty jelitowej w zespole jelita nadwrażliwego

### The role of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome

Tomasz Dworzański<sup>1</sup>, Rafał Fornal<sup>3</sup>, Łukasz Koźba<sup>2</sup>, Krzysztof Celiński<sup>1</sup>,  
Ewa Dworzańska<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup>Oddział Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej, Wojewódzki Szpital Podkarpacki w Krośnie

<sup>3</sup>Oddział Dziecięcy, Wojewódzki Szpital Podkarpacki w Krośnie

<sup>4</sup>Klinika Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

#### Streszczenie

W ostatnich latach nastąpił imponujący postęp wiedzy dotyczący ogromnej liczby drobnoustrojów bytujących w organizmie człowieka oraz poznania wzajemnych zależności między mikrobiotą a organizmem człowieka. Wszystkie drobnoustroje (mikrobiota) bytujące w ludzkim ciele liczą około  $10^{14}$  komórek. Liczebność komórek drobnoustrojów zasiedlających organizm człowieka przewyższa 10-krotnie liczbę jego własnych komórek, a masa wszystkich mikroorganizmów wynosi około 2-2,5 kg. Liczba genów bakteryjnych w organizmie człowieka jest 50-100 razy większa niż liczba genów jego własnego genomu. Mikrobiota określana jest jako „nowo odkryty narząd”, pojawiło się także określenie supergenomu. Na podstawie wyników wielu badań pojawiła się koncepcja, że zakłócenie mikroekosystemu jelit może wpływać na rozwój i utrzymanie objawów zespołu jelita nadwrażliwego (IBS, irritable bowel syndrome). Zrodziła się nadzieja, że manipulacja składem mikroflory jelitowej będzie nowym narzędziem w zwalczaniu tej choroby. Z użyciem różnych metod (probiotyki, prebiotyki, antybiotykoterapia, przeszczepienie flory kałowej) dokonywano wielu prób modyfikacji mikrobioty jelit wspierając ekspansję gatunków bakterii uważanych za korzystne, ograniczając natomiast liczebność drobnoustrojów uważanych za szkodliwe. W rezultacie oczekiwano złagodzenia objawów IBS. W piśmiennictwie istnieje wiele dowodów, że mikrobiota jelit oraz tzw. oś mózgowo-jelitowa są istotnym czynnikiem w patogenezie IBS. Wskazuje się także na korzystne działania modyfikujących skład mikroflory jelitowej w łagodzeniu uciążliwych objawów choroby. Mimo że wiele wiadomo na temat patofizjologii IBS oraz roli jaką w niej odgrywa mikroflora jelit i oś mózgowo-jelitowa, wiele aspektów pozostaje wciąż nieznanymi. Badania bakterii identyfikowanych w kale i błonie śluzowej jelit zdrowych osób, mogą dostarczyć wiedzy na temat możliwości normalizacji homeostazy jelit u pacjentów z IBS.

Słowa kluczowe:

mikrobiota • mikrobiom • oś mózgowo-jelitowa • zespół jelita nadwrażliwego

#### Summary

In recent years, impressive advances in the knowledge about a vast number of microbes living in the human body and interactions between the microbiota and the human body have been observed. All micro-organisms that live in the human body consist of around  $10^{14}$  cells. The number of microbial cells colonizing the human body is ten times higher than the number of its own cells and the weight of all micro-organisms is about 2-2.5 kg. The number of bacterial genes is 50-100 times greater than the number of genes in the human body.

	<p>Nowadays, the human microbiota is often regarded as a “newly discovered organ” or even as a “supergenome”. The results of many studies have revealed that disruption of the bowel microecosystem may affect the development of irritable bowel syndrome (IBS) symptoms. Therefore, manipulation of the gut microflora was hoped to be a new tool in the treatment of this disease. Various methods (probiotics, prebiotics, antibiotic therapy, transplantation of faecal flora) have been used to modify the intestinal microbiota by supporting the expansion of bacteria considered beneficial and reducing the number of those regarded as harmful, thus alleviating the IBS symptoms. There is much evidence in the literature to suggest that the intestinal microbiota and the gut-intestinal axis are important factors in the pathogenesis of IBS. Moreover, the literature findings have demonstrated beneficial effects of modifying the intestinal flora composition in alleviating IBS symptoms. Although the pathophysiology of IBS and the role of the intestinal microflora and gut-intestinal axis in it are well known, many issues are still to be elucidated. Further research into the bacteria identified in stool and colon mucosa of healthy individuals should provide more information on restoration of intestinal homeostasis in IBS patients.</p>
<b>Keywords:</b>	<b>microbiota • microbiome • gut-brain axis • irritable bowel syndrome</b>
<b>GICID:</b>	01.3001.0011.7375
<b>DOI:</b>	10.5604/01.3001.0011.7375
<b>Word count:</b>	7489
<b>Tables:</b>	1
<b>Figures:</b>	–
<b>References:</b>	91

**Adres autora:** prof. Krzysztof Celiński, Klinika Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Jacewskiego 8, 20-954 Lublin; e-mail: celinski.krzysztof@gmail.com

**Wykaz skrótów:** **ANS** – autonomiczny układ nerwowy (autonomic nervous system), **BDNF** – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotropic factor), **ENS** – jelitowy układ nerwowy (enteric nervous system), **FMT** – przeszczep mikroflory jelitowej (faecal microbiota transplantation), **HMP** – Human Microbiome Project, **HPA** – oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (hypothalamic-pituitary-adrenal axis), **IBS** – zespół jelita nadwrażliwego (irritable bowel syndrome), **IFN** – interferon, **IL** – interleukina, **MR** – rezonans magnetyczny, **NMDAR** – receptory N-metylo-D-asparagianinu, **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy, **SCFA** – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (short chain fatty acid), **TNF** – czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor).

## WSTĘP

W ostatnich latach dużym zainteresowaniem cieszy się teoria podkreślająca znaczący wpływ mikroorganizmów (tj. bakterii, wirusów, grzybów i pierwotniaków) zasiedlających organizm na zdrowie człowieka. Ustalono, że wszystkie drobnoustroje bytujące w ludzkim ciele liczą około  $10^{14}$  komórek. Liczebność komórek drobnoustrojów zasiedlających organizm człowieka przewyższa 10-krotnie liczbę jego własnych komórek, a masa wszystkich mikroorganizmów wynosi około 2-2,5 kg. Liczba genów bakteryjnych w organizmie człowieka jest 50-100 razy większa niż liczba genów jego własnego genomu. W piśmiennictwie pojawiło się określenie supergenom, określające wspólnie geny ludzkie (stanowią zaledwie 1% całości), a także geny mikroorganizmów tworzących mikrobiom. Mikrobiota określana jest także ostatnio często jako „nowo odkryty narząd”.

Zdecydowana większość mikroorganizmów zasiedla układ pokarmowy. W pracy omówiono rolę bakterii jelitowych, określanych zamiennie jako mikroflora lub mikrobiota jelitowa. Skład mikrobioty jelitowej jest zmienny. Już na wczesnym etapie życia u noworodków i niemowląt zależy od wielu czynników, m.in. wieku ciążowego, sposobu rozwiązania porodu, rodzaju żywienia (karmienie naturalne, mieszanki mleczne), czy też stosowania antybiotykoterapii. Na stan mikrobioty dorosłego człowieka wpływają dieta, przebyte infekcje, stres, stan higieny oraz stosowanie leków (w tym antybiotyków). Sugeruje się, że zmiany składu jakościowego i ilościowego mikrobioty jelitowej mają związek z etiopatogenezą schorzeń, takich jak atopia i alergia, nieswoiste zapalenia jelit, zespół jelita drażliwego, cukrzyca, celiakia, czy otyłość.

IBS to choroba czynnościowa przewodu pokarmowego o złożonej i niedokładnie poznanej etiologii. Charaktery-

zuje się zmiennymi bólami brzucha oraz zaburzeniami rytmu wypróżnień (zaparcie i/lub biegunka), przy braku organicznych zmian patologicznych. Zaburzenia w składzie mikroflory jelit oraz osi mózgowo-jelitowej są uważane za istotny czynnik w patogenezie i patofizjologii zespołu jelita drażliwego. Poznanie roli mikroorganizmów jelitowych, a także podejmowanie prób optymalizacji składu flory jelitowej z użyciem probiotyków i prebiotyków może stworzyć możliwości do podejmowania działań profilaktycznych i terapeutycznych w IBS.

