

NUTRACEUTYKI – JAK ZMIENIAJĄC MIKROBIOM JELITOWY MOŻNA WPŁYNAĆ NA PRACĘ MÓZGU

Nutraceuticals – changing the intestinal microbiome one can affect the work of the brain



Doskonała Nauka

Joanna Monika Wierońska (Kraków)

Streszczenie

Mikrobiom jelitowy to potężna broń ludzkiego organizmu, przez lata utożsamiana przede wszystkim z właściwym funkcjonowaniem układu pokarmowego. Wraz z rozwojem nauki okazało się jednakże, iż prawidłowo funkcjonujący mikrobiom jelitowy warunkuje równowagę fizjologiczną większości układów i narządów. Skład flory jelitowej przekłada się między innymi na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Dzieje się tak dzięki sieci wzajemnie na siebie oddziaływujących połączeń pomiędzy enterycznym układem nerwowym (EUN) a OUN, w których mikrobiom jelitowy odgrywa kluczową rolę. Te trzy układy tworzą oś jelita-mikrobiom-mózg. Sygnały wysyłane z jelit do mózgu są bezpośrednio powiązane z tym, jakie szczepy bakterii dominują w mikrobiomie jelitowym i jakie substancje wytwarzają. Zaburzenia pracy OUN manifestują się często zaburzeniami procesów poznawczych, w tym zaburzeniami koncentracji, pamięci oraz uczenia się. Stanowi to poważny problem społeczny, utrudniający lub wręcz uniemożliwiający normalne funkcjonowanie w społeczeństwie pacjentów, w skrajnych wypadkach skazując chorego na zależność od opieki innych osób. Na dzień dzisiejszy medycyna nie dysponuje w pełni skutecznymi środkami do leczenia zaburzeń poznawczych, dlatego też poznanie sposobów mogących złagodzić ich przebieg lub opóźnić wystąpienie objawów leżą w interesie społecznym. Badania ostatnich lat jednoznacznie wskazują na to, iż poprzez modyfikację składu flory jelitowej można usprawnić nie tylko pracę układu pokarmowego, ale też układu nerwowego. Poprzez dobór odpowiedniej diety i wzbogacenie jej o składniki odżywcze wspomagające prawidłowy skład flory bakteryjnej jelit, a zwłaszcza probiotyków, prebiotyków i polifenoli, można do pewnego stopnia wspomagać pracę mózgu i łagodzić procesy otępienne lub zaburzenia pamięci towarzyszące zaburzeniom neurorozwojowym.

Abstract

The intestinal microbiome is a powerful weapon of the human body, for years identified primarily with the proper functioning of the digestive system. However, a properly functioning intestinal microbiome determines the physiological balance of the entire organism and the composition of the intestinal flora translates into e.g. proper functioning of the central nervous system (CNS). This enables the network of reciprocal connections between enteric nervous system (ENS) and CNS, in which microbiota plays pivotal role. This creates gut-microbiome-brain axis, in which signals sent from gut to the brain are produced by germs. CNS disorders are often manifested by cognitive dysfunctions, including impaired concentration, memory and learning. These constitute a serious social problem, making it difficult or even impossible for patients to function normally in society and in extreme cases making them dependent on the others. As of today, medicine does not have fully effective drugs to treat cognitive disorders, therefore the search after effective methods to alleviate cognitive decline or delay the onset of symptoms is of public interest. Modifying the composition of the intestinal flora seems to be one of the

solutions as the impact of the microbiome on CNS is strongly dependent on the type of bacteria inhabiting it. By choosing the right diet and enriching it with nutrients that support the proper composition of the intestinal bacterial flora, especially probiotics, prebiotics and polyphenols, one may support the homeostasis of the brain to some extent and alleviate dementia or memory disorders accompanying neurodevelopmental disorders.

Wprowadzenie

Termin mikrobiom odnosi się do ogółu mikroorganizmów występujących w danym siedlisku. W organizmie człowieka takimi siedliskami są między innymi skóra, pochwa, płuca oraz jelita, a dokładniej jelito grube. Mikrobiom jelitowy jest jednym z najbogatszych siedlisk pod względem różnorodności DNA, nie tylko w organizmie człowieka, ale także na ziemi. Ocenia się, iż u jednej osoby w skład mikrobiomu może wchodzić od 300 do nawet 1000 różnych gatunków mikroorganizmów. Znajdziemy tutaj grzyby, wirusy, pierwotniaki i przede wszystkim bakterie beztlenowe, które stanowią ok. 90% mikrobiomu jelitowego. Wśród nich są bakterie mutualistyczne, czyli korzystne dla funkcjonowania organizmu człowieka, komensalne, które są w dużym stopniu obojętne, oraz patogeny [9]. Mikrobiom jelitowy jest nieodłączną i dużą częścią organizmu człowieka, jego masę szacuje się na ok. 2 kg. Właściwe proporcje i umiejscowienie bakterii jelitowych ma znaczenie. Stan, w którym mikroflora właściwa dla jelita grubego przechodzi do jelita cienkiego, bądź też gdy następuje jej nadmierny rozrost, nazywa się zespołem rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO). Innym zaburzeniem mikrobiomu układu pokarmowego jest dysbioza jelitowa, czyli zachwianie równowagi pomiędzy bakteriami mutualistycznymi a patogennymi. Te zaburzenia, oprócz nieprzyjemnych konsekwencji ze strony układu pokarmowego, mają wpływ na pracę ośrodkowego układu nerwowego (OUN). A wynika to z faktu, iż oba układy są ze sobą ściśle połączone.

