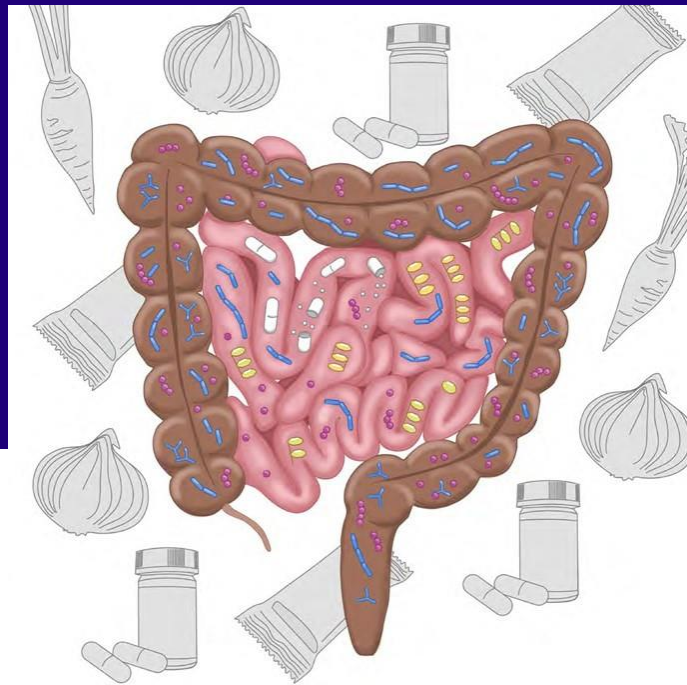

ILSI EUROPE CONCISE MONOGRAPH SERIES

VÝŽIVOVÉ PROBIOTIKÁ, PREBIOTIKÁ A ČREVNÝ MIKROBIÓM PRE ZDRAVIE ČLOVEKA



O ILSI / ILSI EUROPE

Medzinárodný inštitút biologických vied (ILSI), založený v roku 1978, je nezisková celosvetová nadácia, ktorá sa snaží zlepšiť blaho širokej verejnosti prostredníctvom pokroku vedy. Jej cieľom je prehĺbiť pochopenie vedeckých problémov týkajúcich sa výživy, bezpečnosti potravín, toxikológie, hodnotenia rizík a životného prostredia. ILSI je uznávaná po celom svete pre kvalitu výskumu, ktorý podporuje, globálne konferencie a workshopy, ktoré sponzoruje, vzdelávacie projekty, ktoré iniciuje, a publikácie, ktoré produkuje. ILSI má sídlo v meste Washington. Je pridružená k Svetovej zdravotníckej organizácii (WHO) ako mimovládna organizácia a má osobitný poradný štatút pri Organizácii OSN pre výživu a poľnohospodárstvo (FAO).

Európska pobočka ILSI Europe bola založená v roku 1986. ILSI Europe podporuje spoluprácu medzi najlepšimi vedcami s cieľom poskytnúť vedecký konsenzus založený na dôkazoch vo vyššie uvedených oblastiach. Uľahčením ich spolupráce pomáha ILSI Europe vedcom z mnohých sektorov spoločnosti - verejných aj súkromných - čo najlepšie riešiť zložité problémy vo vede a zdravotníctve tak, že zdieľa ich jedinečné vedomosti a perspektívy.

ILSI Europe napomáha porozumeniu a riešeniu vedeckých problémov prostredníctvom expertných skupín, workshopov, sympózií a publikácií. Konečným cieľom ILSI Europe je zlepšenie verejného zdravia.

Všetky aktivity ILSI Europe sa vykonávajú pod dohľadom Vedeckého poradného výboru. Svojím vyváženým zložením hrá Vedecký poradný výbor dôležitú úlohu pri posudzovaní všetkých činností s ohľadom na ich vedeckú platnosť a súlad s programom ILSI Europe. Vedecký poradný výbor poskytuje vedecké poradenstvo Správnej rade. Politika ILSI stanovuje, že ILSI a predstavenstvo pobočiek ILSI musí pozostávať najmenej z 50% vedcov z verejného sektora a zostávajúci riaditelia zastupujú členské spoločnosti ILSI.

Táto publikácia vznikla vďaka podpore pracovnej skupiny pre prebiotiká a probiotiká ILSI Europe. Členovia týchto pracovných skupín z odvetvia, ako aj zloženie správnej rady a vedeckého poradného výboru je uvedené na webovej stránke ILSI Europe na adrese www.ils.eu.

Názory vyjadrené v tomto dokumente a závery tejto publikácie sú názormi autora a nemusia nevyhnutne reprezentovať názory ILSI Europe ani názory jej členských spoločností.

VÝŽIVOVÉ PROBIOTIKÁ, PREBIOTIKÁ A ČREVNÝ MIKROBIÓM PRE ĽUDSKÉ ZDRAVIE

Stručná revidovaná monografia

ILSI Europe Stručná Monografia. Probiotiká, Prebiotiká a Črevný Mikrobióm. 2013:1-32.

Na objednávku pracovnej skupiny pre prebiotiká a probiotiká.



© 2022 ILSI Europe

Táto publikácia môže byť reprodukováaná na nekomerčné (vzdelávacie) použitie tak, ako je, a ako celok bez ďalšieho povolenia od ILSI Europe. Čiastočná reprodukcia a komerčné použitie sú bez predchádzajúceho písomného súhlasu ILSI Europe zakázané.

„Globálne partnerstvo pre bezpečnejší a zdravší svet. ®, logo sústredných kruhov s logom International Life Sciences Institute (ILSI), slovné označenie „International Life Sciences Institute“, ako aj akronym „ILSI“ sú ochranné známky International Life Sciences Institute a licencované na používanie spoločnosťou ILSI Europe. Použitie obchodných názvov a komerčných zdrojov v tomto dokumente slúži len na účely identifikácie a neznamena schválenie zo strany ILSI Europe.

Obraz na prednom obale vytvoril Pinja Kettunen, SciArt.

ISBN: 978-2-9603031-5-5

Dietary Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota in Human Health (pôvodná verzia ISBN: 978-2-9603031-0-0)

Preklad: Annamária Ambrošová, Lenka Králiková, Martin Haranta a Alojz Bomba

Vedecká revízia: MVDr. Alojz Bomba, DrSc.

Pre viac informácií, kontaktujte prosím

ILSI Europe a.i.s.b.l.

Avenue E. Mounier 83, Box 6

B-1200 Brussels Belgium

Tel.: (+32) 2 771 00 14

Fax: (+32) 2 762 00 44

E-mail: info@ilsieurope.be

Website: www.ils.eu

OBSAH

Predslov prekladateľa	1
Predslov	2
Úvod	4
Úloha mikrobiómu tráviaceho systému v zdraví a v chorobe	7
Mikrobióm tráviaceho systému	7
Bakteriálna fermentácia a metabolizmus	9
Črevná epiteliálna bariéra a imunitný systém	11
Techniky skúmania mikrobiómu tráviaceho traktu	13
Koncept probiotík	15
Definícia a história	15
Výber probiotických kandidátov	16
Charakteristika a taxonómia	17
Bezpečnosť	18
Použitie probiotík v potravinách	18
Koncept prebiotík	19
Definícia a história	19
Charakteristika prebiotických ingrediencií	19
Kritériá výberu prebiotík	20
Použitie prebiotík v potravinách	20
Synbiotiká	20
Vplyv prebiotík a probiotík na zdravie	22
Výskumné prístupy	22
Vplyv probiotík a prebiotík na ľudské zdravie	23
Vplyv na funkciu imunity, zápal a reakciu na infekcie	29
Probiotiká a prebiotiká: Mechanizmy účinkov	32
Celkový mechanizmus	32
Tráviaci trakt a jeho mikrobióm	32
Prepojenie s hostiteľom	38
Záver	41
Skratky	42
Slovník pojmov	43
Zdroje a ďalšie čítanie	45

ILSI Europe ďakuje nasledujúcim osobám za revíziu monografie

Cath Mersh, editor; Nathalie Delzenne, Paul de Vos, Mary Ellen Sanders, Kristin Verbeke, vedeckí recenzenti

Predslov prekladateľa

Táto monografia predstavuje prehľad najnovších poznatkov o probiotikách, prebiotikách a črevnej mikrobiote. Kľúčovým faktorom pre nás je, že celý text je písaný svetovými vedeckými špičkami, čo nám umožnilo priniesť na Slovensko najpresnejšie informácie na základe najnovšieho výskumu. Dúfame, že tieto informácie objasnia zdravotníkom i laickej verejnosti ako probiotiká a prebiotiká môžu podporiť zdravý črevnú mikrobiotu. Týmto spôsobom dokážeme zabrániť častým nedorozumeniam pri téme pro- a prebiotík, ktoré vznikajú na základe zastaralých informácií a postojov a tak v konečnom dôsledku využiť ich plný potenciál pre zlepšenie zdravia.

Pokrok vo výskume črevnej mikrobioty je dynamický a nové poznatky pribúdajú doslova každým dňom. Táto monografia bola preto upravená v roku 2022, tak aby reflektovala najnovšie trendy. Chceli by sme poďakovať ILSI Europe, že s nami vstúpila do spolupráce a umožnila nám priniesť túto monografiu na Slovensko. Keďže bola monografia písaná vedcami, zameriava sa primárne na zdravotníkov a farmaceutov, avšak veríme, že aj laici si v nej nájdu obohacujúce informácie, ktoré im pomôžu zorientovať sa v problematike probiotík a prebiotík. Preklad monografie je verejne dostupný zdarma, aby sa k nej dostalo čo najviac čitateľov, čím si plníme náš cieľ edukácie Slovákov o téme črevnej mikrobioty. Ďakujeme a prajeme príjemné čítanie.

Tím PerBiotiX & iProbio



Perbiotix
microbiome solutions

The logo for Perbiotix features the word "Perbiotix" in a large, blue, sans-serif font. The letter "i" in "Perbiotix" is replaced by a stylized human figure icon, colored in shades of green and blue. Below "Perbiotix" is the phrase "microbiome solutions" in a smaller, blue, sans-serif font.

PREDSLOV

Od roku 2013, kedy bola publikovaná prvá edícia tejto monografie, záujem o prebiotiká, probiotiká a odnedávna aj synbiotiká narastá. Prebiotiká a probiotiká sa teraz bežne vyskytujú v rôznych potravinových produktoch a nutričných doplnkoch pre dojčatá, deti, dospelých a seniorov, aj pre určité skupiny, ako sú športovci a budúce matky. Hoci sa skúma aj ich využitie vo farmaceutických výrobkoch, v krmivách pre zvieratá a v nepotravinových produktoch pre ľudí, táto monografia sa zameriava na ich využitie v potravinách.

Výskum zameraný na pochopenie zloženia a funkcie mikrobiómu sa v posledných rokoch dramaticky rozvinul s vývojom citlivejších analytických techník a s výkonnejšími počítačmi. Tieto nástroje uľahčili získavanie informácií s cieľom lepšie pochopiť súvis mikrobiómu so zdravím. Úloha prebiotík a probiotík bola tiež preskúmaná viac do hĺbky, čo prispelo k porozumeniu ich už známych zdravotných prínosov a k objaveniu nových. Aktualizácia týchto informácií je preto práve teraz potrebná.

Prvé populárne vydanie tejto monografie zdôraznilo potrebu ľahko pochopiteľného a objektívneho zdroja informácií pre verejnosť. Na základe tohto pracovná skupina pre prebiotiká a probiotiká ILSI Europe súhlasila s vytvorením tohto druhého, revidovaného vydania čerpajúceho z poznatkov odborníkov v príslušných oblastiach, aby odrážalo najnovší pokrok. Cieľom je poskytnúť ľahko dostupný úvod k bohatým vedeckým poznatkom o prebiotikách, probiotikách a črevnom mikrobióme a ako ovplyvňujú ľudské telo. Z tohto dôvodu sa monografia nezaobera podrobnými regulačnými aspektmi, ktoré sa medzi krajinami a regiónmi líšia.