### MIKROBIOTA PRZEWODU POKARMOWEGO – CHARAKTERYSTYKA

Mikrobiota przewodu pokarmowego odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu i jest głównym elementem zapewniającym utrzymanie zdrowia. Odpowiednie kształtowanie się jej składu już od narodzin stanowi istotny czynnik determinujący prawidłowe funkcjonowanie organizmu [58]. Zmiany w składzie flory drobnoustrojów są związane z indukcją niektórych chorób. Zależności organizmu człowieka z jego jelitową mikrobiotą są bardzo złożone, oparte na tolerancji i równowadze. Zaburzenia mogą doprowadzić do przewlekłych stanów zapalnych, takich jak nieswoiste zapalenia jelit czy zespół jelita drażliwego, ale też nowotworów, cukrzycy, alergii czy otyłości. Skład mikrobioty jelitowej osób z różnymi chorobami, m.in. z IBS, różni się od mikroflory osób zdrowych [77].

Bakterie zasiedlają Ziemię od co najmniej 2,5 miliarda lat. W trakcie ewolucji poszukując nowych źródeł pożywienia mikroorganizmy zasiedlały nowe nisze. Zasiedlając organizm człowieka koewoluowały razem z nim nabierając unikatowych cech oraz wykształcając swoisty sposób wzajemnych zależności i komunikowania się. Następtwem tego procesu jest obecność zarówno na powłokach ciała, jak też w ciele licznych, często bardzo zróżnicowanych populacji mikroorganizmów. Są to głównie drobnoustroje saprofityczne lub komensale, zwykle pełniące funkcję ochronną dzięki współzawodnictwu o miejsce i o pokarm z patogenami [33]. Działanie przeciwbakteryjne, chroniące gospodarza przed patogenami, wywierają również bakteriocyny wytwarzane przez autochtoniczną mikroflorę jelit [12].

Ponadto mikroorganizmy pełnią wiele innych funkcji, m.in. dostarczają witamin (biotyna, witamina K), a także substancji odżywczych oraz energii przez rozkład węglowodanów złożonych do cukrów prostych i krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (short chain fatty acid, SCFA) [10]. Mikrobiota jest odpowiedzialna za biotransformację wielu związków chemicznych, do których przeprowadzenia organizm człowieka nie jest przystosowany. Szacuje się, że nawet 10% energii uzyskiwanej z pożywienia (głównie w postaci SFCA), która jest wykorzystywana przez komórki człowieka jest dostarczana przez bakterie bytujące w jelicie [49]. Drobnoustroje tworzące mikroekosystem jelitowy odpowiadają za stymulację miejscowej i ogólnej odporności przeciwwakażnej. Pobudzają wytwa-

rzania czynnika martwicy nowotworów (TNF), który wpływa na aktywność limfocytów, metabolizm komórek oraz na apoptozę komórek nowotworowych.

Mimo różnic między ludźmi w poszczególnych układach ciała (skóra, układ moczowo-płciowy, układ pokarmowy) występują zawsze określone gatunki bakterii. Bogactwo mikroorganizmów zasiedlających jelito jest ogromne. Mikrobiota jelit to największy, najbardziej zróżnicowany naturalny bakteryjny ekosystem z dotychczas poznanych. Liczbę drobnoustrojów bytujących w jelicie szacuje się nawet na  $10^{14}$  komórek, a 1 g kału człowieka zawiera  $10^{12}$  komórek bakterii [30,46]. Mikroflora jelit składa się z 17 rodzin, 50 rodzajów i ponad 1000 gatunków bakterii. W jelicie człowieka dominują bakterie *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* i *Proteobacteria*, liczne są również *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria*, *Spirochaetes* [46].

Pojęcie mikrobiomu zostało po raz pierwszy zaproponowane przez J. Lederberga w 2001 r. do opisanie ekologicznej społeczności wszystkich mikroorganizmów, dzielących przestrzeń życiową człowieka [42]. W 2007 r. zainicjowano ogólnosiwiatowe przedsięwzięcie Human Microbiome Project (HMP) mające na celu poznanie genomów mikroflory człowieka. Według opisu założeń HMP, termin mikrobiom jest częściej stosowany do wszystkich genomów mikroorganizmów żyjących zarówno w, jak i na ciele człowieka, natomiast zespół tych drobnoustrojów zasiedlających jelita określono jako mikroflora jelitowa lub mikrobiota jelitowa [84,93]. Jak wykazały badania tzw. supergenomu człowieka składa się nie tylko z genów ludzkich, które stanowią zaledwie 1% całości, ale także z genów mikroorganizmów tworzących mikrobiom. Według szacunków liczba genów bakteryjnych w organizmie człowieka jest 50-100 razy większa niż liczba genów jego własnego genomu [1,87].

W prowadzonych badaniach genomu mikrobioty jelitowej stwierdzono znaczącą liczbę genów, które nie występują w genomie człowieka. Produkty tych genów biorą udział w metabolizmie nierozkładanych przez człowieka związków (niektóre węglowodany, aminokwasy, ksenobiotyki) oraz biosyntezie witamin. Mikrobiota określana jest często jako „nowo odkryty narząd”. Badania wskazują na symbiotyczne oddziaływanie mikrobioty i organizmu człowieka, które razem tworzą tzw. superorganizm. Wspólny zespół genów drobnoustrojów i gospodarza można określić jako „supergenom” lub „metagenom” [30]. Jeśli uznać organizm człowieka jako połączenie komórek ludzkich i drobnoustrojów, genom jako sumę genów ludzkich i mikroorganizmów, a na wypadkowe właściwości metabolizmu jako swoiste połączenie cech metabolizmu człowieka i mikroorganizmów zasiedlających go, wyłoni się obraz człowieka stanowiącego spójnie funkcjonujący „superorganizm”, gdzie drobnoustroje nadają mu cechy, których sam nie mógłby rozwinąć [28].

Uważa się, że komórki mikroorganizmów porozumiewają się nie tylko między sobą, ale także mogą wymie-

niać informacje z komórkami gospodarza (cross-talk process), tworząc wzajemną sieć powiązań decydującą o wielu ważnych procesach biologicznych [7]. Poznawanie tych wzajemnych relacji powoduje, że organizm człowieka i zasiedlające go mikroorganizmy postrzegane są jako będący w chwiejnej równowadze złożony, kompleksowy, interaktywny ekosystem, który może odpowiadać zarówno za zdrowie, jak też przy występowaniu dysbiozy za liczne patologie i przewlekłe choroby zapałne.

## ZESPÓŁ JELITA NADWRAŻLIWEGO – DEFINICJA

Zespół jelita nadwrażliwego jest przewlekłym i nawracającym zaburzeniem czynnościowym jelit ujawniającym się bólami brzucha związanymi z wypróżnieniami oraz zmianą konsystencji lub częstości oddawania stolca. W piśmiennictwie używane są także terminy zespół jelita „drażliwego” lub „nadpobudliwego”, jednak zgodnie z rekomendacją Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii zalecane jest używanie określenia „zespół jelita nadwrażliwego” (drażliwość odnosi się raczej do stanu emocjonalnego człowieka). IBS to jedna z najczęstszych przyczyn konsultacji gastroenterologicznych. Istotnie obniża jakość życia pacjentów, jednak nie wpływa na długość życia i nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób organicznych. Szacuje się, że choroba może dotyczyć nawet 20% ludności krajów rozwiniętych. Statystycznie więc co piąta osoba zgłaszająca się do lekarza pierwszego kontaktu skarży się na dolegliwości wywołane zespołem jelita nadwrażliwego. IBS dwukrotnie częściej występuje u kobiet, jednak ta obserwacja często nie potwierdza się i może wynikać z tego, że kobiety częściej szukają pomocy u lekarza niż mężczyźni [8]. U kobiet brana jest pod uwagę rola hormonów płciowych w patogenezie IBS i nadwrażliwości trzewnej [32]. IBS występuje nie tylko u dorosłych, ale także u dzieci i młodzieży. Według wyników badań ankietowych prowadzonych w Europie Zachodniej opublikowanych przez Hyamsa i wsp. [34] kryteria zespołu jelita drażliwego spełnia 6% gimnazjalistów i 14% uczniów szkół ponadgimnazjalnych. Optymalne leczenie IBS wciąż pozostawia wiele do życzenia zarówno z powodu skuteczności prowadzonych terapii, jak i pod względem kosztów leczenia. Mimo znacznych wysiłków badawczych, skuteczna terapia zespołu jelita drażliwego jest nadal poważnym wyzwaniem, głównie ze względu na wieloczynnikową i nie w pełni poznaną patofizjologię.