Układ pokarmowy posiada własny układ nerwowy, nazywany enterycznym układem nerwowym (EUN), który jest złożony z ponad 100 milionów neuronów, co stanowi jedno z największych skupisk nerwowych w tkankach obwodowych ludzkiego organizmu. Najsilniej unerwione jest jelito grube, a wszystkie sieci neuronalne dochodzące i odchodzące od jelita nazywane są drugim mózgiem. Bezpośrednim połączeniem pomiędzy EUN a OUN jest nerw błędny, będący wiązką przywspółczulnych włókien ruchowych i czuciowych, i jest to jeden z najdłuższych nerwów w ludzkim organizmie. Pomiędzy enterycznym układem nerwowym a ośrodkowym układem nerwowym zachodzi wzajemna, ciągła komunikacja, a mikrobiom jelitowy jest kluczowym ogniwem regulującym sygnały wysyłane przez EUN do OUN, tworząc tak zwaną oś jelita-mikrobiom-mózg. Ten dwukierunkowy

system komunikacji oprócz OUN i EUN obejmuje także autonomiczny układ nerwowy (AUN) oraz oś podwzgórze-przysadka-nadnercza [9, 19]. Sygnały pochodzące od drobnoustrojów jelitowych mogą być przekazywane do mózgu poprzez szlaki neuronalne, immunologiczne, hormonalne, a także metabolity wytwarzane przez bakterie. Szlaki neuronalne obejmują wspomniany już nerw błędny, neurony AUN, EUN i OUN. Bakterie wchodzące w skład mikrobiomu produkują neurotransmitery, w ten sposób regulując pracę tych neuronów. Wykazano, iż bakterie jelitowe syntetyzują przede wszystkim serotoninę, acetylocholinę, GABA oraz kwas glutaminowy. Oprócz neurotransmiterów, bakterie mikroflory jelitowej uwalniają szereg czynników immunologicznych o charakterze pro- lub przeciwzapalnym. Związki te regulują aktywność komórek układu immunologicznego w mózgu, przede wszystkim podstawowych komórek układu odpornościowego OUN, czyli mikrogleju, a także typowych komórek układu odpornościowego, takich jak monocyty czy limfocyty. Oprócz neurotransmiterów i czynników immunologicznych, w wyniku metabolizmu bakteryjnego uwalnianych jest szereg metabolitów. Do najważniejszych metabolitów produkowanych przez bakterie mutualistyczne należą krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), w tym octan, maślan i propionian. Z kolei bakterie patogenne produkują przede wszystkim drugorzędowe kwasy żółciowe, para-krezol oraz ketony [1, 13].

Warto podkreślić, iż w warunkach fizjologicznych oddziaływanie poszczególnych produktów powstających w wyniku aktywności jelitowej flory bakteryjnej na OUN jest ściśle kontrolowane przez szereg czynników. Jednymi z ważniejszych jest integralność bariery jelito-krew oraz bariery krew-mózg (BBB). Funkcją nabłonka śluzówki jelit jest między innymi utrudnienie przechodzenia substancji toksycznych czy substancji odpadowych ze światła jelita do krwioobiegu, natomiast bariera krew-mózg utrudnia przedostawanie się substancji szkodliwych do OUN. Im więcej różnorodnych bakterii mutualistycznych w składzie mikrobiomu, tym mocniejsza jest integralność obu barier. Zaburzenia dysbiotyczne lub SIBO osłabiają bariery ochronne EUN i OUN, ułatwiając penetrację substancji niekorzystnych do OUN. Zmiana i zubożenie składu mikrobiomu może przyczynić się do wzrostu stężenia substancji toksycznych, które działając w dłuższej perspektywie zmieniają pracę mózgu, przyczyniając się do rozwoju zaburzeń uczenia się i pamięci [9, 13, 19].

Zaburzenia pamięci

Najbardziej charakterystycznymi właściwościami ludzkiego mózgu jest pamięć i zdolność do uczenia się. Pamięć jest to zdolność do rejestrowania, magazynowania oraz odtwarzania informacji. Informacja docierająca do OUN jest zapisywana w postaci tak zwanego śladu pamięciowego, czyli engramu, i w zależności od czasu jej przechowywania, dzieli się na pamięć krótkotrwałą i długotrwałą. W przypadku pamięci krótkotrwałej ślad pamięciowy to zmiany w potencjale elektrycznym neuronów, natomiast magazynowanie informacji w pamięci długotrwałej wymaga najczęściej zmian w strukturze neuronów i tworzeniu się nowych połączeń synaptycznych. Każda informacja magazynowana jest najpierw w pamięci krótkotrwałej, aby później przejść do pamięci długotrwałej. Proces ten nazywa się konsolidacją pamięci [4]. Ostatnią elementarną fazą procesu pamięciowego jest zdolność do wydobycia wcześniej zakodowanych informacji, czyli odtwarzanie [4].

Mechanizm nazywany plastycznością synaptyczną, czyli zdolność do tworzenia nowych połączeń pomiędzy neuronami, a także do wzmacniania lub osłabiania sygnałów neurochemicznych, za pomocą których komunikują się neurony, leży u podstaw procesów uczenia się i pamięci. Zmiana formy synaptycznej powodująca wzrost wydajności przewodzenia synaptycznego to tak zwane długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (ang. *long-term potentiation*, LTP). Jest to podstawowy mechanizm przechowywania informacji w pamięci długotrwałej. Najważniejszymi strukturami mózgu warunkującymi procesy uczenia się i pamięci są kora mózgowa i hipokamp, który jest kluczowy w procesach długotrwałego wzmocnienia synaptycznego oraz w procesie konsolidacji pamięci [22, 24].