Jednou z výziev vo vede o výžive je vyvinúť poznatky, ktoré umožnia spotrebiteľom udržať si zdravie, podporovať normálne telesné funkcie a znižovať riziko chorôb pomocou správnej stravy. Namiesto testovania klinických ukazovateľov ochorenia sa overené markery zdravotného rizika alebo rizika ochorenia hodnotia prostredníctvom štúdií nutričnej intervencie. Ovpľyňovanie biomarkerov rizika ochorenia si často vyžaduje hlboké pochopenie príslušných mechanizmov. Toto je oblasť, kde budúci výskum vedy o probiotikách a prebiotikách prispeje k existujúcim poznatkom a dôkazom. Systémy ako črevný mikrobióm a imunitný systém, s ktorými probiotiká a prebiotiká komunikujú a ktoré ovplyvňujú, sú veľmi komplexné. Preto je pochopenie mechanizmov, ktoré prinášajú zdravotné prínosy, vedeckou výzvou.

Vedomosti o prebiotických a probiotických mechanizmoch sa v posledných rokoch výrazne prehĺbili. Hoci účinky sú často špecifické pre určitý kmeň a produkt, niektoré prebiotické a probiotické benefity môžu byť riadené spoločnými, zdieľanými mechanizmami, a preto môžu byť zovšeobecniteľné. Použitie nových fyziologických a analytických nástrojov v multidisciplinárnom výskumnom prostredí umožňuje objasnenie ďalších mechanizmov. Týmto spôsobom bude možné zlepšiť pochopenie prebiotických, probiotických a synbiotických účinkov na zdravie.

Na základe nových overených vedeckých dôkazov je táto monografia hodnotnou referenčnou prácou zameranou na informovanie širokej verejnosti o črevnom mikrobióme a prebiotických a probiotických nutričných konceptoch. Aj keď je toto nové vydanie dôkladne prepracované a aktualizované, sme zaviazaní tým, ktorí prispeli k prvému vydaniu, vrátane autora (Nino Binns), editorov (Glenn R. Gibson a Mary Ellen Sanders), recenzentov (Nathalie Delzenne, Lorenzo Morelli) a ďalších, ktorí položili základ pre toto druhé vydanie.

ILSI Europe pracovná skupina expertov pre probiotiká a prebiotiká a autori tejto monografie :

Oliver Chen

Marc Heyndrickx

Alexandra Meynier

Arthur Ouwehand

Bruno Pot

Bernd Stahl

Stephan Theis

Elaine Vaughan

Michela Miani

Kontakt: Naomi Venlet, Vedecký Projektový Manažér pre ILSI Europe Prebiotiká a Probiotiká a Laila Zeraik, Vedecký Projektový Manažér ILSI Brazília

Kľúčové slová: Probiotiká, prebiotiká, črevný mikrobióm, zdravie, imunitná reakcia.

ÚVOD

Mikróby alebo mikroorganizmy zahŕňajú okrem iného baktérie, huby, plesne a mikroriasy. Nájdeme ich kdekoľvek na zemi, vrátane nehostinných prostredí, ako sú sopky, oceánske dno, púšte a ľad v Arktíde a Antarktíde. Tieto neuveriteľne rozmanité mikroorganizmy sa v priebehu niekoľkých miliárd rokov dokonale prispôbili svojmu špecifickému prostrediu. Mnoho ľudí pozná mikróby pre ich úlohu pri vzniku chorôb, ale tieto malé organizmy dokážu omnoho viac než len spôsobovať choroby. V skutočnosti sú pre našu planétu nevyhnutné a existuje čoraz viac dôkazov, že majú veľký vplyv na naše zdravie. Po tisícročia ľudstvo využívalo ich schopnosti pri fermentácii potravín vrátane mliečnych a zeleninových výrobkov, chleba, vína a piva. Vďaka svojej schopnosti veľmi selektívneho pôsobenia sú mikróby nevyhnutné pre vývoj a produkciu liečiv a pre výrobu potravinových ingrediencií, napríklad vitamínov, kyseliny citrónovej a kyseliny octovej. Taktiež sa využívajú pri výrobe rôznych iných chemikálií, enzýmov alebo pri spracovávaní odpadu.

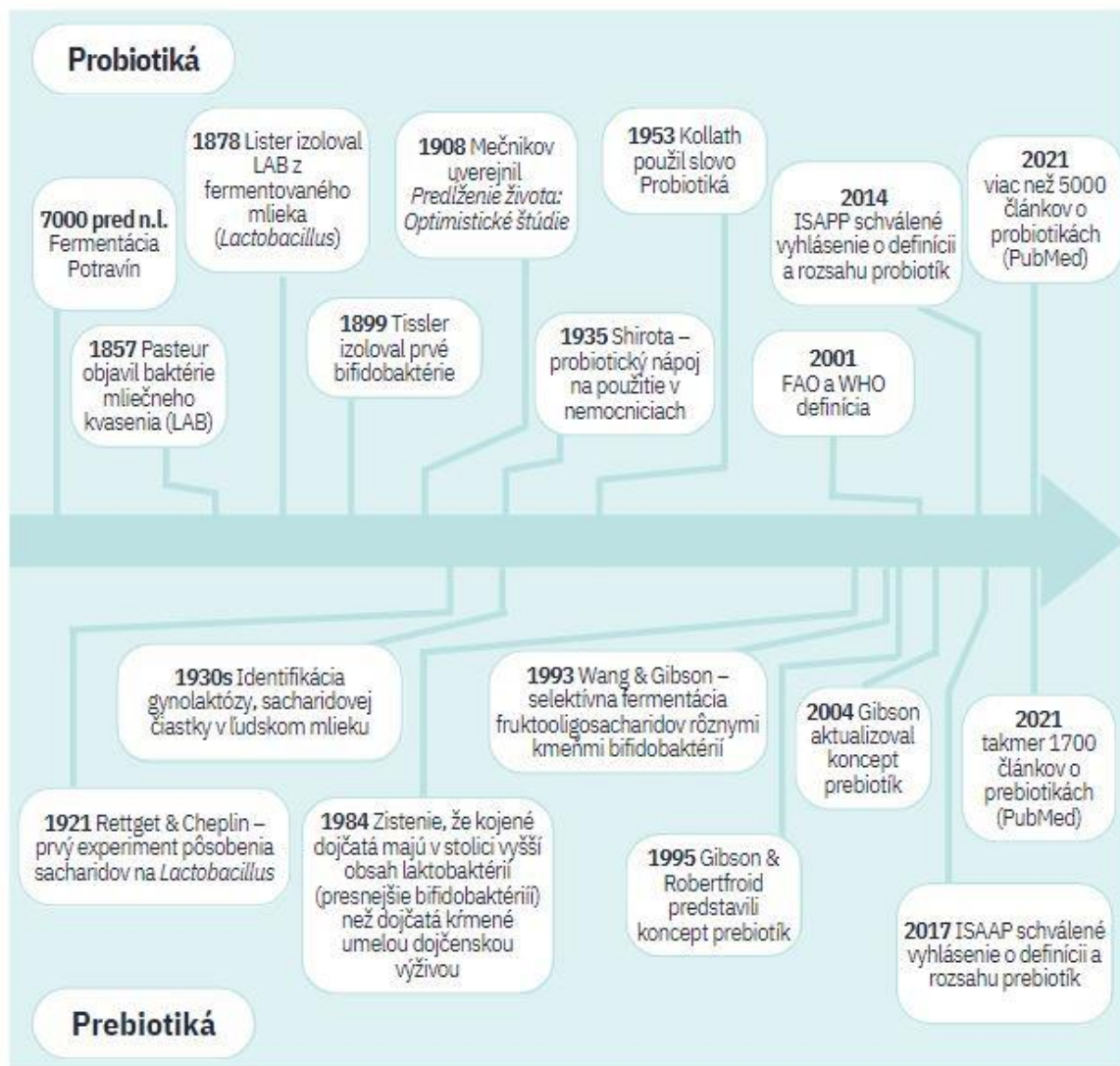
Väčšina črevných baktérií sa nachádza v hrubom čreve. Za posledné desaťročia narástol záujem o črevný mikrobióm a jeho prostredie. Množstvo štúdií preukázalo, že tieto komenzálne mikroorganizmy obývajúce ľudské črevá dokážu ovplyvňovať svojho hostiteľa komplexným spôsobom. Je možné, že tieto mikróby majú schopnosť zmiernovať efekt potenciálne škodlivých baktérií alebo ovplyvňovať fyziológiu tráviaceho traktu a jeho funkciu aj mimo čriev, ako napríklad pri udržiavaní glukózovej homeostázy, metabolizme tukov, imunity a mentálnom zdraví.

Myšlienka, že potravinové baktérie môžu byť zdraviu prospešné, sa objavila na prelome 20. storočia a zvyčajne sa pripisuje ruskému vedcovi Iljovi Mečnikovovi, nositeľovi Nobelovej ceny (Obrázok 1). Vyslovil hypotézu, že príjem veľkého množstva kvasených mliečnych produktov, ako je kyslé mlieko, by mohol predĺžiť život a zlepšiť jeho kvalitu vďaka tomu, že obsahuje baktérie mliečneho kvasenia, ktoré limitujú aktivitu nežiaducich črevných mikróbov. Mečnikov vnímal črevný trakt ako orgán, ktorým sa dá manipulovať pre zlepšenie zdravotného stavu dodávaním správnych druhov baktérií. V dôsledku toho sa po prvej svetovej vojne zvýšila popularita komerčných jogurtov a kyslých mliek, ale predaj produktov s obsahom probiotík začal rapídne narastať až v 80. rokoch - najskôr v Japonsku a potom v Európe počas 90. rokov.

Probiotické baktérie sú definované ako „*živé mikroorganizmy, ktoré sú pri adekvátnom príjme pre hostiteľa zdravotne prínosné*“. Komunikujú s komenzálnymi baktériami a majú priamy vplyv na hostiteľa. Pochopenie týchto interakcií je jednou z kľúčových výziev pre budúci výskum. Ďalšie kľúčové výzvy sú porozumenie mechanizmom účinku, zmapovanie zdravotných prínosov špecifických probiotických kmeňov a definovanie potrebného množstva na dosiahnutie týchto účinkov.

Koncept prebiotík sa vyvinul len nedávno (Obrázok 1). Japonci ako prví rozpoznali hodnotu

Obrázok 1.
Časová os s miľníkmi v probiotickom a prebiotickom výskume



nestráviteľných oligosacharidov, najprv u zvierat, u ktorých ako prídavok do krmiva pre prasiatka pomáhali zmierniť hnačku a zabrániť jej. Japonskí vedci taktiež objavili hodnotu oligosacharidov v ľudskom mlieku a neskôr preukázali, že príjem frukto-oligosacharidov (FOS) a galakto-oligosacharidov (GOS) vedie k zvýšenému počtu črevných bifidobakterií a stimuluje ich rast. Avšak až v roku 1995 bol predstavený koncept 'prebiotík' pre moduláciu ľudského črevného mikrobiómu a odvtedy počet výskumov neustále narastá. Najnovšia definícia prebiotika podľa Medzinárodnej vedeckej asociácie probiotík a prebiotík (ISAPP) je, že prebiotikum je „substrát selektívne využívaný hosťiteľskými mikroorganizmami pre zdravotný prínos“.