## KRYTERIA ROZPOZNANIA IBS

Od 2016 r. po wprowadzeniu nowych Kryteriów Rzymskich IV zespół jelita nadwrażliwego jest rozpoznawany, gdy chory ma nawracający ból w obrębie jamy brzusznej występujący średnio przynajmniej jeden dzień w tygodniu przez ostatni kwartał oraz co najmniej 2 z wymienionych:

- ból jest związany z wypróżnieniami
- ból jest związany ze zmianą częstotliwości wypróżnień;
- ból jest związany ze zmianą uformowania (konsystencji) stolca.

Kryteria muszą być spełnione przez ostatnie 3 miesiące, przy założeniu, że objawy wystąpiły co najmniej 6 miesięcy przed postawieniem rozpoznania [41].

Charakterystyczne jest występowanie biegunki, zaparcia lub zmiennego rytmu wypróżnień. Ze względu na dominujące objawy wyróżnia się postaci z przewagą biegunek (diarrhoea predominant IBS – D-IBS) lub zaparcie (constipation predominant IBS – C-IBS). Wyróżnia się także postać mieszaną (mixed IBS – M-IBS). Według Kryteriów Rzymskich IV IBS-M można rozpoznać, gdy ponad 25% nieprawidłowo uformowanych stolców ma charakter zaparciowy (typ 1 i 2 wg Bristolskiej Skali Uformowania Stolca) i jednocześnie ponad 25% nieprawidłowo uformowanych stolców ma charakter biegunkowy (typ 6 i 7). Wymieniana jest także postać tzw. niesklasyfikowana (undefined IBS – U-IBS), w przypadku istniejących trudności diagnostycznych. Pacjenci w różnym okresie choroby mogą być kwalifikowani do różnych grup, najmniej stabilna jest postać mieszaną (możliwe jest przejście w postać z zaparciem lub rzadziej z biegunką) [22].

Objawami towarzyszącymi, obserwowanymi u części pacjentów, są wymioty, wzdęcia, nadmierne oddawanie gazów oraz nieswoiste objawy, takie jak wczesne uczucie pełności po posiłku, pieczenie w nadbrzuszu oraz uczucie zalegania pokarmu w żołądku [8]. W IBS nie występuje domieszka krwi w stolcu, nie obserwuje się ubytku masy ciała u pacjenta, dolegliwości nie zaburzają snu, co jest istotne w diagnostyce różnicowej [45]. Zastosowanie Kryteriów Rzymskich opartych na objawach klinicznych, a także uwzględnienie ewentualnych objawów alarmowych (red flag symptoms – zob. tab. 1) oraz wykluczenie choroby trzewnej (oznaczanie przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej lub przeciwciał przeciw endomysium w postaci biegunkowej) w wielu przypadkach wystarcza do rozpoznania IBS. Częstość występowania chorób organicznych u pacjentów z objawami IBS jest podobna do spotykanej w populacji ogólnej (z wyjątkiem choroby trzewnej) [16]. Mimo istniejących wytycznych dotyczących postępowania w IBS wielu lekarzy nadal rozpoznaje IBS metodą wykluczenia chorób organicznych.

## ETIOPATOGENEZA IBS

Kryteria Rzymskie w patogenezie czynnościowych zaburzeń przewodu pokarmowego podkreślają znaczenie nakładania się i kombinacji różnych zaburzeń: motoryki przewodu pokarmowego, nadwrażliwości trzewnej, immunologii przewodu pokarmowego, składu mikrobioty jelitowej, przepuszczalności błony śluzowej jelita. Podkreślany jest także wpływ czynników środowiskowych i rodzinnych. Na czynniki biologiczne nakładają się czynniki psychosocjalne prowadząc do zaburzeń, których narządem efektorowym jest jelito. Wszystkie czynniki określane są sformułowaniem „holistycznego modelu biopsychosocjalnego”.

Mimo postępów i pogłębiania wiedzy o IBS nie wyjaśniono jak dotąd jednoznacznie pierwotnej przyczyny

**Tabela 1.** Objawy alarmowe (red flag symptoms) w diagnozie zespołu jelita nadwrażliwego

Początek objawów $\geq$ 50 r.ż.
Niezamierzony spadek masy ciała
Obciążający wywiad rodzinny w kierunku nowotworów przewodu pokarmowego
Ciężka, nieustępująca, obfita objętościowo biegunka
Gorączka, dreszcze, niedawna podróż do regionów endemicznych
Nocna biegunka
Obecność krwi w kale
Odchylenia w badaniu fizykalnym (zapalenia stawów, zmiany skórne, limfadenopatia, opór wyczuwalny w jamie brzusznej)
Odynofagia
Dysfagia
Przewlekły ból w prawym dolnym lub prawym górnym kwadrancie jamy brzusznej
Uporczywe wymioty

zespołu jelita nadwrażliwego. Podłożem występowania IBS mogą być predyspozycje genetyczne, na które nakładają się czynniki środowiskowe. Z obserwacji wynika, że objawy IBS mogą występować u osób z zaburzeniami psychoemocjonalnymi. Zwraca się także uwagę na zespół jelita nadwrażliwego wywołany przebiegiem infekcji (postinfectious IBS – PI-IBS). Według dostępnych w literaturze doniesień częstość występowania poinfekcyjnej postaci IBS wynosi 5-32% [36,79,81]. Istnieje także silna zależność między IBS i poprzednim stosowaniem antybiotyków [86].

Istotny wpływ na występowanie IBS mają także nawyki żywieniowe. Na mikrobiotę oddziałuje stosowana dieta, która zawiera substraty do fermentacji drobnoustrojów. Związek między dietą, składem flory bakteryjnej jelita oraz bakteryjnymi produktami fermentacji może odgrywać istotną rolę w etiologii choroby, bezpośrednio lub pośrednio powodując objawy IBS [67].

W wieloczynnikowej patofizjologii choroby szczególną rolę odgrywa tzw. oś mózgowo-jelitowa oraz skład mikrobioty jelitowej. Podkreśla się istotne znaczenie równowagi we florze bakteryjnej przewodu pokarmowego, która w znacznej mierze oddziałuje na wspomnianą oś mózgowo-jelitową [57]. Wiele przytoczonych w pracy doniesień potwierdza pogląd, że brak równowagi w składzie jelitowej mikrobioty może bezpośrednio lub pośrednio zakłócać prawidłowe działanie osi mózgowo-jelitowej prowadząc do rozwoju objawów IBS.

### **OŚ MÓZGOWO-JELITOWA I MIKROBIOTA JELIT A IBS**

Zaburzenia składu mikroflory kolonizującej przewód pokarmowy są związane zarówno z chorobami w obrębie tego układu, jak i wykraczającymi poza przewód pokarmowy. Mikroflora przewodu pokarmowego komunikuje się z gospodarzem przez komórki nabłonka przewodu pokarmowego, układu odpornościowego i nerwowego wytwarzając i uwalniając różne substancje, które mogą sygnalizować do odległych narządów.

Obecnie uważa się, że znaczna część cząsteczek przekaznikowych krążących we krwi ssaków pochodzi od drobnoustrojów jelitowych [91].

W ostatnich latach sporo uwagi poświęcono wpływowi mikrobioty na ośrodkowy układ nerwowy. W wielu badaniach opisano dwukierunkową komunikację między OUN a przewodem pokarmowym, czyli tzw. „oś mózgowo-jelitową”. Uważa się, że prawidłowe funkcjonowanie osi mózgowo-jelitowej jest podstawowe dla fizjologicznego funkcjonowania układu pokarmowego człowieka. Mikroflora jelita stanowi bardzo istotny element osi mózgowo-jelitowej. Terminy mikrobiota oraz oś mózgowo-jelitowa są już obecnie używane nierozłącznie wskazując wzajemne oddziaływanie pomiędzy tymi dwoma funkcjonalnymi „narządami” a OUN. Powszechnie jest stosowane pojęcie „oś mózgowo-jelitowo-bakteryjna” [73]. Zaburzenia czynnościowe z objawami IBS, mogą być wyzwalane przez zmiany w składzie mikrobioty jelitowej. Nawet prawidłowa percepcja mózgu na bodźce aferentne może być modulowana przez zaburzony skład mikroflory przewodu pokarmowego [39,53].