Dysfunkcje w obrębie którejkolwiek z faz składających się na pamięć prowadzi do zaburzeń pamięci. Największym problemem, zarówno dla jednostki, jak i dla społeczeństwa są te zaburzenia, które przechodzą w formę przewlekłą i nabierają cech otępiennych, polegających na stopniowym obniżaniu zdolności do zapamiętywania i odtwarzania informacji wcześniej zakodowanych. Najpowszechniejszą, stanowiącą ponad 60% przypadków chorób otępiennych, jest choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*, AD), przewlekła, postępująca choroba neurodegeneracyjna mózgu. W chorobie tej obserwuje się stopniowe zaniki pamięci, początkowo krótkotrwałej, a w miarę postępującej patologii także i długotrwałej. W obrazie histopatologicznym chorych na AD charakterystyczne są złoże β -amyloidu oraz splątki neurofibrylarne wewnątrz ciał neuronów, będące wynikiem

nadmiernej fosforylacji białka tau, co prowadzi do dezintegracji mikrotubuli, zaburzeń transportu międzykomórkowego i w konsekwencji neurodegeneracji [22, 24]. Na chwilę obecną nie są dokładnie poznane przyczyny nieprawidłowych agregacji białek. Wśród hipotez postuluje się zmiany w integralności bariery krew-mózg oraz rozwijające się procesy zapalne.

Drugimi co do częstości występowania przyczynami zaburzeń otępiennych, tak zwanych demencji naczyniopochodnych, są choroby sercowo-naczyniowe, w tym zawały serca, arytmia, a przede wszystkim miażdżyca naczyń krwionośnych. Główną przyczyną odkładania się blaszek miażdżycowych w świetle naczyń krwionośnych są procesy zapalne i wolne rodniki [15, 21].

Zaburzenia pamięci i funkcji poznawczych mogą towarzyszyć też zaburzeniom neurorozwojowym, takim jak spektrum autyzmu, czy też nadpobudliwości ruchowej (ADHD). Te zaburzenia nie mają jednakże cech otępiennych [7]. Istnieją przesłanki, iż skład mikroflory jelitowej może mieć wpływ na rozwój zaburzeń pamięci i ich przebieg.

Mikrobiom a zaburzenia otępienne

Jednymi z przyczyn rozwoju chorób otępiennych są procesy zapalne, wolne rodniki oraz zmiany konformacyjne niektórych białek. Bez wątplenia istnieje korelacja pomiędzy składem flory jelitowej a tymi czynnikami. Badania kliniczne z udziałem pacjentów w początkowej fazie choroby Alzheimera wykazały, iż skład flory jelitowej u tych osób jest mniej zróżnicowany, a proporcje pomiędzy bakteriami mutualistycznymi i patogennymi są zachwiane. Obserwowano mniejsze ilości *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Butyrivibrio*, *Eubacterium rectale* i *Bacteroides fragilis*, produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe i substancje o działaniu przeciwzapalnym, równoległe wykazano zwiększoną ilość bakterii *Escherichia/Shigella*, *Odoribacter splanchnicus*, *Klebsiella pneumonia* oraz *Akkermansia muciniphila*, produkujących cytokiny prozapalne. W Tabeli 1 zebrano badania dotyczące składu mikrobiomu u osób z ryzykiem chorób otępiennych. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe najprawdopodobniej promują różnicowanie się neuronów oraz przyczyniają się do wzrostu ich przeżywalności. Dlatego też ich niedobór może przyczynić się do procesów neurodegeneracyjnych, a dodatkowo nakładający się wzrost poziomu cytokin prozapalnych produkowanych przez patogeny osłabia funkcje OUN i promuje neurozapalenie.

Kolejnym niekorzystnym efektem działalności bakterii patogennych jest zaburzenie metabolizmu

kwasów żółciowych (kwasu cholowego i chenodeoksycholowego), które są fizjologicznie produkowane w wątrobie i które są niezbędne w prawidłowym procesie metabolizmu cholesterolu. W wyniku metabolizmu bakterii patogennych kwas chenodeoksycholowy jest przekształcany w kwas deoksycholowy, który jest drugorzędowym kwasem żółciowym. W bada-

BBB i bezpośrednio indukować neurozapalenie. U pacjentów z chorobami otępiennymi notuje się kilkukrotnie wyższe stężenia LPS i lipoprotein we krwi w stosunku do ludzi zdrowych.

Wśród bakterii wchodzących w skład mikrobiomu najbardziej patogenne pod względem zdolności do uwalniania LPS lub lipoproteiny są *Escherichia*

Tabela 1. Najczęściej występujące zmiany w składzie flory bakteryjnej u pacjentów z wybranymi schorzeniami OUN.

Jednostka chorobowa	Zmniejszenie ilości	Efekt	Zwiększenie ilości	Efekt
Choroba Alzheimera	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Butyrivibrio</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Bifidobacterium</i>	obniżenie wydzielania i produkcji czynników przeciwzapalnych, obniżenie produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zmiana pH środowiska jelit promująca namnażanie się patogenów	<i>Ruminococcus</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Escherichia/Shigella</i> , <i>Odoribacte splanchnicus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Helicobacter pylori</i>	Dezintegracja bariery jelito-krew i krew-mózg, uwalnianie cytokin prozapalnych, uwalnianie toksyn bakteryjnych (LPS, flagelina, lipoproteina) promujących zapalenie, uwalnianie metabolitów (p-krezol, ketony i drugorzędowe kwasy żółciowe)
Miażdżycza i choroby sercowo-naczyniowe	<i>Faecalibacterium</i> , <i>Oscillibacter</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Butyrivibrio</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Pseudobutyrvibrio</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella copri</i> , <i>Alistipes shahii</i>		<i>Prevotella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Turicibacter</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Solobacterium moorei</i> , <i>Atopobium parvulum</i>	
Spektrum autyzmu	<i>Bacteroidetes</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterococcus</i>		<i>Firmicutes</i> , <i>Desulfovibrio</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Veillonellaceae</i>	