Dnes je zdravie tráviaceho traktu cieľom viac ako 60 % funkčných potravinových produktov na svete, v rámci čoho sú prebiotiká a probiotiká najrozšírenejšie. Napriek tomu, že probiotiká a prebiotiká môžu byť zamerané na ktorékoľvek miesto v tele, väčšina je prijímaná vo forme potravinových ingrediencií, ktoré účinkujú práve v črevnom trakte. Odtiaľto ovplyvňujú hosťiteľa rôznymi komplementárnymi mechanizmami.

Táto stručná monografia opisuje koncepty probiotík a prebiotík na použitie v potrave pre ľudí a skúma vedecký základ pre ich potenciálne zdravotné prínosy. Súčasný výskum naznačuje, že tieto zložky potravy môžu byť zdraviu prospešné, pričom je isté, že zdravej populácii neškodia. V skutočnosti bol celý rad prirodzene sa vyskytujúcich prebiotík a probiotík, najmä

zo známeho rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, celosvetovo po dlhé roky konzumovaný buď ako súčasť tradičnej stravy, alebo v modernej forme funkčných potravín a doplnkov. Takisto to platí pre mikroorganizmy rodu *Saccharomyces*. Táto monografia nezahŕňa nové probiotiká vyvíjané na základe celopopulačného výskumu mikrobiómu, ktoré sa historicky nepoužívali. Tieto probiotiká novej generácie sú často spájané s liečbou a prevenciou ochorení a často spadajú do rovnakej kategórie ako lieky alebo živé bioterapeutické produkty.

ÚLOHA MIKROBIÓMU TRÁVIACEHO TRAKTU V ZDRAVÍ A CHOROBE

Mikrobióm tráviaceho traktu

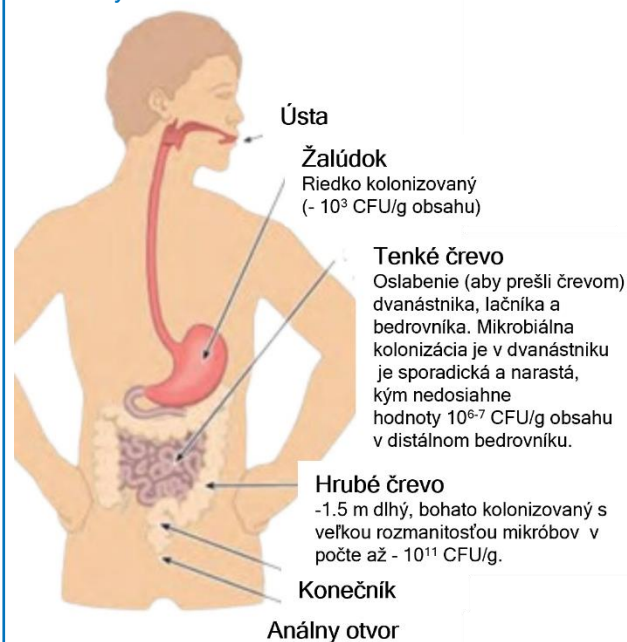
Ľudské telo je domovom mnohých mikróbov, ktoré sú spájané s tkanivami ako koža, vaginálny trakt, dýchacie cesty a tráviaci trakt. Mikróby žijúce v tráviacom trakte sa odlišujú v zložení a množstve na základe toho, v ktorej oblasti sa nachádzajú (Obrázok 2), ale väčšina z nich obýva hrubé črevo.

Streptokoky sú najbežnejším druhom z mnohých baktérií nachádzajúcich sa v ústnej dutine. Napriek tomu, že baktérie nekolonizujú žalúdok vo veľkom počte kvôli nízkemu pH a rýchlemu prechodu, môže žalúdok zdravého dospelého človeka obsahovať až 10^3 baktérií na každý ml žalúdočného obsahu, najmä laktobacilov, enterokokov, *helikobaktérií* a bacilov.

Prostredie dvanástnika býva taktiež kyslé, charakterizované rýchlym prechodom, pankreatickými sekrétmi a žlčou, čo vytvára nepriateľské prostredie pre mikróby. Prevládajú tu laktobacily a streptokoky s počtom buniek až 10^2 - 10^4 na ml. Pozdĺž lačníka a najmä bedrovníka sa postupne zvyšuje počet a rozmanitosť baktérií. Hrubé črevo obsahuje väčšinu mikróbov tráviaceho traktu, až 10^{11} mikroorganizmov na ml obsahu čreva.

Pred narodením mikroorganizmy v tráviacom trakte chýbajú, ale rýchlo ho kolonizujú počas pôrodu a po ňom. Presné zloženie mikrobiómu závisí od faktorov,

Obrázok 2.
Ľudský tráviaci trakt.



Zdroj: Binns N (2013).

akými sú spôsob pôrodu, prostredie, v ktorom pôrod prebieha, mikrobióm matky, a spôsob kŕmenia. U zdravých kojených dojčiat vo fekálnom mikrobióme dominujú bifidobaktérie. Na druhej strane, zdravé dojčatá kŕmené dojčenským mliekom mali vo fekálnom mikrobióme prítomný širší rozsah mikroorganizmov ako dojčatá kojené materským mliekom. Spolu s bifidobaktériami to boli bakteroidéty, klostrídie, enterobaktérie a streptokoky. Dnes je však náhradná dojčenská výživa doplnená prebiotikami, čím dosahuje podobný bifidogénny efekt ako materské mlieko. Po odstavení sa počet a diverzita črevného mikrobiómu postupne mení, aby sa podobala dospelým. Keď sa u detí vo veku od dvoch do troch rokov vytvorí mikrobióm podobný dospelým, stane sa relatívne stabilným, ale

podlieha vplyvu faktorov životného štýlu, ako je strava, choroby, starnutie, antibiotiká a iné lieky. Črevné mikróby môžu byť komenzálne (pôvodné, kolonizujúce mikróby človeka) alebo prechodné (mikróby, ktoré len prechádzajú) a môžu byť prospešné, potenciálne škodlivé alebo patogénne. Mikróby považované za prospešné zvyčajne fermentujú sacharidy, neprodukujú toxíny a môžu napríklad komunikovať s imunitným systémom alebo inhibovať patogény kompetitívnym vylúčením. Takéto mikróby zahŕňajú *Bifidobacterium*, *Eubacterium* a laktobacily.

Ľudské hrubé črevo obsahuje asi tisíc anaeróbných druhov vrátane dominantných bakteriálnych kmeňov *Bacteroidetes* a *Firmicutes*, minoritných kmeňov ako *Actinobacteria*, *Proteobacteria* a *Verrucomicrobia* a baktérie z ríše Archaea. Množstvo celosvetových projektov skúma ľudský mikrobióm (mikrobióm a jeho gény) a jeho vzťah k zdravotnému stavu. Je zrejmé, že črevný mikrobióm sa vyvíjal spolu s ľuďmi milióny rokov a je nevyhnutný pre normálny postnatálny vývoj a zdravie dospelých. Ako je opísané v nasledujúcich častiach, samotné mikróby a ich anaeróbná fermentácia nestrávených potravín, vlákniny a prebiotík na mastné kyseliny s krátkym a rozvetveným reťazcom (SCFA a BCFA), ako aj indolové deriváty a iné fermentačné produkty z bielkovín, zohrávajú kľúčovú úlohu v našom zdraví.

Vzhľadom na značnú variabilitu mikrobiómu medzi jednotlivcami, množstvo faktorov, ktoré ovplyvňujú jeho zloženie, nedostatočné znalosti o funkciách jednotlivých druhov mikroorganizmov a výzvu preskúmať, čo sa deje vo vnútri tráviaceho traktu, zatiaľ nie je možné definovať „zdravý alebo „normálny“ mikrobióm. Napriek tomu boli pri mnohých chorobných

stavoch odpozorované odchýlky od typického mikrobiómu, či mikrobióm spôsobuje alebo čiastočne spôsobuje choroby alebo či je zmena mikróbov dôsledkom samotnej choroby, je stále predmetom skúmania. Na riešenie tohto problému sa používajú rôzne prístupy, ako je prenos ľudského črevného mikrobiómu do zvieracích modelov bez mikroorganizmov alebo liečených antibiotikami. Nedávny výskum tiež naznačuje, že normálny mikrobióm nie je len súbor mikroorganizmov, ale odráža vzájomný vzťah medzi rôznymi bakteriálnymi skupinami, ktoré môžu spolupracovať v prospech hostiteľa. Na základe súčasných dôkazov sa dá povedať, že pre hostiteľa je bohatá diverzita organizmov v tráviacom trakte všeobecne prospešná.

Zmeny v zložení mikrobiómu môžu byť dôsledkom mnohých faktorov, ako je strava (vysoký obsah vlákniny, bielkovín alebo tukov atď.), životné prostredie (stres), genetika, infekcia tráviaceho traktu alebo užívanie perorálnych antibiotík na liečbu choroby. Niektoré zmeny môžu byť celkom rýchlo napravené bez zásahu, čo spôsobí, že sa mikrobióm daného jedinca vráti do „normálu“. Je možné, že niektoré okolnosti, napríklad opakované užívanie antibiotík a/alebo niektoré diéty (podvýživa alebo nadmerná výživa), môžu viesť k trvalému narušeniu mikrobiómu. Schopnosť prebiotík a probiotík urýchliť alebo zlepšiť nápravu mikrobiómu po jeho narušení je predmetom výskumu.

Ľudské telo obsahuje mikroorganizmy, ktoré majú oportunistický patogénny potenciál. Tenké črevo je hlavným cieľom mnohých exogénnych infekcií soôsobených mikroorganizmami ako sú rotavírus, *Salmonella enterica* subsp., enterica sérovar Typhimurium a niektorými druhmi *Escherichia coli*,

ktoré zvyčajne pochádzajú z kontaminovanej vody alebo potravín. *Clostridioides difficile*, baktéria prítomná v hrubom čreve, patrí medzi najvýznamnejšie a môže spôsobovať vážnu hnačku a zápal, keď sa podmienky v čreve zmenia kvôli ochoreniu alebo liekom, čo umožňuje jej proliferáciu. Iné nežiaduce mikroorganizmy hrubého čreva, ako sú proteolytické baktérie a baktérie redukujúce sírany, nespôsobujú akútne ochorenie, ale môžu byť spojené s produkciou toxínov, prekarcinogénov, karcinogénov a toxických plynov, ako je sírovodík. To môže viesť k tomu, že hostiteľ sa stane náchylnejším na patogény, hnačku spojenú s užívaním antibiotík a prípadne zápalové ochorenie čriev (IBD) a syndróm dráždivého čreva (IBS).

Bakteriálna fermentácia a metabolizmus

Všetky mikroorganizmy potrebujú podobne ako živé organizmy zdroj energie, aby mohli rásť a rozmnožovať sa. Mnohé fermentujú sacharidy (sacharolytická fermentácia) a túto ich schopnosť ľudia využívajú pri výrobe rôznych potravín alebo nápojov. Napríklad pri výrobe vína kvasinky fermentujú cukry v hroznovej šťave, pričom produkujú alkohol. Pri výrobe jogurtu baktérie ako laktobacily a streptokoky fermentujú mliečny cukor (laktózu) a produkujú kyselinu mliečnu, ktorá poskytuje charakteristickú kyslú chuť. Pri výrobe kyslej kapusty baktérie prirodzene prítomné v kapuste fermentujú cukry, čím produkujú kyselinu mliečnu, pokiaľ nie je prítomný kyslík a kapusta obsahuje 2 - 3 % soli.