Istnieją doniesienia, że mikrobiota jelit może być modulowana przez sygnały płynące z ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a mikroflora jelit może wpływać na funkcje mózgu [6,43]. Doświadczenia na zwierzętach dostarczają danych przedklinicznych umożliwiając wgląd w potencjalny związek między mikroflorą jelitową, osią mózgowo-jelitową i OUN. Bercik i wsp. [5] badali wpływ mikroflory jelitowej na zachowanie i biochemię mózgu myszy. Podawali zwierzętom mieszaninę niewchłanianych antybiotyków (neomycyna, bacytracyna i pimarycyna) w wodzie do picia. Wpływając na zmianę mikroflory jelitowej obserwowali zmianę zachowania myszy. Zgodnie ze zmianami behawioralnymi u myszy, które otrzymywały mieszaninę antybiotyków wystąpił również wzrost BDNF w hipokampie i niższe poziomy w ciele migdałowatym w porównaniu z grupą kontrolną. Collins i wsp. [14] przedstawili obszerny przegląd danych zebranych w badaniach na zwierzętach dotyczących dwukierun-

kowych interakcji między florą bakteryjną jelit a OUN, potwierdzając wpływ jelitowej flory bakteryjnej na rozwój mózgu i funkcji OUN. Dotychczas już dobrze udokumentowano, że zmiana składu mikroflory jelitowej może zakłócić zachowanie i nastrój u ludzi [51,82]. Wiadomo także, że zaburzenia, takie jak lęk i depresja często współistnieją z osób z IBS [24].

Swoista komunikacja między drobnoustrojami a OUN odbywa się na wielu płaszczyznach: neuronalnej, endokrynej, metabolicznej, immunologicznej [18,27,89]. Regulacja osi mózgowo-jelitowej odbywa się m.in. drogą neuronalną, którą tworzy jelitowy układ nerwowy wytwarzający neuroprzekaźniki i neuromodulatory. Droga neuronalna obejmuje rdzeń kręgowy, autonomiczny układ nerwowy (autonomic nervous system, ANS), jelitowy układ nerwowy (enteric nervous system, ENS) oraz oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA). ENS nazywany „mózgiem jelitowym” uczestniczy w regulacji aktywności przewodu pokarmowego, wpływa bezpośrednio na mięśnie, naczynia i błonę śluzową. ENS tworzą podśluzówkowe sploty Meissnera, które regulują czynności wydzielnicze komórek błony śluzowej, resorpcję i śluzówkowy przepływ krwi oraz śródmięśniowe sploty Auerbacha, które kontrolują motorykę mięśni gładkich [92]. Do drogi neuronalnej należą odgałęzienia współczulne oraz przywspółczulne układu autonomicznego, zwłaszcza nerw błędny. Nerw błędny, o czym świadczą zarówno obserwacje u ludzi jak i eksperymenty na zwierzętach, odgrywa istotną rolę w przesyłaniu sygnałów między mikrobiotą jelit i ośrodkowym układem nerwowym [21,26]. Cytokiny prozapalne wpływają na OUN przez aktywację aferentnych włókien nerwowych, unerwienie eferentne może natomiast brać udział w reakcji przeciwzapalnej, zmniejszając wydzielanie cytokin prozapalnych [59].

Drogę metaboliczną osi mózgowo-jelitowej tworzą m.in. krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), będące produktem fermentacji bakteryjnej, zmiany ich zawartości w kale opisano u dzieci z autyzmem. Przykładem czynnika endokrynnego jest kortyzol, który uwalniany pod wpływem stresu może oddziaływać na komórki immunologiczne modulując wydzielanie cytokin oraz skład i aktywność mikrobioty. Oś HPA moduluje adaptacyjną odpowiedź organizmu na czynniki stresowe [83]. Stresujące zdarzenia, a także podwyższony poziom prozapalnych cytokin aktywują ten system przez wydzielanie czynnika uwalniającego kortykotropinę, prowadząc do uwalniania kortyzolu z gruczołów nadnercza. Reakcje hormonalne i nerwowe indukują aktywację komórek efektorowych: odpornościowych, nabłonkowych, nerwowych, jelitowych komórek mięśni gładkich, komórek enterochromafinowych czy komórek śródmięśniowych Cajala, które pobudzają komórki mięśni gładkich jelita, generując aktywność elektryczną typu fal wolnych, umożliwiając skoordynowany skurcz mięśniówki przewodu pokarmowego. Po ich aktywacji wpływają na skład flory bakteryjnej jelit, zarówno pośrednio przez

modulację funkcji przewodu pokarmowego (ruchliwość, wydzielanie, utrzymanie przepuszczalności jelitowej, odpowiedź immunologiczną), jak i bezpośrednio za pomocą cząsteczek sygnałowych [68]. Cały układ znajduje się pod wpływem mikrobioty jelit, która oddziałuje nie tylko lokalnie na komórki jelitowe i ENS, ale także bezpośrednio przez OUN, za pośrednictwem dróg osi mózgowo-jelitowej [13,39,52,72]. Potwierdzono, że bakterie jelitowe mogą zarówno obniżać stężenia cytokin prozapalnych (TNF-alfa, IFN-gamma, IL-6), jak też modulować stężenia cytokin przeciwzapalnych (np. IL-10). Bakterie wchodzące w skład mikroflory jelitowej mogą także wydzielać neuroprzekaźniki i neuromodulatory, takie jak dopamina, noradrenalina, acetylocholina i kwas gamma-aminomasłowy (GABA). Substancje te prawdopodobnie uczestniczą w komunikacji zarówno między różnymi składowymi mikrobioty, przejawiając również działanie obwodowe, jak i centralne. Komunikacja mikrobioty jelitowej z komórkami śluzówki jest regulowana przez wytwarzanie różnych cytokin i chemokin, wpływając bezpośrednio na funkcjonowanie wrodzonego i nabytego układu immunologicznego [69].

Ludzka mikroflora jelitowa wytwarza znaczną ilość gazów znajdujących się w przewodzie pokarmowym, w tym dwutlenek węgla (CO<sub>2</sub>), wodór (H<sub>2</sub>), metan (CH<sub>4</sub>) i siarkowodór (H<sub>2</sub>S). H<sub>2</sub>S został niedawno uznany za gazowy neuromodulator zdolny do wywoływania stanów zapalnych jelit oraz odgrywający rolę w modulowaniu bólu trzewnego [20,54,70].

To, że flora bakteryjna jelit może wpływać na wystąpienie objawów IBS jest poparte wieloma dowodami w literaturze. Do argumentów przemawiających za wiązaniem dolegliwości typowych dla zespołu jelita drażliwego ze składem flory drobnoustrojów należą także różnice w składzie mikrobioty jelitowej u pacjentów z IBS oraz u osób zdrowych [15,38]. W diagnostyce różnicowej dolegliwości o charakterze czynnościowym, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka, należy uwzględnić zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego (small intestinal bacterial overgrowth – SIBO). Dotyczy to przeważnie pacjentów z wrodzonymi wadami przewodu pokarmowego, zaburzeniami motoryki oraz niedoborami odporności, zwłaszcza w podeszłym wieku [11]. Bardzo ważną rolę mikroflory jelitowej w etiopatogenezie IBS opartą o interakcję immunologiczną z gospodarzem i wywoływanie przetrwałego stanu zapalnego, jak też znaczną rolę stresu w zaburzeniu z harmonijnego funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza-jelita, a nawet na skład mikrobioty jelitowej opisał Radwan i wsp. [66].

Dobrze udokumentowany jest rozwój IBS po infekcji jelitowej (tzw. poinfekcyjny IBS); to jeden z najbardziej istotnych argumentów przemawiających za udziałem zaburzeń mikrobioty jelitowej w patofizjologii tego schorzenia [35]. Kassinen i wsp. [38] badając DNA bakterii z próbek kału od pacjentów z IBS oraz grupy kontrolnej udowodnili, że nie tylko mikroflora bakteryjna znacznie zmienia się u pacjentów z IBS, ale skład mikrobioty zmienia się także

w zależności od postaci zespołu jelita drażliwego. W innym badaniu, gdzie analizowano DNA bakterii z próbek kału od pacjentów z postacią biegunkową IBS oraz u pacjentów zdrowych, także stwierdzono różnice w mikroflore jelitowej (liczniejsze *Enterobacteriaceae*, a mniej liczne *Faecalibacterium prausnitzii* w porównaniu do kontrolnej grupy zdrowych pacjentów) [15]. W innym opracowaniu, na podstawie badań biopłatów jelita wykazano zmniejszenie różnorodności mikroflorej śluzówki u pacjentów z IBS, w porównaniu z grupą kontrolną [23]. Tillisch i wsp. [82] opublikowali wyniki badania, w którym zdrowym kobietom (bez IBS), przez 4 tygodnie podawano sfermentowany produkt mleczny z probiotykiem. W badaniu neuroobrazowym (MR) obserwowano istotne zmniejszenie aktywności niektórych obszarów mózgu w porównaniu z kobietami z grup kontrolnych (przyjmujących niefermentowany produkt mleczny oraz bez interwencji).