niach klinicznych z udziałem około 1500 pacjentów z zaburzeniami pamięci (od łagodnych zaburzeń poznawczych poprzez choroby otępienne o różnym nasileniu) wykazano niższe poziomy kwasu cholowego, a wzrost stężenia kwasu deoksycholowego. Nadmierne ilości kwas deoksycholowego mogą przyczyniać się do zakłócenia integralności bariery krew-mózg, a co za tym idzie, ułatwiać przedostawanie się do mózgu szeregu substancji o działaniu niekorzystnym, w tym czynników prozapalnych produkowanych przez mikrobiom jelitowy. Dodatkowo sam kwas deoksycholowy wykazuje własności immunostymulujące, może przechodzić przez BBB i promować procesy zapalne w mózgu [19].

Inną przyczyną negatywnego wpływu mikrobiomu jelitowego na OUN jest niekorzystne działanie lipopolisacharydu (LPS), lipoproteiny czy flageliny. Lipoproteiny i LPS to powszechne składniki błon komórkowych bakterii Gram-ujemnych, natomiast flagelina jest białkiem budującym więc bakteryjną. Białka te po przedostaniu się do krwi wywierają efekty prozapalne, aktywują komórki obwodowego układu odpornościowego, indukując uwalnianie licznych cytokin prozapalnych, które z kolei mogą przechodzić przez BBB, ostatecznie indukując zmiany neurozapalne w OUN [3, 5, 14]. Mogą też penetrować przez

coli spp., *Bacillus subtilis* i *Staphylococcus aureus*. Z kolei *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhimurium*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* i *Yersinia enterocolitica* to bakterie produkują duże ilości flageliny. Bakterie te nadmiernie się namnażając wypierają bakterie mutualistyczne i komensalne, rozregulowują ekosystem mikroflory jelitowej i indukują stan dysbiotyczny. Prowadzi to do osłabienia integralności bariery nabłonkowej jelita grubego oraz bariery krew-mózg. Powstający przewlekły stan zapalny, początkowo obecny tylko w obrębie układu pokarmowego, „przenosi się” poprzez układ krwionośny do OUN, promując rozwój neurozapalenia i w konsekwencji procesów otępiennych [19].

W wyniku neurozapalenia dochodzi do stresu oksydacyjnego oraz chronicznej aktywacji mikrogleju, podstawowych komórek układu odpornościowego OUN, które warunkują homeostazę OUN. W stanie fizjologicznym aktywacja komórek mikrogleju ma na celu eliminację patogenów na drodze fagocytozy. Po usunięciu czynnika chorobotwórczego komórki te wracają do stanu spoczynkowego. Jednakże w przypadku chorób otępiennych, takich jak AD czy demencje naczyniopochodne, czynniki prozapalne są syntetyzowane i uwalniane w sposób ciągły,

zapalnymi. Dlatego też interwencje mające na celu modyfikację składu flory jelitowej mogą potencjalnie spowalniać rozwój lub wspomagać leczenie chorób z zaburzeniami pamięci.

Skład mikrobiomu ogólnie jest łatwo modyfikowalny przez czynniki zewnętrzne. Wpływ stresu, zanieczyszczenia powietrza czy stosowanie antybiotyków zmienia skład mikroflory jelitowej w sposób niekorzystny dla funkcji OUN. Również dieta wysokotłuszczowa zwiększa ryzyko ogólnoustrojowych stanów zapalnych. Do pewnego stopnia można jednakże zapobiec tym niekorzystnym zmianom poprzez higieniczny tryb życia, a przede wszystkim właściwą dietę [6]. W diecie z kolei warto zadbać nie tylko o właściwe proporcje substancji odżywczych, to znaczy węglowodanów (złożonych), białek i tłuszczów, ale także o substancje, które nie mają właściwości odżywczych, natomiast charakteryzują się aktywnością biologiczną. W nazewnictwie naukowym substancje takie nazywa się nutraceutykami.

Nutraceutyki

Termin nutraceutyki jest bardzo szeroki i nie ma jednoznacznie uzgodnionej definicji tych związków. Jednakże cechą wspólną wszystkich nutraceutyków jest naturalne pochodzenie oraz udokumentowany, korzystny wpływ na ludzki organizm poprzez modulowanie szlaków metabolicznych, biochemicznych i fizjologicznych. Substancje te mogą występować w produktach spożywczych, w naparach ziołowych, a także w formie wyizolowanych składników aktywnych (jako suplementy diety czy też dodatki do żywności) [29].

Spośród nutraceutyków można wyodrębnić grupy związków, które są selektywnie wykorzystywane przez mikrobiom jelitowy lub też mogą regulować jego skład. Te substancje nazywamy probiotykami i prebiotykami [6].