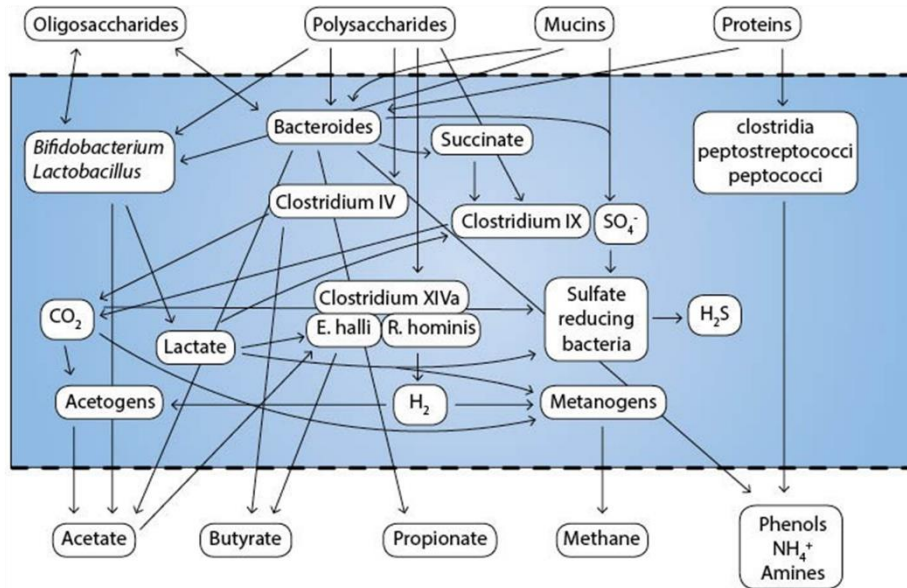
Podobne mikroorganizmy na začiatku hrubého čreva naplňajú svoje energetické potreby fermentáciou potravinových a endogénnych zvyškov, ktoré unikli tráveniu a absorpcii v hornej časti tráviaceho traktu

(Obrázok 3). Mnohé z nich metabolizujú sacharidy a vlákninu vrátane polysacharidov (ako sú pektíny, hemicelulózy, akácie a iné gummy, inulín a rezistentné škroby), oligosacharidy (ako je rafinóza, stachyóza, frukto-oligosacharidy, galakto-oligosacharidy a rezistentné dextríny), cukry (laktulóza, neabsorbovaná laktóza a neabsorbovaná fruktóza) a polyoly (ako je manitol, laktitol, maltitol a izomalt). Hlavné druhy v črevnom mikrobióme, ktoré fermentujú sacharidy, patria do rodov *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium* a laktobacily. Táto mikrobiálna aktivita má za následok produkciu mastných kyselín s krátkym reťazcom (SCFA), najmä kyselinu octovú, propiónovú, maslovú a kyselinu mliečnu, ktorá sa pomocou črevných mikroorganizmov väčšinou konvertuje na kyselinu octovú, propiónovú a plyny. Produkované plyny H₂, CH₄ a CO₂ môžu prispievať k rovnováhe mikrobiómu. Charakter fermentačných produktov závisí čiastočne od substrátov, ako aj od typu baktérií (Obrázok 3) a iných individuálnych hostiteľských faktorov. Unikavé mastné kyseliny zvyšujú príjem vody a solí a poskytujú hostiteľovi zdroj energie, zatiaľ čo plyny sú buď metabolizované inými mikroorganizmami, absorbované, uvoľňované, alebo vydychované pľúcami.

Baktérie tiež metabolizujú ďalšie zložky nachádzajúce sa v ich prostredí (Obrázok 3). Okrem potravín, ktoré hostiteľ konzumuje a nie sú úplne strávené, látky, ktoré podporujú rast baktérií, zahŕňajú degradované bakteriálne bunky, mucíny od hostiteľa, enzýmy a odlúpené črevné bunky. Peptokoky a klostrídie metabolizujú proteíny ako zdroj dusíka pre rast a poskytujú mastné kyseliny s rozvetveným reťazcom, ako napríklad izobutykrát a izovalerát, ale aj celý rad dusíkatých zlúčenín a zlúčenín obsahujúcich síru, z ktorých niektoré môžu byť škodlivé.

Obrázok 3.

Schématické znázornenie princípov metabolickej aktivity baktérií v hrubom čreve.



Source: Prof. R. Rastall, University of Reading.

Napríklad amoniak, amíny a fenolové zlúčeniny môžu za určitých podmienok viesť k tvorbe karcinogénov, najmä v ľavom, zostupnom hrubom čreve, kde môžu prevládať hnilobné podmienky. Phytochemikálie, ako sú izoflavóny a polyfenoly sa tiež metabolizujú za vzniku menších zložiek, ako je ekvol a menšie fenolové molekuly, ktoré sa ľahšie absorbujú. Vplyv tejto mikrobiálnej aktivity na ľudské zdravie sa stále skúma.

Keď baktérie narastú v počte, tvoria značnú časť stolice, ktorá sa formuje v konečníku. Vysoký objem stolice súvisí s kratším časom prechodu črevami a

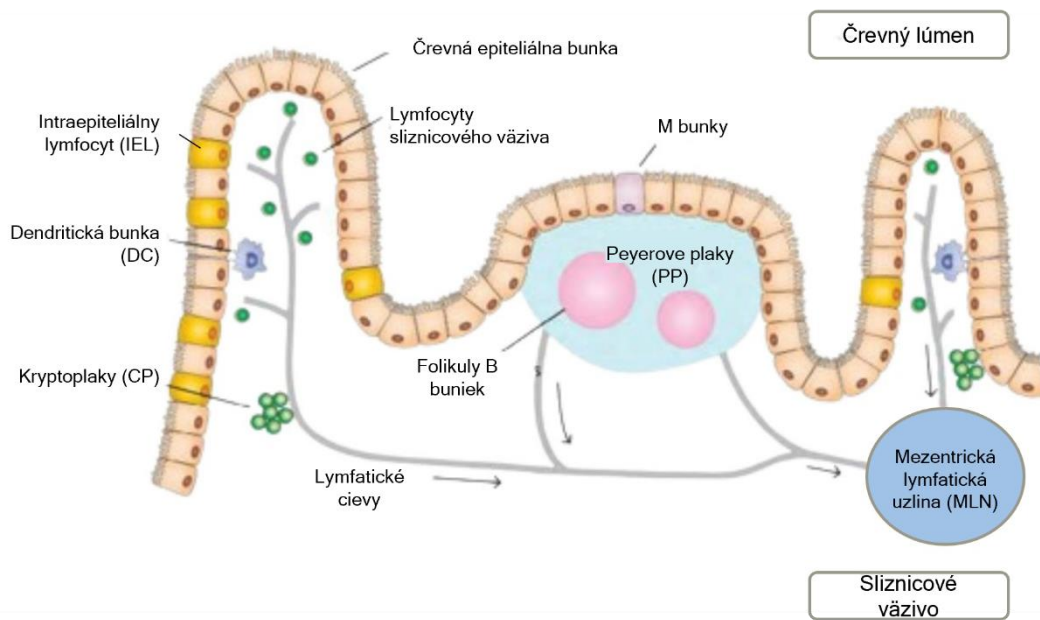
nižším rizikom zápchy a rakoviny čriev. Ak sa náhle zvýši príjem fermentovateľnej vlákniny v potrave, môže to viesť k črevným ťažkostiam, vrátane nafukovania, bolesti a riedkej stolice. Zvyčajne však dôjde k návyku a tieto príznaky majú tendenciu úplne zmiznúť. Hoci nefermentovateľné zdroje vlákniny, ako je vláknina z pšeničných otrúb, sú najdôležitejšími prispievateľmi k objemu stolice, bakteriálna hmota, ktorá je výsledkom fermentácie viac rozpustnej vlákniny a sacharidových zvyškov tiež prispieva ku správnej konzistencii a objemu stolice.

Črevná epiteliálna bariéra a imunitný systém

Tráviaci trakt je niekedy opisovaný aj ako najväčší imunitný orgán tela. Predstavuje najväčšiu oblasť, kde sa sliznica hostiteľa dotýka s prostredím, a obsahuje až 80 % všetkých imunitných buniek. Črevný mikrobióm je tiež dôležitou súčasťou obranného systému človeka. U novorodencov sa predpokladá, že tráviaci trakt je v podstate sterilný a tolerogénny, pretože by nemal odmietať materské bunky alebo produkty. Imunitný systém sa stáva funkčne zrelým a citlivým až po vystavení imunitných buniek nespočetnému množstvu cudzorodých látok v črevnom trakte.

Štúdie na zvieratách chovaných v bezmikróbných podmienkach preukázali, že imunitný systém je u týchto zvierat slabo vyvinutý a že majú nižšie hladiny imunoglobulínov a menej špecializovaných imunitných buniek v črevnej sliznici. Zvieratá bez mikróbov sú teda oveľa náchylnejšie na choroby v porovnaní s tými, ktoré sú chované konvenčne. Z týchto štúdií je tiež známe, že mikrobiálne antigény pochádzajúce z črevného mikrobiómu, ako aj z prostredia, zohrávajú kľúčovú úlohu pri dozrievaní imunitného systému. Črevný imunitný systém sa skladá z rozptýlených imunitných buniek, ktoré sú usporiadané

Obrázok 4. Schématický súhrn lymfoidných elementov čreva súvisiacich s lymfatickým systémom.



Peyerove plaky (PP) a mezenterické lymfatické uzliny (MLN) sú organizované črevné lymfoidné folikuly. (A-C) Spôsoby absorpcie črevného antigénu: luminálny antigén môžu absorbovať (A) črevné epiteliálne bunky, (B) interdigitujúce dendritické bunky sliznicového väziva (C) M bunky. Lymfatická drenáž PP a villus lamina propria ide do MLN (smer toku lymfy je označený šípkou). Upravené s povolením od BMJ Publishing Group Ltd., „Modulácia črevného imunitného systému: úloha lymfotoxínu a orgánov GALT“, T W Spahn and T Kucharzik, Autorské práva © 2004, T.53:456-465, 10.1136/gut.2003.023671

medzi bunkami črevného epitelu a lymfoidným tkanivom spojeným s črevami (GALT). GALT je organizovaný do rôznych kompartmentov, ako sú lymfatické uzliny, lymfatické folikuly a Peyerove škrvy (Obrázok 4). GALT je zodpovedný za reguláciu adekvátnych imunitných reakcií, čo znamená silnú a dobre regulovanú reakciu na nežiaduce mikróby a viac tolerogénne reakcie na potrebné mikroorganizmy a zložky potravy. Na vykonanie týchto úloh špecializované bunky ako M bunky pokrývajúce Peyerove plaky a dendritické bunky, ktoré pôsobia ako sentinely pozdĺž sliznice, umožňujú prechod špecifických antigénov - nepatrných vzoriek životaschopných alebo mŕtvych baktérií a proteínových a peptidových fragmentov. Antigény sú prenesené do dendritických buniek z M buniek. Tieto dendritické bunky, ktoré pôsobia ako takzvané bunky prezentujúce antigén, (APC) spracovávajú a prezentujú antigény lymfocytom, čo je typ imunitných buniek. Týmto spôsobom sú APC veľmi dôležité pri stimulácii vyváženej imunitnej reakcie a ako sa stále viac dokumentuje, majú vplyv aj mimo čreva (pozri Prepojenie s hostiteľom na strane 38). Predpokladá sa, že znížené vystavovanie sa mikroorganizmom v priemyselných krajinách vedie k zvýšenému výskytu chronickej imunitnej dysfunkcie, čo spôsobuje atopické (alergické) a autoimunitné ochorenia alebo zápalové ochorenie čriev v dôsledku zmien spôsobu, akým sa imunitný systém vyvíja. Toto je známe ako „hygienická hypotéza“.