Mikrobiota i oś mózgowo-jelitowa w świetle ostatnich badań okazują się coraz bardziej istotne dla wczesnego rozwoju mózgu i powstania zaburzeń psychicznych [9]. Mikroflora jelita wpływa na szeroki zakres neurotrofin oraz białek, takich jak neurotropowy czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), synaptofizyna i białko 95 gęstości postsynaptycznej (PSD-95), które biorą udział w rozwoju mózgu i neuroplastyczności [19]. Maqsood i Stone [48] poddali analizie modulujący wpływ mikrobioty jelitowej na BDNF, który może być związany z rozwojem schizofrenii i wielu innych psychopatologii, w tym chorób neurodegeneracyjnych, depresji i demencji. W razie braku drobnoustrojów przewodu pokarmowego, centralny poziom BDNF jest zmniejszony, a to zmniejsza wytwarzanie NMDAR (receptory N-metylo-D-asparaginy). Analiza mechanizmów i sposobów jakimi mikroflora przewodu pokarmowego wpływa na BDNF i NMDAR może dostarczyć nowych informacji istotnych do opracowania środków terapeutycznych w schizofrenii i zaburzeniach pokrewnych.

Badania z udziałem dzieci koncentrują się przede wszystkim na powiązaniu wpływu mikrobioty na powstawanie zaburzeń z zakresu autyzmu. Biorąc pod uwagę zdolność probiotyków do normalizacji populacji drobnoustrojów zasiedlających jelito i wytwarzania korzyści dla gospodarza, badany jest ich wpływ także i na tego rodzaju zaburzenia. Potencjalna użyteczność probiotyków w zapobieganiu lub leczeniu chorób neurologicznych, jest przedmiotem dużego zainteresowania. Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych, jak też u ludzi są zachęcające, sugerując, że podawanie szczepów probiotycznych może działać profilaktycznie i terapeutycznie w szerokim zakresie schorzeń neurologicznych [47,85,88].

## LECZENIE IBS

Zespół jelita nadwrażliwego wpływa w istotny sposób na obniżenie komfortu życia pacjentów, nie wpływa na czas przeżycia, nie wiąże się też z groźnymi powikłaniami. Dlatego leczenie należy kierować na usuwanie uciążli-

wych dolegliwości, gwarantując przy tym wysoki poziom bezpieczeństwa pacjentów.

Leczenie powinno mieć charakter zindywidualizowany; podstawowe znaczenie w skutecznej opiece nad pacjentem z IBS ma dobra relacja lekarz–pacjent. Wykazano, że jakość tej relacji ma bezpośredni wpływ na wyniki terapii [71]. Leczenie powinno być też oparte na właściwej edukacji pacjentów, gdyż jej zorganizowane przeprowadzenie zmniejsza nasilenie objawów z przewodu pokarmowego i lęku związanego z chorobą [37,74]. Pacjenci często, poza szukaniem sposobów na przyniesienie ulgi w dolegliwościach, szukają też pomocy, gdyż bardzo obawiają się, że cierpią na jakąś zagrażającą ich życiu chorobę, np. nowotworową. U części pacjentów wystarczy edukacja, uspokojenie, bez konieczności włączania farmakoterapii. Jednak u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami jest często konieczne leczenie farmakologiczne i/lub psychoterapia.

Spośród metod niefarmakologicznych pewną rolę przypisuje się diecie, jednak dokładne wytyczne, co do stosowania diety nie zostały sprecyzowane. Należy unikać diety o niepełnej wartości odżywczej. Istnieją doniesienia potwierdzające korzystny wpływ diety modyfikowanej indywidualnie, w porozumieniu z pacjentem, na podstawie obserwacji i identyfikacji produktów szkodliwych. Najczęstszą przyczyną zaostrzeń są pokarmy wysokotłuszczowe, surowe owoce i warzywa, napoje zawierające kofeinę, nadmierna podaż sztucznych słodzików. Wśród metod niekonwencjonalnych wymienia się preparaty ziołowe (np. olejek miętowy) i akupunkturę. Odnotowano także korzystny wpływ hipnozy. Przedstawiono wyniki badania, w którym metodę tę zastosowano u 1000 pacjentów z IBS opornym na leczenie konwencjonalne i uzyskano poprawę w nasileniu objawów u 76% pacjentów, większą u kobiet i u osób z niepokojem psychicznym [56].

W terapii IBS znajdują zastosowanie leki przeczyszczające, które są skuteczne u chorych z przewlekłym zaparciem. Do tej grupy należą leki o działaniu osmotycznym (sole magnezu, dwucukry, glikol polietylenowy), nasiona babki płesznika (*Psyllium*), lubiproston i linaklotyd oddziałujące na kanały chlorkowe (niedostępne w Polsce) [4].

Powszechnie są stosowane leki rozkurczowe, działające przez bezpośredni wpływ na mięśnie gładkie jelita (np. mebeweryna) lub przez antycholinergiczne i antymuskarynowe właściwości (hioscyna), jednak ich skuteczność jest niepewna.

Inną grupą leków są preparaty przeciwbiegunkowe, spośród których udowodnioną skuteczność wykazał loperamid, stosowany przed posiłkiem lub inną czynnością (stres, wyjście z domu, podróż) prowokującą biegunkę [76].

Korzystne działanie w IBS wywierają także preparaty serotoninergetyczne, do których należy alosetron, antago-

nista receptora 5-HT3. W USA jest zatwierdzony wyłącznie dla kobiet z ciężką postacią biegunkową IBS. Nowym lekiem z tej grupy jest ramosetron. W leczeniu zaparciowej postaci IBS u kobiet powyżej 55. r.ż. jest stosowany tegaserod, agonista 5-HT4 (jego stosowanie również wiąże się z ryzykiem istotnych powikłań sercowo-naczyniowych). W jednym z badań wykazano przewagę nad placebo renzaprydu – leku prokinetycznego o właściwościach agonisty receptorów serotoniny typu 3 i 4 [80].

W leczeniu stosuje się także leki przeciwdepresyjne: dezypramina, paroksetyna, benzodiazepiny, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne i selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny.

Nowym lekiem zastosowanym z powodzeniem w biegunkowej postaci IBS zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn jest eluksadolin. Preparat działa na różne receptory opioidowe, okazał się skuteczny pod względem łagodzenia bólu brzucha i biegunki [44].

### PODEJŚCIE TERAPEUTYCZNE W IBS UKIERUNKOWANE NA FLORĘ BAKTERYJNĄ JELIT

Jak wspomniano wyżej czynnikiem istotnym w patofizjologii IBS są zmiany mikroflory jelitowej. W oparciu o obecny stan wiedzy o patogenie IBS wydaje się, że potencjalnie użytecznych w leczeniu może być kilka metod wpływających na florę bakteryjną jelit. Oddziaływanie na motorykę jelit może mieć pośredni wpływ na mikroflorę jelitową, natomiast znane bezpośrednio działania modyfikujące skład mikroflory, to stosowanie probiotyków (oraz prebiotyków i synbiotyków), antybiotykoterapia, a także przeszczep mikroflory jelitowej (faecal microbiota transplantation, FMT).

W łagodzeniu objawów IBS stosuje się także antybiotyki, w przypadku nadmiernego rozrostu flory bakteryjnej w jelicie. Wykazano przydatność neomycyny i metronidazolu. W niezaparciowej postaci IBS zastosowanie znajduje też rifaksymina, która według wyników przeprowadzonych badań redukuje liczbę wypróżnień, wzdęć i bólów brzucha [61,62]. Istnieją doniesienia, że rifaksymina może mieć znaczący wpływ eubiotyczny niezależnie od pierwotnej choroby, powodując korzystne zmiany w mikroflorze jelit, sprzyjając wzrostowi bakterii, takich jak *Bifidobacteria* i *Lactobacillus* [65].