Definicja mówi, iż probiotyki są to produkty lub preparaty zawierające żywe, określone kultury bakterii, które poprzez kolonizację mogą zmienić kompozycję mikrobiomu jelitowego i w ten sposób wpłynąć korzystnie na ogólny stan zdrowia gospodarza. Przyjmowanie probiotyków ma na celu przede wszystkim promowanie namnażania się bakterii mutualistycznych, takich jak *Lactobacilli* i *Bifidobacteria*, a ograniczenie możliwości namnażania się bakterii patogennych, wywierających efekty prozapalne. Probiotyki stosowane obecnie u ludzi obejmują głównie *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* i *Bacillus*. Mechanizm, poprzez który bakterie probiotyczne indukują korzystne zmiany w mikrobiomie,

to wytwarzanie kwaśnego środowiska, niekorzystnego do rozwoju patogennych bakterii prozapalnych, wypieranie patogenów poprzez ograniczanie możliwości adhezyjnych oraz produkcja tzw. bakteriocyn (bakteriocyny są to związki hamujące wzrost niewielkiej i określonej liczby gatunków, w przeciwieństwie do antybiotyków, które niszczą wiele grup bakterii). Ponadto bakterie probiotyczne produkują duże ilości przeciwutleniacza, kwasu ferulowego, przyczyniając się w ten sposób do neutralizacji wolnych rodników. W badaniach z udziałem pacjentów wykazano, iż doustne przyjmowanie probiotyków *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* usprawniało niektóre z funkcji poznawczych. Bakterie te są jednymi z najkorzystniejszych dla ludzkiego organizmu. Poprzez wydzielanie czynników immunosupresyjnych, przede wszystkim krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, przyczyniają się do wyciszenia reakcji zapalnych. Ponadto produkują neurotransmitery, takie jak GABA, acetylocholina, dopamina lub serotonina, co usprawnia komunikację jelito-mikrobiom-mózg [16, 17].

Oprócz czynników wymienionych powyżej, dobroczynne działanie probiotyków na OUN zachodzi poprzez zapobieganie rozszczelnieniu bariery krew-mózg czy też bariery jelito-krew, co utrudnia przenikanie toksyn do krwioobiegu, a następnie do mózgu.

Drugą grupą związków o udokumentowanym działaniu na mikrobiom jelitowy są prebiotyki. Prebiotyki są to niepodlegające trawieniu przez organizm gospodarza składniki żywności, które wybiórczo stymulują rozwój i/lub aktywność jednego albo kilku szczepów bakterii w jelicie grubym, korzystnie wpływając w ten sposób na skład flory bakteryjnej, a co za tym idzie, zależnych od niej funkcji i czynności organizmu, w tym pracę mózgu. Prebiotyki są trawione przez enzymy bakteryjne, dostarczając pożywienia bakteriom, które wytwarzają w procesie metabolizmu krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) i gazy, takie jak wodór i metan. Kluczowym aspektem działania prebiotyków jest stymulowanie namnażania wybranych szczepów bakterii, przede wszystkim bakterii mutualistycznych, takich jak *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Diety bogate w prebiotyki wydają się łagodzić deficyty poznawcze i immunologiczne u ludzi z chorobami ołepiennymi, zapobiegając procesom neurodegeneracyjnym w obrębie hipokampa (być może także kory mózgowej), a nawet stymulując neurogenezę, czyli powstawanie nowych neuronów. Aktywność prebiotyków jest jednakże rzadko ograniczona tylko do wybranych szczepów bakterii. W niektórych badaniach wykazano, iż bakterie patogenne, takie jak *Faecalibacterium prausnitzii* lub *Akkermansia muciniphilia* również

(choć w znacznie mniejszym stopniu) namnażają się pod wpływem prebiotyków [20, 25].

Jednym z najlepiej przebadanych prebiotyków jest fruktooligosacharyd (FOS), występujący naturalnie w wielu owocach i warzywach. Jako suplement diety FOS wspomaga namnażanie *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*.

W badaniach na zwierzętach wykazano, iż suplementacja FOS u myszy transgenicznych z zaburzeniami w metabolizmie amyloidu (zwierzęcy model AD) prowadzi do wzrostu glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), białka, które spowalnia śmierć komórek nerwowych, a także poprawia plastyczność synaptyczną poprzez wzrost ekspresji białka synapsyny-1 [3].

Innym szeroko badanym oligosacharydem jest ksylooligosacharyd (XOS). XOS jest najobficiej występującym biopolimerem w królestwie roślin i może być pozyskiwany z owoców, warzyw, kielków bambusa, miodu lub z biomasy trzciny cukrowej.

W przeciwieństwie do FOS, XOS wykazuje lepszą odporność na trawienie i bardziej sprzyja namnażaniu się bakterii *Lactobacilli* i *Bifidobacteria*, szczególnie szczepów *Bifidobacterium adolescentis* i *Bifidobacterium longum*. *Bifidobacterium adolescentis* ma szczególnie korzystny wpływ na wyciszenie zapalenia OUN [3, 17].

Kolejnym powszechnym prebiotykiem, coraz częściej wymienianym jako jeden z ważniejszych w regulowaniu prawidłowego mikrobiomu, jest inulina. Wykazano, iż podaż inuliny przyczynia się do obniżenia poziomu cholesterolu i trójglicerydów we krwi, co może przeciwdziałać miażdżycy, będącej jednym z krytycznych czynników w rozwoju demencji naczyniopochodnych. Inulinę można znaleźć w wielu produktach spożywczych, w tym **łopianie, dali, topinamburze, agawie, cebuli, ale najbogatsze jej źródło stanowi cykorja**. Innymi związkami należącymi do prebiotyków są galakto-oligosacharydy (GOSs) (występujące głównie w mleku matki) oraz mannanooligosacharydy [3, 5, 17, 21].

Zarówno badania przedkliniczne, jak i kliniczne jednoznacznie wskazują na to, iż prebiotyki nie tylko wpływają na prawidłowy skład flory bakteryjnej, ale również, poprzez wpływ na mikrobiom i wytwarzane przez bakterie substancje warunkują prawidłową pracę OUN. Dlatego też w niektórych opracowaniach związki te zaczęto nazywać psychobiotykami [5, 25].