Integrita epitelálnej výstelky tráviaceho traktu je rozhodujúca pre zdravie. Narušená črevná bariéra, nazývaná aj „deravé črevo“, spôsobuje rôzne ochorenia. U zdravého jedinca tvoria epitelové bunky tesnú bariéru, ktorá je prvou líniou obrany proti patogénom. Proteíny známe ako okludíny a klaudíny pomáhajú strážiť malý medzibunkový priestor (tesné spojenie) medzi bunkami a kontrolujú prístup cudzích molekúl a častíc. Ďalším bunkovým typom zodpovedným za bariérovú funkciu je poháriková bunka, ktorá sa nachádza medzi epitelovými bunkami. Pohárikové bunky vylučujú mucíny - vysokomolekulárne glykoproteíny, ktoré sú hlavnou

zložkou hlienu. Vrstva hlienu pomáha chrániť základné epitelové bunky pred mechanickým poškodením a priamym pôsobením chemických zlúčenín, ktoré sú požitá alebo endogénne pochádzajúce z črevných sekrétov. Hlien je tiež zdrojom energie pre mnohé črevné mikroorganizmy.

Kyselina maslová pomáha udržiavať črevnú bariéru neporušenú tým, že slúži ako hlavný zdroj energie pre epitelové bunky lemujúce hrubé črevo a stimuluje rast a diferencovanie epitelálnych buniek. Ďalej je známe, že butyrát stimuluje produkciu hlienu pohárikovými bunkami. Množstvo a zloženie hlienu produkovaného črevom sa líši podľa lokality. Tenké črevo má hrubú, celkom pohyblivú vrstvu hlienu, zatiaľ čo hrubé črevo má dve vrstvy: jednu pohyblivú vrstvu podobne ako v tenkom čreve a druhú, tenšiu vrstvu, ktorá je oveľa viskóznejšia a menej priepustná. Hoci mikroorganizmy sídli prevažne v lúmene tráviaceho traktu, sú tiež spojené s mukóznou vrstvou. Ak je mukózna vrstva narušená, mikroorganizmy môžu priľnúť k bunkám, ktoré lemujú určité oblasti tenkého čreva. Práve tu môžu zdraviu prospešné mikroorganizmy súťažiť s patogénmi. Epitel a hlien spolu tvoria bariéru proti patogénom, ktorú posilňujú špecializované Panethove bunky. Panethove bunky sa nachádzajú v kryptách tenkého čreva a produkujú antibakteriálne peptidy známe ako defenzíny a obranné enzýmy ako lyzozým a cytokíny. Správna funkcia črevnej bariéry je udržiavaná v úzkej spolupráci s ľudským mikrobiómom.

SCFA produkované mikrobiómom sú kľúčovými mediátormi pri tvorbe tolerogénnych lymfocytov. Okrem toho tieto SCFA dokážu zmierniť zápalové mediátory v tele a zabrániť prehnanej imunitným reakciám, napríklad väzbou na špeciálne receptory, nazývané receptory spriahnuté s

G-proteínmi, ktoré migrujú v tele. Okrem toho môže butyrát regulovať expresiu stoviek našich ľudských génov prostredníctvom inhibície históndeacetylázy, ktorá tiež moduluje zápal v tele. SCFA môžu napríklad pôsobiť na

nezrelé krvné bunky v kostnej dreni, hlavné miesto vývoju vrodenných a adaptívnych imunitných buniek, a tým podporiť tvorbu a rozvoj špecializovaných imunitných buniek. Takto súvisí strava a mikrobióm s „Gut-lung axis“ (v preklade „os črevo-plúca“) a môže ovplyvňovať následky zápalu a infekcie dýchacích ciest. Nové dôkazy tiež poukazujú na to, že SCFA pôsobia na bunky v mozgu, aby zmiernili prozápalové mediátory a mediátory urýchľujúce depresiu. To podporuje názor, že strava a mikrobióm sú spojené s „Gut-brain axis“ (v preklade „os črevo-mozog“) a môžu ovplyvňovať správanie a pocity človeka.

Techniky skúmania mikrobiómu tráviaceho traktu

V minulosti boli mikroorganizmy pochádzajúce či už z potravín, krvi, tkanív alebo exkrétov charakterizované kultiváciou v laboratóriu. Kultivované mikroorganizmy sa potom mohli spočítať a identifikovať pomocou mikroskopie, biochemických pozorovaní a iných taxonomických identifikačných testov.

Odber vzoriek stolice bol vždy základom analýz ľudského črevného mikrobiómu, najmä vzhľadom na obmedzený prístup do iných oblastí tráviaceho traktu. Prirodzeným obmedzením tohto prístupu je, že mikroorganizmy vypudzované vo výkaloch a kultivované v laboratóriu nemusia nevyhnutne presne odrážať to, čo možno nájsť v rôznych segmentoch čreva, najmä v hornej časti čreva. Dokonca aj vzorky biopsie hrubého čreva nemusia presne odrážať skutočný mikrobióm, pretože pred ich resekciou sa hrubé črevo vyčistí laxatívami, ktoré endogénny mikrobióm narúšajú. Ďalšou výzvou pri odhaľovaní zloženia črevného mikrobiómu je to, že mnohé mikroorganizmy ešte neboli úspešne kultivované v laboratórnych podmienkach.

Začiatkom 90. rokov minulého storočia vedci vyvinuli techniku nazývanú fluorescenčná in situ hybridizácia. Použitím fluorescenčných sond zameraných na vysoko variabilné oblasti 16S ribozomálnej ribonukleovej kyseliny (rRNA) v bakteriálnych bunkách bolo možné identifikovať a kvantifikovať rôzne druhy a dokonca aj poddruhy baktérií. Od polovice 90. rokov umožnilo zavedenie sekvenčnej analýzy 16S ribozomálnej DNA, získavanej polymerázovou reťazovou reakciou (PCR) mikrobiológom detegovať a identifikovať mikroorganizmy bez potreby ich kultivácie. Tieto techniky poskytli presnejšiu detekciu a identifikáciu oveľa väčšej diverzity druhov, najmä tých, ktoré boli predtým neznáme alebo ťažko kultivovateľné z fekálnych alebo črevných vzoriek. Analýza vzoriek stolice nezávisle od kultúry teda viedla k lepšiemu porozumeniu zloženia črevného mikrobiómu. Moderné techniky tiež uľahčujú paralelnú analýzu veľmi vysokého počtu vzoriek, čím sa zvyšujú znalosti o medzi-individuálnych variáciách a stabilite mikrobiómu u jednotlivcov.

Spoločný rozvoj vysoko výkonnej technológie sekvenovania DNA a bioinformatiky umožnil zoskupovanie a analýzu veľkého množstva údajov. S týmito nástrojmi sa vedci pustili do veľkých nových projektov na výskum ľudského mikrobiómu - kolektívnych genómov všetkých mikroorganizmov v ľudskom tele alebo na ňom. Veľké výskumné konzorciá začali študovať a charakterizovať kompletnú mikrobiálnu populáciu ľudských čriev a iných častí tela s cieľom spájať zloženie a funkciu mikrobiómu so zdravím a chorobou. Medzi významné projekty patrí Projekt ľudského mikrobiómu (Human Microbiome Project) pod vedením USA, projekt

MetaHIT pod vedením Európy, Flámsky projekt o črevnej flóre (Flemish Gut Flora Project), Holandský projekt o mikrobióme (Dutch Microbiome Project), Americký črevný projekt (American Gut Project) a Projekt miliónov ľudských mikrobiómov (Million Microbiome of Humans

Project - MMHP). Veľká časť súčasného výskumu probiotík a prebiotík je prepojená s týmito výskumnými programami komenzálnych baktérií. Všetky tieto projekty pomôžu objasniť úlohu komenzálnych a požitých mikroorganizmov v ľudskom zdraví.

Analýzy črevného mikrobiómu urobili za posledné dve desaťročia obrovský pokrok. Rôzne molekulárne techniky umožňujú skúmať neznáme mikroorganizmy a ich funkciu a sledovať ich špecifické kmene. Zostáva však niekoľko výziev. Ako už bolo spomenuté, analýza je primárne obmedzená na vzorky stolice, ktoré nemusia byť reprezentatívne pre mikrobióm vyššie v tráviacom trakte alebo pre mukozálny mikrobióm. Po analytickej stránke umožňujú nové techniky presnú a kvantitatívnu analýzu mikrobiómu. Hoci detekčné limity môžu byť v súčasnosti stále príliš vysoké na zachytenie všetkých minoritných zložiek črevného mikrobiómu, je rozumné predpokladať, že sa to v budúcnosti zlepší. Budú tiež potrebné výkonnejšie počítače a nové štatistické algoritmy, aby sa vysporiadali so stále narastajúcim množstvom údajov.

KONCEPT PROBIOTÍK

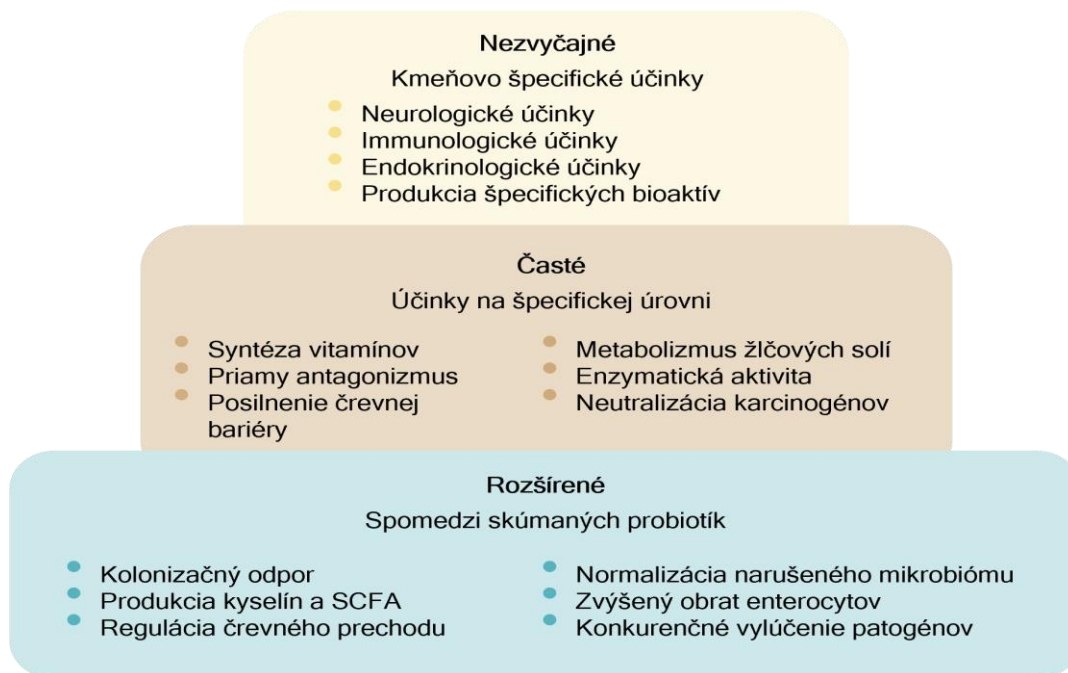
Definícia a história

Slovo 'probiotikum' (pochádza z latinského slova 'pro' = pre a z gréckeho slova 'bios' = život) bolo prvýkrát použité v roku 1954 na pomenovanie nevyhnutného pre zdravý život. Najčastejšie používaná a akceptovaná definícia probiotík je „Živé mikroorganizmy, ktoré v primeranom množstve poskytujú hostiteľovi zdravotný prínos“.

Táto definícia je gramaticky opravená verzia definície navrhutej v roku 2001 FAO/WHO odbornou konzultáciou.

Špecifickosť funkcie rôznych kmeňov probiotík je základným kameňom vedy o probiotikách a týka sa spojenia medzi špecifickými probiotickými účinkami a konkrétnymi kmeňmi a dávkami. Aj keď určité prínosy môžu byť jedinečné pre konkrétne kmene, niektoré mechanizmy, ktoré sprostredkujú probiotický účinok, môžu byť rozšírené medzi určitými taxonomickými skupinami. Toto je znázornené v pyramíde na Obrázku 5.