Wstępne dane u pacjentów z IBS wskazują na pozytywną reakcję na przeszczep mikroflory jelitowej, co zgadza się z koncepcją, że skład mikroflory jelitowej odgrywa rolę w patogenie IBS. Grehan i wsp. [29] opublikowali wyniki badania, gdzie wykonano FMT od osób zdrowych u pacjentów z IBS po podaniu antybiotyków i płukaniu okrężnicy. Analiza wykazała, że flora bakteryjna stolca po FMT składa się głównie z gatunków bakterii od dawcy i skład flory bakteryjnej pozostaje stosunkowo stabilny w ciągu 24 tygodni. Również Pinn i wsp. [64] przedstawili bardzo obiecujące wyniki zastosowania FMT u pacjentów z opornym na leczenie IBS. Z technicznego punktu

widzenia FMT jest nieskomplikowaną techniką, która wymaga pobrania materiału od zdrowego dawcy (zwykle członka rodziny pacjenta lub dawcy anonimowego). Grupa Robocza FMT niedawno opublikowała wytyczne dotyczące kryteriów wyboru dawców i badań przesiewowych. Etapy odpowiedniej obróbki materiału obejmują rozcieńczanie w roztworach soli, homogenizację i filtrację [2]. FMT to interesująca strategia terapeutyczna proponowana do szerokiego stosowania (poza IBS) wielu chorób, w tym nawracającego zakażenia *Clostridium difficile* opornego na konwencjonalne terapie antybiotykowe, przewlekłego zaparcia, ale też stwardnienia rozsianego, autyzmu i zespołu przewlekłego zmęczenia [40]. Dowody na skuteczność i potencjalne znaczenie FMT w IBS wymagają dalszych badań klinicznych.

Skuteczność probiotyków w IBS została poddana analizie w wielu pracach [17,60,90]. Badania nad zastosowaniem probiotyków koncentrują się na zidentyfikowaniu szczepów mających rzeczywisty wpływ na łagodzenie objawów IBS. Termin „probiotyki” (gr. *pro bios* – dla życia) odnosi się do żywych drobnoustrojów, które podawane w odpowiednich ilościach mają korzystne działanie zdrowotne u gospodarza [31]. Do probiotycznych drobnoustrojów zalicza się przede wszystkim bakterie z rodzaju *Lactobacillus* (m.in. *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus* LB, *L. plantarum* 299v, *L. casei* Shirota, *L. fermentum* KDL, *L. reuteri*), *Bifidobacterium* (*B. lactis* Bb12) i *Streptococcus* (*S. thermophilus*) oraz niepatogenne grzyby drożdżopodobne *Saccharomyces cerevisiae* spp. boulandii. Dawka probiotyku jest określana liczbą jednostek tworzących kolonie (colony forming units – CFU). Źródłem probiotyków mogą być preparaty farmaceutyczne zarejestrowane jako produkty lecznicze lub zgłoszone jako środki spożywcze oraz produkty fermentowane (jogurt, kefir, mleko acidofilne).

Próby optymalizacji składu flory jelitowej z użyciem probiotyków stwarzają duże możliwości działań profilaktycznych i terapeutycznych, ale też mogą się stać przedmiotem wielu nadużyć. Probiotyczne szczepy powinny mieć ściśle określoną przynależność rodzajową i gatunkową, a skuteczność i bezpieczeństwo ich stosowania powinny być potwierdzone badaniami. Ocenia się m.in. oporność danego szczepu na pH kwasu żołądkowego, oporność na sole żółciowe, aktywność antagonisticzną w stosunku do patogennych bakterii, zdolność zahamowania adhezji patogenu do komórek nabłonkowych, oporność na antybiotyki, właściwości metaboliczne, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w badaniach u ludzi. Dzięki osiągnięciom biotechnologii możliwa jest zarówno poprawa stabilności probiotyku, jak również pozbawienie go niepożądanych właściwości. Przykładem jest szczep *L. reuteri* DSM 17938 wywodzący się od szczepu *L. reuteri* ATCC 55730, który pozbawiono plazmidowej oporności na tetracykliny i linkomycynę.

Nie ma jednego, wspólnego dla wszystkich probiotyków mechanizmu działania. Działanie probiotyków jest swoiste i charakterystyczne jedynie dla danego szczepu, dlatego nie można ekstrapolować wyników badań odno-



szących się do określonego szczepu na inne szczepy (nawet tego samego gatunku). Korzystny wpływ probiotyków wynika z [56]:

- konkurencji o receptory lub przyleganie do komórek nabłonkowych, co uniemożliwia dostęp patogenów do nabłonka jelitowego,
- współzawodnictwa z bakteriami chorobotwórczymi o składniki odżywcze (np. zużywanie cukrów prostych hamuje wzrost *C. difficile*),
- wytwarzania substancji bakteriostatycznych (nadtlenek wodoru, kwas pirogronowy, bakteriocyna),
- obniżania pH treści jelitowej, które przyczynia się do hamowania wzrostu niektórych patogenów,
- inaktywacji toksyn wytwarzanych przez mikroorganizmy,
- modulacji odpowiedzi immunologicznej (nasilenie syntezy IgA, zwiększenie liczby komórek wytwarzających IgA, osłabienie reakcji zapalnej w wyniku zmniejszenia aktywności limfocytów Th2 na korzyść aktywacji limfocytów B, zwiększanie aktywności komórek NK i makrofagów),
- uszczelniania jelitowej bariery ochronnej,
- wytwarzania substancji o właściwościach cytoprotekcyjnych, np.: krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (octowego, propionowego i masłowego – kwas masłowy jest głównym materiałem energetycznym nabłonka jelita grubego, dostarcza 70% energii dla kolonocytów),
- bakterie z rodzajów *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* uczestniczą w procesie trawienia pokarmów, m.in. laktozy (przy małej aktywności laktazy jelitowej) oraz oligosacharydów i pewnych rodzajów rozpuszczalnego błonnika,
- nasilenia syntezy witamin z grupy B i K,
- zwalniania motoryki przewodu pokarmowego.

Badania potwierdzają, że wpływanie na skład mikroby jelitowej za pomocą probiotyków jest korzystne w IBS. Jak wynika z badań ich zastosowanie jest korzystne także w zapobieganiu ostrej biegunce infekcyjnej, biegunce podróźnych, działaniom niepożądanym terapii eradykacyjnej *Helicobacter pylori*, infekcjom układu oddechowego, atopowemu zapaleniu skóry. Probiotyki są stosowane we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, w biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków, w infekcji *Clostridium difficile* oraz w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego (w tym IBS).

Zgodnie z aktualnym stanowiskiem grupy ekspertów American College of Gastroenterology probiotyki mogą mieć zastosowanie w leczeniu chorych z IBS, jednak problemem nadal pozostaje wybór właściwego probiotyku [25]. Nie wykazano istotnej różnicy między różnymi typami stosowanych probiotyków z rodzaju *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* oraz łączonych probiotyków. Probiotyki wykazały statystycznie istotny wpływ na poprawę poszczególnych objawów, takich jak ból i wzdęcia. W porównaniu z placebo, u chorych leczonych probiotykiem *Saccharomyces cere-*

*visiae* częściej uzyskano poprawę w nasileniu bólu/dyskomfortu w jamie brzusznej (63 vs. 47%), ale nie wpływał na ukształtowanie stolca i inne objawy IBS [63]. Moayyedi wsp. [50] w randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych badali łącznie 1650 pacjentów z IBS: podawanie probiotyku znacznie lepiej niż placebo poprawiało objawy ogólne.

Dysbioza jelit zaburza oś mózgowo-jelitową, podawanie probiotyków może przywrócić prawidłowe interakcje między wszystkimi składowymi tego szlaku (ENS, ANS, HPA). Istnieją dowody, że niektóre bakterie probiotyczne (*Bifidobacterium animalis*, *Lactobacillus rhamnosus* R0011, *Lactobacillus helveticus* R0052) bezpośrednio wpływają na normalizację odpowiedzi osi HPA [3,27]. Udowodniono, że probiotyki łagodzą objawy związane z napięciem emocjonalnym, często współwystępującym z IBS, jak np. *Lactobacillus rhamnosus*, który obniżył u zestresowanych zwierząt, przez modulację receptorów GABA, stopień zachowań lękowych [9]. *Bifidobacterium longum* 1714 wpływał korzystnie na funkcje poznawcze u zestresowanych myszy [75].