Dużą grupą związków wartych uwagi są polifenole. Są to związki zaliczane do nutraceutyków, a więc substancji naturalnego pochodzenia o udokumentowanej aktywności biologicznej. W odniesieniu do działania na mikrobiom polifenole zalicza się do

prebiotyków, choć substancje te wykazują aktywność biologiczną niezależną od wpływu na mikrobiom. Wykazano, iż związki te mają silne właściwości przeciwzapalne i przeciwutleniające, zapobiegają odkładaniu się blaszek miażdżycowych w świetle naczyń krwionośnych, zapobiegają lub łagodzą konsekwencje stresu oksydacyjnego, a także hamują uwalnianie cytokin prozapalnych. Działanie biologiczne tych substancji określa się jako plejotropowe. Oznacza to, iż pojedyncza substancja aktywna ma wpływ na dwa lub więcej odrębnych, często pozornie niepowiązanych ze sobą mechanizmów molekularnych, co prowadzi do określonego efektu biologicznego [11, 12]. Warto nadmienić, że bakterie mutualistyczne wchodzące w skład mikrobiomu produkują kwas ferulowy, również zaliczany do polifenoli.

Efektywność działania polifenoli jest związana z szybkością ich wchłaniania, metabolizmem i biodostępnością, a to z kolei zależy od interakcji z innymi składnikami odżywczymi, takimi jak białka, węglowodany, tłuszcze i błonnik, a także z mikrobiomem. Najprawdopodobniej interakcja pomiędzy polifenolami a mikrobiomem jest dwukierunkowa. Z jednej strony związki te są metabolizowane przez bakterie mutualistyczne, w ten sposób promując ich namnażanie, ale z drugiej w wyniku metabolizmu polifenoli przez bakterie dochodzi do uwalniania szeregu związków o znacznie wyższej biodostępności i aktywności biologicznej. Z tego faktu mogą wynikać różnice osobnicze dotyczące efektów biologicznych polifenoli, jako że każdy człowiek ma swój własny, unikalny skład mikroflory bakteryjnej [23, 28].

Do najpopularniejszych zalicza się kwercetynę, apigeninę i rutynę. Związki te występują w większości warzyw i owoców [28]. Na szczególną uwagę zasługuje resweratrol, głównie występujący w pestkach i skórcie czerwonych winogron. Prozdrowotne działanie resweratrolu i innych polifenoli jest dobrze udokumentowane, zwłaszcza w kontekście chorób sercowo-naczyniowych i miażdżycy. W niektórych badaniach wykazano, iż podania resweratrolu wpłynęły na poprawę funkcji poznawczych. Efekt ten najprawdopodobniej wynikał z wyciszenia procesów zapalnych oraz zahamowania odkładania się blaszek miażdżycowych [10, 14, 18]. Trudno jest jednoznacznie określić, czy obserwowany efekt poprawy funkcji poznawczych jest wynikiem wpływu substancji na skład mikrobiomu jelitowego, czy też jest konsekwencją bezpośredniego działania tych substancji na komórki organizmu. Najprawdopodobniej jednak jest wypadkową efektów obu tych aktywności.

W Tabeli 2 zgrupowano najważniejsze nutraceutyki mające wpływ na rozwój mikrobiomu.

Tabela 2. Rodzaje najczęściej stosowanych nutraceutyków stymulujących utrzymanie prawidłowej flory bakteryjnej.

Rodzaj nutraceutyku	Przykłady jednostek aktywnych	Źródło	Podstawowy mechanizm działania
Probiotyki	<i>Lactobacillus johnsonii</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>	kefir, kwaśne mleko, maślanka, jogurt, mleko acidofilne, kiszonki, zakwas z buraków	Zahamowanie procesów zapalnych, zwiększona produkcja metabolitów bakteryjnych (krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych) oraz niektórych neurotransmiterów; zahamowanie syntezy drugorzędowych cytotoksycznych kwasów żółciowych
Prebiotyki	Frukto-oligosacharydy (FOS),	banany, cebula, cykoria, czosnek, szparagi, oves, karczochy, topinambur, miód	Stymulowanie namnażania się wybranych szczepów bakterii, przede wszystkim <i>Bifidobacterium</i> i <i>Lactobacillus</i>
	ksylo-oligosacharydy (XOS)		
	inulina		
	galaktooligosacharydy,	produkty mleczne	
	mannanooligosacharydy	Amorphophallus konjac	
Polifenole	Kwas ferulowy	Ziarna pszenicy, ryżu, kukurydzy i żyta, kora wierzby, szpinak	Działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne, hamują stres oksydacyjny
	Resweratrol	Skórka i pestki czerwonych winogron	
	Kwercetyna	Cebula, jabłka	

Mikrobiom a spektrum autyzmu

Zaburzenia pracy mózgu, w tym zaburzenia koncentracji i uczenia się, są obserwowane również w przebiegu zaburzeń neurorozwojowymi, w tym przede wszystkim w spektrum autyzmu (ASD). Nie u wszystkich dzieci ze zdiagnozowanym ASD zaburzenia poznawcze są obserwowane, dodatkowo nasilenie tych objawów jest zmienne osobniczo. Jednakże znaczny procent dzieci, u których zdiagnozowano ASD, cierpi na zaburzenia funkcji poznawczych [2]. Z obserwacji klinicznych wynika również, iż praca przewodu pokarmowego odgrywa istotną rolę w przebiegu i leczeniu ASD [7]. W zależności od źródła, szacuje się iż od 10 do 84% dzieci z ASD cierpi na objawy żołądkowo-jelitowe, w tym bóle brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcia i zaparcia [2,7]. U części wykazano też nieprawidłowości w budowie nabłonka jelitowego. Badania mikrobiomu jelitowego wykazały, iż dysbioza jest powszechnie obserwowana wśród pacjentów. W szeregu różnych analiz stwierdzono mniejsze ilości *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium* i *Enterococcus*, natomiast zwiększone proporcje bakterii patogennych *Firmicutes*, *Desulfovibrio*, *Bacteroides vulgatus*, różnych gatunków