Obrázok 5. Probiotické účinky sa považujú za kmeňovo špecifické. Nemožno ich extrapolovať na kmene v rámci toho istého druhu. Existujú však rozsiahle účinky pozorované u viacerých probiotických kmeňov rôznych druhov.



Ako už bolo spomenuté, pôvodný návrh, že určitý druh baktérie môže byť prospešný pre ľudské zdravie, sa pripisuje Iljovi Mečnikovovi, ktorý pracoval na Pasteurovom Inštitúte na začiatku 20. storočia. Jeho poznatky rezonujú dodnes:

„Prítomnosť črevných mikroorganizmov v potravinách umožňuje prijať opatrenia na úpravu mikrobiómu v našom organizme a nahradiť škodlivé mikroorganizmy užitočnými mikroorganizmami“ a „systematický výskum by mal byť zameraný na vzťah črevných mikroorganizmov k predčasnému starnutiu a na vplyv stravy, ktorá bráni hnilobným procesom v čreve pri predĺžení života a udržiavaní telesných síl“.

Francúzsky pediatrik Henry Tissier taktiež publikoval informácie ohľadom svojej práce o malých deťoch s hnačkou. Zistil, že ich stolica obsahuje menej nezvyčajných baktérií v tvare Y (bifidobaktérie), než bolo prítomných v stolicách ich zdravých rovesníkov. Navrhol, aby sa pacienti s hnačkou liečili týmito „bifidobaktériami“, ktoré napomôžu obnoviť zdravý črevný mikrobióm.

Až donedávna bol vysokokvalitný vedecký výskum podporujúci údajné zdravotné prínosy probiotík obmedzený, pretože komplexnosť črevného ekosystému bola do značnej miery podceňovaná. V posledných troch desaťročiach však výskum pokročil. Vďaka použitiu molekulárnych techník sa dosiahli významné pokroky, a to v charakterizácii špecifických probiotík, ako aj v našom porozumení ich mechanizmov a zdravotných prínosov.

Výber probiotických kandidátov

Okrem bezpečnosti je výber probiotického kmeňa riadený predovšetkým svojím potenciálom poskytnúť človeku prínos pre zdravie. Pre príjem výživových doplnkov a potravín sa bežne uznáva, že probiotiká musia prežiť, kým

sa nedostanú do tráviaceho traktu, kde účinkujú. Napríklad, aby boli probiotiká aktívne v hrubom čreve, musia byť schopné odolať slinným enzýmom, žalúdočnej kyseline, sekrétom žlči v tenkom čreve a enzýmom, ako aj zmenám pH a chemickému milieu iných potravín a nápojov, s ktorými prichádzajú do kontaktu počas prechodu cez tráviaci trakt.

TABUĽKA 1.

Kritéria pre kvalifikáciu probiotík

Taxonomická charakterizácia kmeňa, ktorý je uložený v Medzinárodnej kultúrnej zbierke podľa Budapeštianskej zmluvy.

Preukázanie bezpečnosti kmeňa pre jeho použitie.

Dobre definovaný zdravotný prínos preukázaný aspoň jednou relevantnou štúdiou na ľuďoch.

Dostatočná životaschopnosť na konci doby trvanlivosti, aby bol prínosom pre zdravie.

Okrem toho musia súťažiť s mikrobiómom už usadeným v tráviacom trakte. Na záver musí vybraný kmeň splniť množstvo technologických požiadaviek, ako je kultivovateľnosť vo veľkom počte, genetická stabilita a jeho životaschopnosť v potravinách alebo výživových doplnkoch. Vývoj probiotických kmeňov hodných ďalšieho výskumu je teda veľmi komplexný a podrobný proces, ktorý vyžaduje značné výskumné úsilie. Najznámejšie probiotiká používané v potravinách sú druhy, ktoré pochádzajú z rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, ale taktiež sa používajú aj *Escherichia coli*, baktérie a kvasinky ako *Saccharomyces spp.*

Probiotiká boli izolované zo zdravých ľudských komenzálnych mikroorganizmov, životného prostredia

alebo z potravín, najmä fermentovaných potravín. Niektoré, ale nie všetky probiotiká sú schopné sa reduplikovať a dočasne v čreve pretrvávajú, ale niekoľko dní po prerušení konzumácie zmiznú. Pre charakteristiku každého kmeňa je potrebných niekoľko dôležitých krokov, ktoré odporúčajú organizácie ako ISAPP a IPA. Tieto kritériá sú zhrnuté v Tabuľke 1.

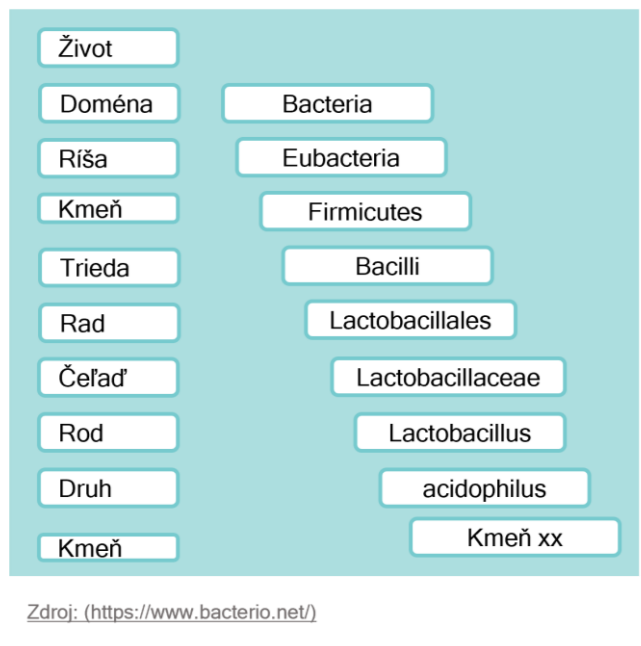
Charakteristika a taxonómia

Určenie rodu, druhu a kmeňa je nevyhnutné pre úplnú charakterizáciu mikroorganizmov. Pomocou dnešných metód je možné určiť fenotyp a genotyp mikroorganizmov, čo vedie k správnejmu priradeniu k rodu, druhu a prípadne poddruhu alebo sa stávajú základom pre opis nového taxónu. Ďalšie rôzne kmene toho istého druhu sa dajú rozlíšiť jedinečnými genetickými a fyziologickými vlastnosťami.

Taxonómia poskytuje prvý obraz o fyziologických a metabolických vlastnostiach organizmu, vrátane potenciálnych bezpečnostných rizík. Úplná taxonomická charakteristika probiotík je potrebná pre správnu identifikáciu a pomenovanie akéhokoľvek kmeňa. To zaisťuje vhodný opis účinku probiotík, aby mohli byť klinické štúdie zopakované a bolo možné vyhodnotiť dokumentáciu zdravotných tvrdení. Moderné molekulárne metódy sú oveľa spoľahlivejšie než fenotypové metódy pre identifikáciu druhov a kmeňov. Vďaka nedávnejmu technologickému pokroku už nie je sekvenovanie celého genómu príliš drahé ani časovo náročné a získané informácie môžu poskytnúť očakávanú podrobnú charakterizáciu kmeňa a umožňujú porovnanie s taxonomicky príbuznými kmeňmi.

Obrázok 6.

Príklad Kódexu nomenklatúry



Pomenovávanie všetkých mikroorganizmov musí byť v súlade s Medzinárodným kódexom nomenklatúry (Obrázok 6).

V roku 2020 bola uverejnená taxonomická revízia predošlého rodu *Lactobacillus*, v ktorej sa tento rod teraz skladá až z 25 druhov. K dispozícii je nástroj, kde sa dajú ľahko vyhľadať staré aj nové názvy tvoriace známy rod *Lactobacillus* (<http://lactobacillus.uantwerpen.be/>).

Bezpečnosť

Mnoho probiotických organizmov patrí do rodov, ktoré sú uvedené vo funkčnej skupine baktérií známych ako baktérie mliečneho kvasenia. Tieto baktérie sa už dlhé roky bezpečne konzumujú a predpokladá sa, že ide o bezpečné zložky potravy. Aby sa formalizoval a podporil tento princíp, Európsky úrad pre bezpečnosť potravín určil systém posudzovania bezpečnosti pred uvedením na trh, pomocou ktorého môžu mikroorganizmy získať stav kvalifikovaného predpokladu bezpečnosti (QPS). Stručne povedané, umožňuje to hodnotiť bezpečnosť vybraných skupín mikroorganizmov z určitej taxonomickej skupiny (napríklad rodu alebo skupiny príbuzných druhov) na základe štyroch pilierov informácií: identita, súbor vedomostí, možná patogenita a konečné použitie. Ak taxonomická skupina a charakterizácia na úrovni kmeňa nevyvoláva obavy o bezpečnosť alebo ak akékoľvek bezpečnostné riziká môžu byť definované a vylúčené, tak môže byť mikroorganizmu udelený status QPS. Potom u akéhokoľvek mikroorganizmu, pre ktorý je jednoznačne preukázané, že pochádza z kvalifikovanej QPS skupiny, ako sú laktobacily alebo bifidobaktérie, je ďalšie hodnotenie bezpečnosti obmedzené na testy rezistencie na antibiotiká. Ak mikroorganizmus nemá status QPS, bude potrebné komplexné hodnotenie bezpečnosti, skôr ako sa bude môcť použiť v potravinách. V USA je možné bezpečnosť hodnotiť pomocou procesu „Všeobecne uznávaný ako bezpečný“ (GRAS) alebo pomocou procesu „Nová potravinová ingrediencia“ (NDI). Iba tieto procesy môžu dosiahnuť oznámenie Správy potravín a liečiv (FDA), hoci záťaž bezpečného použitia spočíva na výrobcovi.

Použitie probiotík v potravinách

Probiotické mikroorganizmy sa používajú v rôznych potravinách. Hlavnou kategóriou sú mliečne výrobky alebo výživové doplnky vo forme kapsúl, prášku či tabliet. Keďže dobrá životaschopnosť je nevyhnutnou vlastnosťou probiotík, konečný produkt musí obsahovať primerané množstvo živých probiotických mikroorganizmov, aby priniesol zdokumentovateľný zdravotný prínos až do konca trvanlivosti. Pridávanie probiotík do potravín alebo výživových doplnkov si vyžaduje dokumentáciu o zdravotných prínosoch pomocou kvalitných klinických štúdií na ľuďoch s príslušným potravinovým produktom obsahujúcim špecifický kmeň. Tieto štúdie by taktiež mali byť schopné preukázať bezpečnú a účinnú dávku probiotického mikroorganizmu v potravinách. Podobne ako právne predpisy týkajúce sa bezpečnosti potravín, aj regulácia zdravotných tvrdení o potravinách sa líši v závislosti od krajiny alebo regiónu. Tvrdenia o komerčných výrobkoch obsahujúcich probiotiká musia dodržiavať požiadavky, ktoré v niektorých prípadoch zahŕňajú predbežné schválenie tvrdenia regulačnými orgánmi. Napríklad, schválenie zdravotného tvrdenia v USA riadi Správa potravín a liečiv (FDA) a v Európe zas Európsky úrad pre bezpečnosť potravín (EFSA).