Probiotyki są często stosowane z prebiotykami – to połączenie to synbiotyki. Prebiotyki (oligosacharydy, galaktooligosacharydy, inulina, laktuloza) są substancjami opornymi na działanie enzymów trawiennych przewodu pokarmowego, które ulegając fermentacji bakteryjnej stymulują wzrost korzystnej mikroflory jelitowej. Silk i wsp. [78] wykazali korzystny wpływ prebiotyków podawanych pacjentom z IBS. W porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo w grupie otrzymującej prebiotyk (mieszanina galaktooligosacharydów) obserwowano zmiany jakościowe flory bakteryjnej w kale (względne proporcje *Bifidobacterium* spp.), znaczną poprawę konsystencji stolca oraz zmniejszenie zgłaszanych przez pacjentów dolegliwości.

## PODSUMOWANIE

Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, jak i dane dotyczące ludzi dowodzą wzajemnego powiązania między mikroflorą jelitową i występowaniem objawów zespołu jelita nadwrażliwego. Mimo że wiele wiadomo na temat patofizjologii IBS oraz roli jaką w niej odgrywa mikroflora jelit i oś mózgowo-jelitowa, wiele aspektów pozostaje wciąż nieznanymi. Badania dowodzą, że niektóre probiotyki i antybiotyki są skuteczne w leczeniu pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego. Jednak ze względu na złożoność procesu chorobowego IBS i wpływ wielu innych czynników na patogenezę, jest prawdopodobne, że możliwość regulowania składu flory bakteryjnej jelit jest tylko jednym z elementów terapii. Konieczne są dalsze badania dotyczące pełniejszego poznania roli mikroflory jelitowej w tej uciążliwej chorobie. Zwłaszcza badania bakterii identyfikowanych w kale i związanych z błoną śluzową jelit u zdrowych osób, które mogą dostarczyć wiele informacji na temat możliwości normalizacji homeostazy jelit u pacjentów z IBS.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Aziz R.K.: A hundred-year-old insight into the gut microbiome. *Gut. Pathog.*, 2009; 1: 21
- [2] Bakken J.S., Borody T., Brandt L.J., Brill J.V., Demarco D.C., Franzos M.A., Kelly C., Khoruts A., Louie T., Martinelli L.P., Moore T.A., Russell G., Surawicz C., Fecal Microbiota Transplantation Workgroup: Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011; 9: 1044-1049
- [3] Barouei J., Moussavi M., Hodgson D.M.: Effect of maternal probiotic intervention on HPA axis, immunity and gut microbiota in a rat model of irritable bowel syndrome. *PLoS One*, 2012; 7: e46051
- [4] Bartnik W.: Nowe leki w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego. *Gastroenterol. Klin.*, 2010; 2: 50-55
- [5] Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J., Deng Y., Blennerhassett P., Macri J., McCoy K.D., Verdu E.F., Collins S.M.: The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 2011; 141: 599-609
- [6] Bilbo S.D., Yirmiya R., Amat J., Paul E.D., Watkins L.R., Maier S.F.: Bacterial infection early in life protects against stressor-induced depressive-like symptoms in adult rats. *Psychoendocrinology*, 2008; 33: 261-269
- [7] Binek M.: Mikrobiom człowieka – zdrowie i choroba. *Postępy Mikrobiol.*, 2012; 51: 27-36
- [8] Borum M.L.: Physician perception of irritable bowel syndrome diagnosis and management in female and male patients. *Am. J. Gastroenterol.*, 2000; 95: 2528-2529
- [9] Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F.: Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108: 16050-16055
- [10] Brown K., DeCoffe D., Molcan E., Gibson D.L.: Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*, 2012; 4: 1095-1119
- [11] Bures J., Cyrany J., Kohoutova D., Förstl M., Rejchrt S., Kvetina J., Vorisek V., Kopacova M.: Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J. Gastroenterol.*, 2010; 16: 2978-2990
- [12] Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Siddle J.P., Ringel Y.: Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2012; 24: 521-530
- [13] Cash B.D., Chey W.D.: Irritable bowel syndrome—an evidence-based approach to diagnosis. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2004; 19: 1235-1245
- [14] Chow J., Lee S.M., Shen Y., Khosravi A., Mazmanian S.K.: Host-bacterial symbiosis in health and disease. *Adv. Immunol.*, 2010, 107: 243-274
- [15] Collins J., Borojevic R., Verdu E.F., Huizinga J.D., Ratcliffe E.M.: Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2014; 26: 98-107
- [16] Collins S.M., Surette M., Bercik P.: The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2012; 10: 735-742
- [17] Cui S., Hu Y.: Multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2012; 5: 238-244
- [18] Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Bienenstock J., Dinan T.G.: The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J. Psychiatr. Res.*, 2008; 43: 164-174
- [19] Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F., Qian Y., Björkholm B., Samuelsson A., Hibberd M.L., Forsberg H., Pettersson S.: Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108: 3047-3052
- [20] Distrutti E.: Hydrogen sulphide and pain. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, 2011; 10: 123-132
- [21] Douglas-Escobar M., Elliott E., Neu J.: Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *J. Amer. Med. Assoc. Pediatr.*, 2013, 167, 374-379
- [22] Drossman D.A., Morris C.B., Hu Y., Toner B.B., Diamant N., Leserman J., Shetzline M., Dalton C., Bangdiwala S.I.: A prospective assessment of bowel habit in irritable bowel syndrome in women: defining an alternator. *Gastroenterology*, 2005; 128: 580-589
- [23] Durbán A., Abellán J.J., Jiménez-Hernández N., Salgado P., Ponce M., Ponce J., Garrigues V., Latorre A., Moya A.: Structural alterations of faecal and mucosa-associated bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Environ. Microbiol. Rep.*, 2012; 4: 242-247
- [24] Fond G., Loundou A., Hamdani N., Boukouaci W., Dargel A., Oliveira J., Roger M., Tamouza R., Leboyer M., Boyer L.: Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2014; 264: 651-660
- [25] Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R., Soffer E.E., Spiegel B.M., Quigley E.M., Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders: American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am. J. Gastroenterol.*, 2014; 109: S2-S26
- [26] Forsythe P., Kunze W.A., Bienenstock J.: On communication between gut microbes and the brain. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2012; 28: 557-562
- [27] Gareau M.G., Jury J., MacQueen G., Sherman P.M., Perdue M.H.: Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut*, 2007; 56: 1522-1528
- [28] Goodacre R.: Metabolomics of a superorganism. *J. Nutr.*, 2007; 137: 2595-2665
- [29] Grehan M.J., Borody T.J., Leis S.M., Campbell J., Mitchell H., Wetstein A.: Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2010; 44: 551-561
- [30] Hattori M., Taylor T.D.: The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Res.*, 2009; 16: 1-12
- [31] Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L., Canani R.B., Flint H.J., Salminen S., Calder P.C., Sanders M.E.: Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014; 11: 506-514
- [32] Houghton L.A.: Heitkemper M., Crowell M., Emmanuel A., Halpert A., McRoberts J.A., Toner B.: Age, gender and women's health and the patient. *Gastroenterology*, 2016; 150: 1332-1343
- [33] Human Microbiome Project Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012; 486: 207-214
- [34] Hyams J.S., Burke G., Davis P.M., Rzepski B., Andrusonis P.A.: Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community-based study. *J. Pediatr.*, 1996; 129: 220-226
- [35] Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A., Immonen O., Garsed K., Kelly F.M., Zaitoun A., Palva A., Spiller R.C., de Vos W.M.: Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gas-

- troenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*, 2014; 63: 1737-1745
- [36] Joć E.B., Mądro A., Celiński K., Słomka M., Kasztelan-Szczerbińska B., Pacian A., Kulik T.: Quality of life of patients with irritable bowel syndrome before and after education. *Psychiatr. Pol.*, 2015; 49: 821-833
- [37] Kassinen A., Krogius-Kurikka L., Mäkiyuokko H., Rinttilä T., Paulin L., Corander J., Malinen E., Apajalahti J., Palva A.: The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*, 2007; 133: 24-33
- [38] Koloski N.A., Jones M., Kalantar J., Weltman M., Zaguire J., Talley N.J.: The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*, 2012; 61: 1284-1290
- [39] Konturek P.C., Haziri D., Brzozowski T., Hess T., Heyman S., Kwiecien S., Konturek S.J., Koziel J.: Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2015; 66: 483-491
- [40] Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R.: Bowel disorders. *Gastroenterology*, 2016; 150: 1393-1407
- [41] Lederberg J., McCray A.T.: 'Ome Sweet' Omics – a genealogical treasury of words. *Scientist*, 2001; 15: 8
- [42] Lee K.N., Lee O.Y.: Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.*, 2014; 20: 8886-8897
- [43] Lembo A.J., Lacy B.E., Zuckerman M.J., Schey R., Dove L.S., Andrae D.A., Davenport J.M., McIntyre G., Lopez R., Turner L., Covington P.S.: Eluxadolone for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N. Engl. J. Med.*, 2016; 374: 242-253
- [44] Levine S.J.: *Podejmowanie decyzji w gastroenterologii*. Wyd. 1. D.W. Publishing Co., Szczecin 1993
- [45] Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.J.: Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 2006; 124: 837-848
- [46] Li Q., Zhou J.M.: The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neurosci.*, 2016; 324: 131-139
- [47] Maqsood R., Stone T.W.: The gut-brain axis, BDNF, NMDA and CNS disorders. *Neurochem. Res.*, 2016; 41: 2819-2835
- [48] Mayer E.A., Knight R., Mazmanian S.K., Cryan J.F., Tillisch K.: Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J. Neurosci.*, 2014; 34: 15490-15496
- [49] Mayer E.A., Savidge T., Shulman R.J.: Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 2014; 146: 1500-1512
- [50] Mayer E.A., Tillisch K.: The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu. Rev. Med.*, 2011; 62: 381-396
- [51] McNeil N.I.: The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1984; 39: 338-342
- [52] Medani M., Collins D., Docherty N.G., Baird A.W., O'Connell P.R., Winter D.C.: Emerging role of hydrogen sulfide in colonic physiology and pathophysiology. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011; 17: 1620-1625
- [53] Miller V., Carruthers H.R., Morris J., Hasan S.S., Archbold S., Whorwell P.J.: Hypnotherapy for irritable bowel syndrome: an audit of one thousand adult patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2015; 41: 844-855
- [54] Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J., Cremonini F., Foxx-Orenstein A.E., Brandt L.J., Quigley E.M.: The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*, 2010; 59: 325-332
- [55] Oelschlaeger T.A.: Mechanism of probiotic actions – a review. *Intern. J. Med. Microbiol.*, 2010; 300: 57-62
- [56] Ohman L., Simrén M.: Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS). *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2013; 15: 323
- [57] Olszewska J., Jagusztyn-Krynicka E.K.: Human Microbiome Project – mikroflora jelit oraz jej wpływ na fizjologię i zdrowie człowieka. *Post. Mikrobiol.*, 2012; 51: 243-256
- [58] Pavlov V.A., Tracey K.J.: Neural regulators of innate immune responses and inflammation. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2004; 61: 2322-2331
- [59] Pearson J.S., Whorwell P.J.: Progress with treating the microbial dysbiosis associated with irritable bowel syndrome. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2017; 33: 21-25
- [60] Pimentel M., Chatterjee S., Chow E.J., Park S., Kong Y.: Neomycin improves constipation – predominant irritable bowel syndrome in a fashion that is dependent on the presence of methane gas: sub-analysis of a double-blind randomized controlled study. *Dig. Dis. Sci.*, 2006; 51: 1297-1301
- [61] Pimentel M., Lembo A., Chey W.D., Zakko S., Ringel Y., Yu J., Mareya S.M., Shaw A.L., Bortey E., Forbes W.P., TARGET Study Group: Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364: 22-32
- [62] Pineton de Chambrun G., Neut C., Chau A., Cazaubiel M., Pelerin F., Justen P., Desreumaux P.: A randomized clinical trial of *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Dig. Liver Dis.*, 2015; 47: 119-124
- [63] Pinn D.M., Aroniadis O.C., Brandt L.J.: Is fecal microbiota transplantation the answer for irritable bowel syndrome? A single-center experience. *Am. J. Gastroenterol.*, 2014; 109: 1831-1832
- [64] Ponziani F.R., Scaldaferrri F., Petito V., Paroni Sterbini F., Pecere S., Lopetuso L.R., Palladini A., Gerardi V., Masucci L., Pompili M., Cammarota G., Sanguinetti M., Gasbarrini A.: The role of antibiotics in gut microbiota modulation: the eubiotic effects of rifaximin. *Dig. Dis.*, 2016; 343: 269-278
- [65] Radwan P., Skrzydło-Radomańska B.: Rola mikroflory jelitowej w zdrowiu i chorobie. *Gastroenterol. Prakt.*, 2013; 5: 42-52
- [66] Rajilić-Stojanović M., Jonkers D.M., Salonen A., Hanevik K., Raes J., Jalanka J., de Vos W.M., Manichanh C., Golic N., Enck P., Philippou E., Iraqi F.A., Clarke G., Spiller R.C., Penders J.: Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am. J. Gastroenterol.*, 2015; 110: 278-287
- [67] Rhee S.H., Pothoulakis C., Mayer E.A.: Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009; 6: 306-314
- [68] Ringström G., Störsrud S., Posserud I., Lundqvist S., Westman B., Simrén M.: Structured patient education is superior to written information in the management of patients with irritable bowel syndrome: a randomized controlled study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010; 22: 420-428
- [69] Round J.L., O'Connell R.M., Mazmanian S.K.: Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota. *J. Autoimmun.*, 2010; 34: J220-J225
- [70] Savignac H.M., Tramullas M., Kiely B., Dinan T.G., Cryan J.F.: Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behav. Brain Res.*, 2015; 287: 59-72
- [71] Schemann M., Grundy D.: Role of hydrogen sulfide in visceral nociception. *Gut*, 2009; 58: 744-747
- [72] Schoenfeld P.: Efficacy of current drug therapies in irritable bowel syndrome: what works and does not work. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2005; 34: 319-335
- [73] Scott K.P., Antoine J.M., Midtvedt T., van Hemert S.: Manipulating the gut microbiota to maintain health and treat disease. *Microb. Ecol. Health Dis.*, 2015; 26: 25877
- [74] Silk D.B., Davis A., Vulevic J., Tzortzis G., Gibson G.R.: Clinical

trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009; 29: 508-518

[75] Spiller R., Garsed K.: Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2009; 136: 1979-1988

[76] Spiller R.C., Meyers N.L., Hickling R.I.: Identification of patients with non-D, non-C irritable bowel syndrome and treatment with renzapride: an exploratory, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Dig. Dis. Sci.*, 2008; 53: 3191-3200

[77] Stewart M., Brown J.B., Donner A., McWhinney I.R., Oates J., Weston W.W., Jordan J.: The impact of patient-centered care on outcomes. *J. Fam. Pract.*, 2000; 49: 796-804

[78] Sudo N., Chida Y., Aiba Y., Sonoda J., Oyama N., Yu X.N., Kubo C., Koga Y.: Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J. Physiol.*, 2004; 558: 263-275

[79] Thabane M., Marshal J.K.: Post-infectious irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.*, 2009; 15: 3591-3596

[80] Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L., Jiang Z., Stains J., Ebrat B., Guyonnet D., Legrain-Raspaud S., Trotin B., Naliboff B., Mayer E.A.: Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 2013; 144: 1394-1401

[81] Tsigos C., Chrousos G.P.: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J. Psychosom. Res.*, 2002; 53: 865-871

[82] Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C., Knight R., Gordon J.I.: The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature*, 2007; 449: 804-810

[83] Umbrello G., Esposito S.: Microbiota and neurologic diseases: potential effects of probiotics. *J. Transl. Med.*, 2016; 14: 298

[84] Villarreal A.A., Aberger F.J., Benrud R., Gundrum J.D.: Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome. *WMJ*, 2012; 111: 17-20

[85] Vuong H.E., Hsiao E.Y.: Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. *Biol. Psychiatry*, 2017; 81: 411-423

[86] Wang L., Christophersen C.T., Sorch M.J., Gerber J.P., Angley M.T., Conlon M.A.: Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig. Dis. Sci.*, 2012; 57: 2096-2102

[87] Whelan K., Quigley E.M.: Probiotics in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2013; 29: 184-189

[88] Wikoff W.R., Anfora A.T., Liu J., Schultz P.G., Lesley S.A., Peters E.C., Siuzdak G.: Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 3698-3703

[89] Wood J.D., Alpers D.H., Andrews P.L.: Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut*, 1999; 45: II6-II16

[90] Yoshioka K., Kakihana K., Doki N., Ohashi K.: Gut microbiota and acute graft-versus-host disease. *Pharmacol. Res.*, 2017; 122: 90-95

[91] Zhu B., Wang X., Li L.: Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell*, 2010; 1: 718-725

---

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.