Clostridium, *Ruminococcus*, *Prevotella*, *Coprococcus* i *Veillonellaceae* (patrz: Tabela 1). W wyniku zwiększonej obecności tych bakterii obserwuje się zwiększony poziom metabolitów, takich jak para-krezol, ketony czy amoniak. Te produkty metabolizmu bakteryjnego są prawdopodobnie związane z zaburzeniami neurologicznymi towarzyszącymi ASD. U dzieci ze stwierdzonym ASD zaobserwowano podwyższony poziom para-krezolu (p-krezolu) i jego koniugatu p-krezylosiarczanu. Stężenie p-krezolu korelowało z nasileniem ekspresji symptomów ASD. Czynnikiem przyczyniającym się do patofizjologii ASD może być również zwiększony poziom cytokin prozapalnych i podwyższona odpowiedź immunologiczna obserwowana u dzieci z ASD [8, 26, 27]. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, a przede wszystkim kwas propionowy, wytwarzany głównie przez bakterie *Clostridium*, *Bacteroides* i *Desulfovibrio*, są uważane za kluczowy czynnik wyzwalający ASD. Niekorzystną rolę kwasu propionowego potwierdzono w badaniach na zwierzętach, u których obserwowano deficyty społeczne i poznawcze oraz zwiększone procesy neurozapalne po podaniu tego kwasu.

Jednakże, aby w pełni zrozumieć związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy EUN, mikrobiomem

a natężeniem i przebiegiem ASD, potrzebne są obszerniejsze i bardziej wielopłaszczyznowe badania, zarówno u dzieci ze stwierdzonymi zaburzeniami jelitowymi, jak i u tych, u których one nie występują.

Faktem jest jednak, iż zarówno obserwacje rodziców, jak i badania kliniczne wskazują na to, że niektóre diety zmniejszają deficyty poznawcze i behawioralne u dzieci z ASD. Do takich diet zaliczyć można przede wszystkim diety bezglutenowe i bezkazeinowe, a także diety wzbogacone o różne pro- i prebiotyki [26, 27].

Na rozwój ASD u dzieci duży wpływ może mieć też odżywianie matki w czasie ciąży. Za czynniki ryzyka uważa się dietę wysokotłuszczową i ubogą w kwas foliowy. Karmienie mlekiem matki w okresie niemowlęcym, a więc w czasie, gdy kształtuje się mikrobiom (mikrobiom kształtuje się do ok. 3 roku życia), ma prawdopodobnie również istotne znaczenie ze względu na zawartość oligosacharydów (głównie galaktooligosacharydów) niezbędnych do namnażania się prawidłowych bakterii w jelitach. Brak tych produktów w diecie lub niedobór prebiotyków warunkujących namnażanie się korzystnych bakterii może mieć duże znaczenie w rozwoju zaburzeń pracy mózgu [27].

Podsumowanie

Aby w sposób optymalny zadbać o zachowanie właściwych proporcji pomiędzy poszczególnymi bakteriami tworzącymi mikrobiom jelitowy, najlepiej stosować skojarzoną suplementację, w której będą uwzględnione zarówno pro- jak i prebiotyki (to połączenie często nazywa się połączeniem synbiotyka-mi). Dieta oparta na spożywaniu dużej ilości produktów roślinnych, nie tylko ze względu na zawarte tam oligosacharydy, ale także polifenole i błonnik pokarmowy, jak również spożywanie kiszonek i produktów fermentacji mlekowej, będzie miała najbardziej optymalny wpływ na zróżnicowanie flory bakteryjnej i jej prawidłowy skład. Dostarczane są wtedy z jednej strony bakterie mutualistyczne (głównie *Lactobacillus* i *Bifidobacterie*), a z drugiej także produkty niezbędne do ich metabolizmu, a więc ułatwiające ich namnażanie. W ten sposób dochodzi do wypierania patogenów i/lub ograniczenia ich namnażania. Pomoże to wzmocnić integralność barier jelito-krew i krew-mózg, wyciszyć reakcje prozapalne, zapobiec nadmiernemu uwalnianiu toksyn bakteryjnych i w ogólnym rozrachunku ograniczyć stany zapalne w OUN.

Bibliografia:

1. Alemohammad S.M.A., Noori S.M.R., Samarbafzadeh E., Noori S.M.A. (2022) The role of the gut microbiota and nutrition on spatial learning and spatial memory: a mini review based on animal studies. *Molecular Biology Reports*, 49:1551-1563. doi: 10.1007/s11033-021-07078-2.
2. Alharthi A., Alhazmi S., Alburae N., Bahieldin A. (2022) The Human Gut Microbiome as a Potential Factor in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 23:1363. doi: 10.3390/ijms23031363
3. Arora K., Green M., Prakash S. (2020) The Microbiome and Alzheimer's Disease: Potential and Limitations of Prebiotic, Synbiotic, and Probiotic Formulations. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8:537847. doi: 10.3389/fbioe.2020.537847.
4. Brem A.K., Ran K., Pascual-Leone A. (2013) Learning and memory. *Handbook Clinical Neurology*, 16:693-737. doi: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00055-3.
5. Bermúdez-Humarán L.G., Salinas E., Ortiz G.G., Ramirez-Jirano L.J., Morales J.A., Bitzer-Quintero O.K. (2019) From Probiotics to Psychobiotics: Live Beneficial Bacteria Which Act on the Brain-Gut Axis. *Nutrients*, 1:890. doi:10.3390/nu11040890.
6. Caracciolo B., Xu W., Collins S., Fratiglioni L. (2014) Cognitive decline, dietary factors and gut-brain interactions. *Mechanisms of Ageing and Development*, 136-137:59-69. doi: 10.1016/j.mad.2013.11.011.
7. Chernikova M.A., Flores G.D., Kilroy E., Labus J.S., Mayer E.A., Aziz-Zadeh L. (2021) The Brain-Gut-Microbiome System: Pathways and Implications for Autism Spectrum Disorder. *Nutrients*, 13:4497. doi: 10.3390/nu13124497.
8. Chidambaram S.B., Tuladhar S., Bhat A. i wsp. (2020) Autism and Gut-Brain Axis: Role of Probiotics. *Advances in Neurobiology*, 24:587-600. doi: 10.1007/978-3-030-30402-7_21.
9. Danneskiold-Samsøe N.B., Dias de Freitas Queiroz Barros H., Santos R. i wsp. (2019) Interplay between food and gut microbiota in health and disease. *Food Research International*, 115:23-31. doi: 10.1016/j.foodres.2018.07.043