KONCEPT PREBIOTÍK

Definícia a história

Japonci ako prví rozpoznali hodnotu fermentovateľných oligosacharidov. Spočiatku pri kŕmení prasiatok a neskôr, v priebehu 80. rokov pri identifikácii oligosacharidov v ľudskom mlieku. Avšak až v roku 1995 Gibson a Roberfroid predstavili prebiotický koncept modulácie črevného mikrobiómu, ktorý preukázal selektívny nárast fekálnych bifidobaktérií po konzumácii inulínu alebo oligofruktózy ako substrátu. Definícia prebiotík sa stále rozvíja, ale najnovšia verzia bola dohodnutá na stretnutí ISAAP v roku 2017:

„Prebiotikum je substrát selektívne využívaný hositeľskými mikroorganizmami poskytujúci zdravotný prínos pre hositeľa.“

Charakteristika prebiotických ingrediencií

Hoci to nie je stanovené v definícii prebiotika, štúdie sa zatiaľ zameriavali najmä na sacharidové zlúčeniny ako zdroj prebiotickej aktivity. Väčšina výskumov skúmala fruktány, konkrétne polysacharid inulín alebo fruktooligosacharidy (FOS) extrahované z plodín, ako napríklad koreňa čakanky, FOS syntetizované zo sacharózy alebo galaktooligosacharidy (GOS) vyrábané enzymaticky z laktózy. Tieto ingrediencie v klinických štúdiách potvrdili selektívnu fermentáciu a zmenu v mikrobióme. Taktiež boli prepojené so zdravotnými prínosmi a schválené ISAPP. Početné nové a kandidátske prebiotiká zahŕňajú špecifické oligosacharidy ľudského mlieka, laktulózu a iné oligosacharidy, rezistentné dextríny, syntetické polysacharidy ako polydextróza, arabinoxylány, rezistentné škroby, polyfenoly a polyoly, ako je laktitol a

izomalt. Niektoré prebiotiká sa prirodzene vyskytujú v potravinách, ako je čakanka a iné jedlé rastliny, napríklad pór, cibuľa, topinambur, pšenica alebo agáve. Väčšina potravín však obsahuje iba malé množstvo. Preto sa vynakladá úsilie na zušľachtovanie aktívnych zložiek týchto potravinárskych plodín alebo ich syntetickú výrobu - napríklad enzymatickými, tepelnými alebo chemickými procesmi - s cieľom získať potrebné množstvo, aby tieto potraviny mali prebiotický účinok.

Dnes už mnoho prebiotík a kandidátskych prebiotík zodpovedá nutričnej a regulačnej definícii nestráviteľných uhľohydrátov a/alebo vlákniny*, a sú tak aj kategorizované na deklaráciách živín. Ako potravinová vláknina sú tieto prebiotiká odolné voči tráveniu a niektoré druhy vlákniny majú rovnakú schopnosť fermentácie, avšak zavedené prebiotiká možno odlíšiť od potravinovej vlákniny podľa selektivity ich fermentácie.

Okrem prebiotík, ktoré sú nestráviteľnými sacharidmi, nedávne štúdie naznačujú, že polyfenoly - sekundárne metabolity rastlín - môžu s črevným mikrobiómom komunikovať dvojsmerným spôsobom: baktérie rozkladajú polyfenoly, čím sa zvyšuje ich biologická dostupnosť, a ich metabolity môžu uprednostňovať prospešné mikróby, ktoré majú zdravotný prínos. Toto je dôležitá oblasť ďalšieho výskumu pre pochopenie rozsahu účinkov bioaktívnych zlúčenín na zdravie a na umožnenie vývoja funkčných potravín.

* Mono- a disacharidy sa zvyčajne nepovažujú za potravinovú vlákninu na základe EÚ a CODEX definícií potravinovej vlákniny.

Kritériá výberu prebiotík

Prebiotický koncept je založený na selektívnom využívaní substrátu hosťiteľskými mikroorganizmami, ktoré môžu pochádzať z jedného alebo viacerých druhov a ktoré podporujú požadovaný zdravotný prínos. Prebiotiká teda majú účinok komplementárny, no zároveň odlišný od probiotík.

Je dôležité zmerať vplyv kandidátskych prebiotík na bakteriálny rast *in vivo*; nestačí len vedieť, že napríklad Hlavným miestom účinku zavedených prebiotík je hrubé črevo. Takéto prebiotiká musia byť schopné odolávať účinkom žalúdočnej kyslosti a tráviacich enzýmov, aby sa dostali do hrubého čreva neporušené. Akonáhle sa dostanú do hrubého čreva, poskytujú zdravotný prínos prostredníctvom selektívnej stimulácie rastu špecifických mikroorganizmov. Hlavnými cieľovými rodmi prebiotík sú bifidobaktérie a laktobacily, hoci to sa môže zmeniť, keď sa rozšíria poznatky o mikrobiálnej diverzite a funkčnosti.

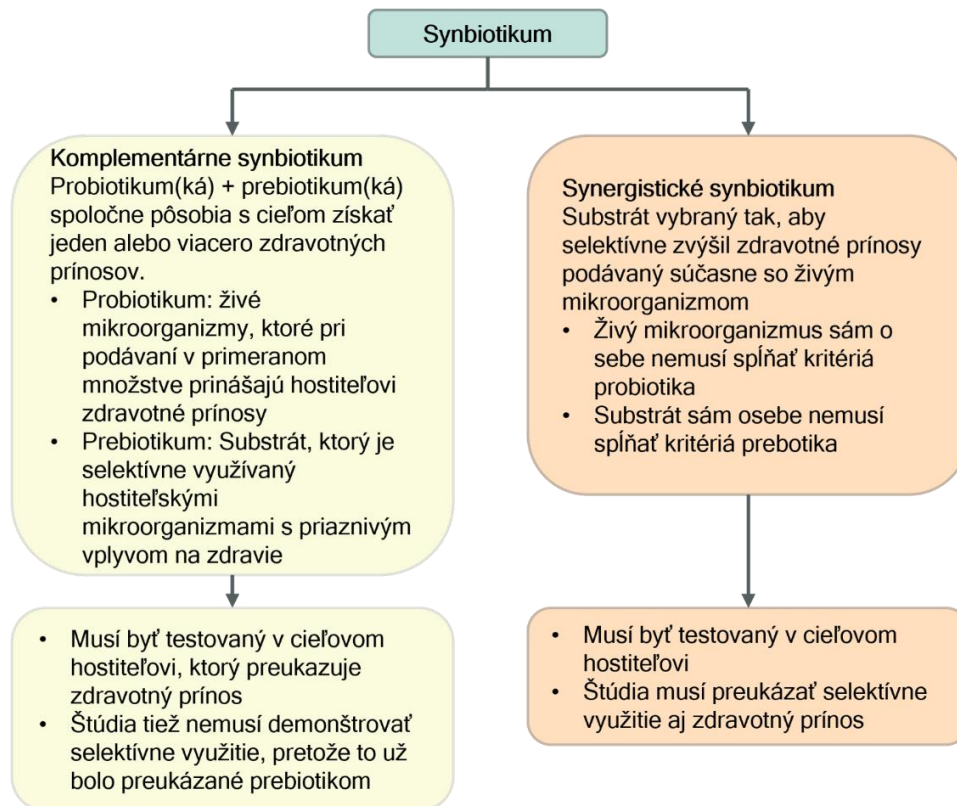
Použitie prebiotík v potravinách

Niektoré prebiotiká alebo kandidátske prebiotiká sa prirodzene vyskytujú a v nízkych množstvách konzumujú v normálnej strave. Sú to napríklad fruktány ako inulín v pšenici a v cibuli. Komerčné prebiotické zložky GOS a fruktány inulínového typu sa používajú vo výžive pre deti, keď sa preukáže ich bezpečnosť a účinnosť - v niektorých krajinách to môže pred uvedením na trh vyžadovať schválenie. V potravinách na všeobecnú spotrebu sa cieľové množstvo príjmu prebiotík ako inulín čakanky, FOS alebo GOS môže pohybovať od 3 g do 20 g za deň vo viacerých porciách v závislosti od špecifickej prebiotickéj dávky potrebnej pre stanovený alebo schválený zdravotný účinok. Tieto množstvá sa dajú ľahko

začleniť do rôznych potravín, ako sú napríklad cereálie, chlieb, cukrovinky, sušienky, jogurty, omáčky a nápoje. Podobne ako v prípade probiotík je potrebné preukázať zdravotné prínosy prebiotík vo vysoko kvalitných klinických testoch. Tvrdenia o bifidogénnom účinku špecifických prebiotík na črevný mikrobióm musia byť v súlade s potravinárskymi predpismi krajiny alebo sa musia riadiť použitím podporovaných klinických a mechanistických štúdií.

Synbiotiká

Prebiotiká a probiotiká sa dajú skombinovať do takzvaných synbiotík, ktoré ISAAP definoval v roku 2020 ako „*zmes obsahujúcu živé mikroorganizmy a substráty selektívne využívané hosťiteľskými mikroorganizmami, ktoré poskytujú hosťiteľovi zdravotný prínos*“. Kritériá synbiotík sú zobrazené na Obrázku 7, vrátane podkategórií komplementárnych alebo synergických synbiotík. fermentácia substrátu prebieha *in vitro*. I keď *in vitro* testy môžu byť použité na preverenie potenciálnych kandidátov, nárast cieľových mikroorganizmov po konzumácii prijateľných množstiev sa musí kvantifikovať v štúdiách na ľuďoch, aby sa stanovil selektívny účinok na mikroorganizmy. Takýto účinok by sa mal demonštrovať pomocou osvedčených mikrobiologických postupov a pomocou moderných molekulárnych technológií, najmä aby sa zohľadnila celá mikrobiálna komunita črevného mikrobiómu. Rovnako dôležité sú intervenčné štúdie u ľudí na preukázanie zdravotného prínosu potenciálneho prebiotika.

Obrázok 7. Synbiotiká môžu byť formulované použitím dvoch spôsobov.

Doplňkové synbiotikum obsahuje probiotikum a prebiotikum, ktoré pracujú nezávisle na dosiahnutí jedného alebo viacerých zdravotných výhod. Synergické synbiotikum sa skladá zo živého mikroorganizmu a selektívne využívaného substrátu, ale ani jeden nemusí spĺňať minimálne kritériá pre probiotiká a prebiotiká. Namiesto toho sú tieto zložky navrhnuté tak, aby spolupracovali, pričom substrát je selektívne využívaný spoločne podávaným mikroorganizmom. Znovu vytlačené s povolením od Springer Nature Customer Service Center GmbH: Springer Nature, Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology „Konsenzuálne vyhlásenie Medzinárodnej vedeckej asociácie pre probiotiká a prebiotiká (ISAPP) o definícii a rozsahu synbiotik“ Swanson KS a kol., Autorské práva © 2020, august; 17, 687–701, doi: 10.1038/s41575-020-0344-2 Epub 2020 21. augusta

VPLYV PREBIOTÍK A PROBIOTÍK NA ZDRAVIE

Výskumné prístupy

Aby sa preukázalo, že probiotické a prebiotické potraviny majú priaznivé účinky na ľudské zdravie, mali by byť k dispozícii dôkazy z kvalitných intervenčných štúdií na ľuďoch, t. j. randomizovaných, dobre kontrolovaných, tzv. zaslepených štúdií. Podporné dôkazy možno získať z laboratórnych modelov *in vitro* a ak je to nevyhnutné, zo štúdií kŕmenia zvierat *in vivo*. Ďalšiu dokumentáciu môžu poskytnúť laboratórne štúdie *ex vivo*, ktoré skúmajú vzorky krvi alebo tkaniva odobratého ľuďom alebo zvieratám, a štúdie *in vitro*, ktoré skúmajú izolované bunky kultivované v laboratóriu a podliehajúce rôznym experimentálnym podmienkam. Zatiaľ čo štúdie na zvieratách môžu poskytnúť odpoveď na rôzne výskumné otázky, napríklad na mechanizmy účinku, nie sú vhodné na preukázanie prínosu pre ľudské zdravie.