10. Drabińska N., Jarocka-Cyrta E. (2022) Crosstalk between Resveratrol and Gut Barrier: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23:15279. doi: 10.3390/ijms232315279.
11. Filosa S., Di Meo F., Crispi S. (2018) Polyphenols-gut microbiota interplay and brain neuromodulation. *Neural Regeneration Research*, 13:2055-2059. doi:10.4103/1673-5374.241429.
12. Fraga C.G., Croft K.D., Kennedy D.O., Tomás-Barberán F.A. (2019) The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food & Function*, 10:514-528. doi: 10.1039/c8fo01997e.
13. Gareau M.G. Cognitive Function and the Microbiome. (2016) *International Review of Neurobiology*, 131:227-246. doi: 10.1016/bs.irm.2016.08.001.
14. Griñán-Ferré C., Bellver-Sanchis A., Izquierdo V. i wsp. (2021) The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: From antioxidant to epigenetic therapy. *Ageing Research Reviews*, 67:101271. doi: 10.1016/j.arr.2021.101271.
15. Han F. (2019) Cerebral microvascular dysfunction and neurodegeneration in dementia. *Stroke and Vascular Neurology*, 4:105-107. doi: 10.1136/svn-2018-000213.
16. Horn J., Mayer D.E., Chen S., Mayer E.A. (2022) Role of diet and its effects on the gut microbiome in the pathophysiology of mental disorders. *Translational Psychiatry*, 12:164. doi: 10.1038/s41398-022-01922-0.
17. Kao A.C., Harty S., Burnet P.W. (2016) The Influence of Prebiotics on Neurobiology and Behavior. *International Review of Neurobiology*, 131:21-48. doi: 10.1016/bs.irm.2016.08.007.
18. Li C., Wang N., Zheng G., Yang L. (2021) Oral Administration of Resveratrol-Selenium-Peptide Nanocomposites Alleviates Alzheimer's Disease-like Pathogenesis by Inhibiting A β Aggregation and Regulating Gut Microbiota. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 13:46406-46420. doi: 10.1021/acscami.1c14818.
19. Li H., Ni J., Qing H. (2021) Gut Microbiota: Critical Controller and Intervention Target in Brain Aging and Cognitive Impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13:671142. doi: 10.3389/fnagi.2021.671142.
20. Liu X., Cao S., Zhang X. (2015) Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63:7885-95. doi: 10.1021/acs.jafc.5b02404.
21. McGrattan A.M., McGuinness B., McKinley M.C. i wsp. (2019) Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Current Nutrition Reports*, 8:53-65. doi: 10.1007/s13668-019-0271-4.
22. Morgado-Bernal I. (2011) Learning and memory consolidation: linking molecular and behavioral data. *Neuroscience*, 176:12-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.12.056.
23. Rajha H.N., Paule A., Aragonès G. i wsp. (2022) Recent Advances in Research on Polyphenols: Effects on Microbiota, Metabolism, and Health. *Molecular Nutrition & Food Research*, 66:e2100670. doi: 10.1002/mnfr.202100670.
24. Skaper S.D., Facci L., Zusso M., Giusti P. (2017) Synaptic Plasticity, Dementia and Alzheimer Disease. *CNS and Neurological Disorders- Drug Targets*, 16:220-233. doi: 10.2174/1871527316666170113120853.
25. Serra M.C., Nocera J.R., Kelleher J.L., Addison O. (2019) Prebiotic Intake in Older Adults: Effects on Brain Function and Behavior. *Current Nutrition Reports*, 8:66-73. doi: 10.1007/s13668-019-0265-2.
26. Sivamaruthi B.S., Suganthi N., Kesika P., Chaiyasut C. (2020) The Role of Microbiome, Dietary Supplements, and Probiotics in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17:2647. doi: 10.3390/ijerph17082647.
27. Taniya M.A., Chung H.J., Al Mamun A. i wsp. (2022) Role of Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder and Its Therapeutic Regulation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 22:12:915701. doi: 10.3389/fcimb.2022.915701.
28. Ticinesi A., Mancabelli L., Carnevali L. i wsp. (2022) Interaction Between Diet and Microbiota in the Pathophysiology of Alzheimer's Disease: Focus on Polyphenols and Dietary Fibers. *Journal of Alzheimers Disease*, 86:961-982. doi: 10.3233/JAD-215493.
29. Quigley E.M.M. (2020) Nutraceuticals as modulators of gut microbiota: Role in therapy. *British Journal of Pharmacology*, 177:1351-1362. doi: 10.1111/bph.14902.