Nedostatok všeobecne akceptovaných biomarkerov zdravia gastrointestinálnych a imunitných funkcií bol jedným z faktorov, ktoré predtým brzdili pokrok vo výskume o vplyve funkčných potravín na zdravie a získanie regulačného akceptovania uvádzania probiotických a prebiotických zdravotných tvrdení. Biomarkery sú náhradné markery zdravotných ukazovateľov. Napríklad hladina cholesterolu v krvi je akceptovaným biomarkerom, ktorý indikuje riziko kardiovaskulárnych ochorení. Biomarkery funkcie tráviaceho traktu, vrátane frekvencie stolice, konzistencie, objemu a doby prechodu celým tráviacim traktom možno použiť na preukázanie prínosu prebiotík a probiotík a v súčasnosti ich akceptuje napríklad

EFSA. Aj keď existuje množstvo biomarkerov, ktoré sa používajú vo vzťahu k imunitnému systému, chýbajú poznatky o úlohe jednotlivých biomarkerov funkcií, ako sú funkcia imunitných buniek alebo hladiny cytokínov v zdravom imunitnom systéme. V súčasnosti sa pomery regulačných a prozápalových cytokínov, ako aj tvorba regulačných buniek používajú ako parametre na meranie vplyvu bioaktívnych zložiek potravy na imunitné funkcie. Keď overené biomarkery nie sú prítomné, znamená to, že klinické ukazovatele, ako je znížená náchylnosť na infekciu, skrátenie trvania známych symptómov a zvýšená produkcia protilátok na vakcíny počas intervencie s bioaktívnymi zložkami potravín, sú stále viac akceptované ako dôkaz imunitného benefitu než ako zmena v jednom biomarkeri.

Ďalšou výzvou spoločnou pre všetky výskumy na ľuďoch je interindividuálna variácia v reakcii na akúkoľvek stravu alebo zásah. Vzťahuje sa to na variabilitu pozorovaných reakcií na špecifický ukazovateľ medzi rôznymi jedincami. Interindividuálna variabilita závisí od širokého spektra faktorov vrátane genetiky jedinca, stravy, mikrobiómu, veku a iných faktorov životného štýlu. Výskumníci sa snažia vysvetliť tieto rozdiely zahrnutím dostatočného počtu jedincov do štúdie a náhodným výberom jedincov tak, aby boli tieto faktory rovnomerne rozdelené medzi intervenčné a placebo skupiny.

Pri hodnotení vplyvu zložky potravy na zdravie môžu byť účinky zrejmejšie u ľudí s vysokým rizikom ochorenia alebo u ľudí s diagnózou ochorenia než u zdravých jedincov. Na pozorovanie účinkov u zdravých ľudí sú často potrebné podstatne väčšie študijné populácie. Alternatívne sa môže v niektorých prípadoch použiť zdravá populácia s miernymi symptómami, napríklad jedinci s príležitostnou zápchou.

Keď sa berú do úvahy štúdie o prebiotikách je potrebné mať na pamäti, že ISAPP a regulačné orgány v súčasnosti uznávajú len niekoľko prebiotík ako preukázané. Podobne bol obmedzený počet mikroorganizmov zdokumentovaných ako probiotiká. Vo všeobecnosti by sa prebiotiká a probiotiká mali konzumovať pravidelne počas určitého časového obdobia, aby mali pozitívny zdravotný účinok.

Vplyv probiotík a prebiotík na ľudské zdravie

Črevný mikrobióm

Historická literatúra často uvádzala vyšší podiel bifidobaktérií a laktobacilov ako akýsi biomarker pre „zdravšie“ črevné mikrobiálne zloženie. Čiastočne to bolo založené na dôkazoch od dojčiat, kde bifidogénny účinok súvisel so zlepšeným zdravotným stavom dojčiat, ako sa uvádza ďalej v tejto časti a v časti o mechanizmoch. Bifidobaktérie fermentujú uhľohydráty, produkujú laktát a acetát, nie sú toxické a boli rozsiahlo študované pre fyziologické účinky na zdravie v klinických štúdiách na ľuďoch. Takýto spôsob myslenia však môže byť prílišným zjednodušením skutočnej situácie. Zloženie alebo funkcie „zdravého mikrobiómu“ neboli nikdy definované a zmeny v určitých prvkoch črevnej mikrobiálnej komunity, s výnimkou redukcie špecifických známych patogénov nemusia byť jednoznačne kauzálne spojené so zdravím. Napriek tomu výskum pokračuje na druhoch, ako je *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, druhoch produkujúcich butyrát spolu s bifidobaktériami a rôznymi druhmi laktobacilov v snahe identifikovať mikroorganizmy dôležité pre zdravie. Štúdie na ľuďoch vrátane dojčiat, ako aj na zvieratách a štúdie *in vitro* poskytlí dostatok dôkazov, že zavedené prebiotiká, najmä

fruktány a GOS selektívne zvyšujú hladinu bifidobaktérií a niekedy aj laktobacilov v črevnom mikrobióme. Rast a metabolizmus mnohých ďalších mikroorganizmov môže byť tiež ovplyvnený pomocou „cross-feeding“ (v preklade „krížové kŕmenie“,) produkovanými látkami a organickými kyselinami/SCFA. Súčasne sa merajú zdravotné prínosy spojené s podávaním prebiotík. Selektívne využitie prebiotík mikrobiómom - vrátane tých, ktoré presahujú laktobacily a bifidobaktérie - a zdravotný prínos sa musia preukázať v tej istej štúdii, aby sa splnili kritériá prebiotika. Táto požiadavka je podstatná a môže byť dôvodom obmedzeného počtu dodnes uznaných prebiotík.

V prípade probiotík má konzumácia adekvátnych dávok *Bifidobacterium*, laktobacilov a kmeňov z blízko príbuzných rodov často za následok merateľný nárast týchto špecifických mikroorganizmov v stolici, pričom môže dôjsť k poklesu výskytu nežiadúcich mikroorganizmov, ako napr. stafylokokov. Pre predčasne narodené deti, ktoré zvyčajne majú znížený počet bifidobaktérií, existujú jasné dôkazy, že požitie bifidobaktérií nielen zvyšuje ich počet, ale aj znižuje počet klostrídií. V praxi je účinok prebiotík a probiotík na mikrobióm do istej miery premenlivý a ťažko ho zovšeobecniť. Faktory, ktoré za tým stoja, sú diskutované v Technikách výskumu mikrobiómu tráviaceho traktu na strane 13.

Okrem zohľadnenia zvýšeného počtu alebo podielu určitých mikroorganizmov je tiež dôležité zobrať do úvahy ich metabolickú kapacitu, ktorá sa môže meniť konzumáciou prebiotík alebo probiotík bez zmeny počtu mikroorganizmov. Nové údaje o ľuďoch a probiotikách získané pomocou nových techník umožnili meranie zložiek, ktoré odzrkadľujú gény, ktoré sú aktívne vyjadrené v danom čase. Súvislosť medzi génovou expresiou a zdravotnými účinkami bude nepochybne predmetom budúceho výskumu.

Napodobňovanie účinkov ľudského mlieka v umelom mlieku pre dojčatá

Ľudské mlieko poskytuje všetky základné živiny pre novorodencov a jeho zloženie sa prispôsobuje vývojovým požiadavkám rastúcich detí. Obsahuje široké spektrum bielkovín, lipidov a sacharidov, vrátane oligosacharidov. Preukázalo sa, že oligosacharidy ľudského mlieka (HMO) v materskom mlieku so svojimi fukozylovými, galaktozylovými a sialylovými štruktúrami sú vo veľkej miere zodpovedné za bifidogénny účinok a možno ich považovať za prirodzené prebiotiká. Dojčenie skutočne prispieva k dozrievaniu mikrobiómu tým, že poskytuje potrebné komponenty na výživu špecifických baktérií a zabezpečuje obohatenie o kľúčové prvky mikrobiómu. Niektoré HMO preukázali stimulačný vplyv na rast bifidobaktérií, najmä *Bifidobacterium longum ssp. infantis* a *Bifidobacterium breve*. Ľudské mlieko a umelé mlieko doplnené špecifickými HMO a určitými druhmi *Bifidobacterium* boli v rôznych klinických štúdiách spojené so zníženým rizikom atopických chorôb, správnym rozvojom črevnej bariéry, mozgových a kognitívnych funkcií a dozrievania imunitného systému.

Silný bifidogénny účinok ľudského mlieka bol historicky spájaný s lepším zdravím dojčiat. V dôsledku toho sa v poslednom desaťročí do dojčenskej výživy čoraz viac pridávajú prebiotiká s bifidogénnym účinkom. Početné intervenčné štúdie dokazujú, že dojčenská výživa doplnená o GOS, (dlhoreťazcový) inulín a FOS samostatne alebo v kombinácii, pomáha stimulovať rast bifidobaktérií charakteristických pre kojené deti v závislosti od dávky. Okrem toho dojčatá kŕmené umelou výživou s

týmito oligosacharidmi majú črevný mikrobióm, pH stolice a vzor SCFA podobný ako kojené deti. Konzistencia a frekvencia stolice dojčiat kŕmených prebiotikami (mäkšia a častejšie) je tiež bližšia ku kojeným deťom ako u dojčiat kŕmených štandardnou výživou. Štúdie na dojčatách ďalej preukázali súvislosť medzi niektorými z týchto prebiotických zmesí, zníženým rizikom atopie a zlepšenou odolnosťou voči infekciám.

Používanie špecifických dávok GOS, inulínu a FOS prebiotík v umelej dojčenskej výžive je rozšírené a akceptované ako bezpečné. Na základe rastúcej schopnosti syntetizovať jednotlivé HMO a klinických dôkazov o bezpečnosti a fyziologických účinkoch na zdravie u dojčiat možno očakávať, že HMO sa budú čoraz viac používať ako nové prebiotické doplnky.

Frekvencia, konzistencia a objem stolice

Existujú presvedčivé dôkazy, že prebiotiká a probiotiká môžu ovplyvňovať funkciu čriev. Predpokladá sa, že účinok prebiotík je spôsobený ich fermentáciou v hrubom čreve, čo vedie k zvýšeniu bakteriálnej hmoty a k produkcii SCFA, ktoré sú využívané ako zdroj energie bunkami v stene čreva a ako regulátory imunitných reakcií. Ďalej sa predpokladá, že zvýšená bakteriálna hmota a SCFA stimulujú absorpciu soli a vody, čím zvyšujú hladinu vlhkosti obsahu hrubého čreva prostredníctvom osmotického tlaku. Toto prispieva k zvýšeniu hmotnosti a vlhkosti stolice, čo môže viesť k mäkšej stolici a k jej zvýšenej frekvencii. Existujú tiež dôkazy, že SCFA, najmä butyrát, ktorý je kľúčovým zdrojom energie pre epitelové bunky hrubého čreva, majú pozitívny vplyv na funkciu a peristaltiku črevnej sliznice, čo zlepšuje prechod. V dôsledku inverznej väzby medzi hmotnosťou stolice a časom prechodu môžu prebiotiká tiež skrátiť čas prechodu.

V niektorých štúdiách sa uvádza, že prebiotiká znižujú príznaky zažívacích ťažkostí, ako je nadúvanie, bolesť brucha a plynatosť. Ukázalo sa tiež, že niektoré prebiotiká blokujú prozápalové receptory a signály počas zápalu v tenkom čreve a v žalúdku, čím zlepšujú funkciu čriev. V Európe bolo schválené zdravotné tvrdenie, že inulín získaný z čakanky podporuje funkciu čriev. Rovnako ako v prípade vlákniny vo všeobecnosti, rýchly vysoký príjem určitých prebiotík môže viesť k problémom, ako je plynatosť, hoci takéto vedľajšie účinky zvyčajne ustúpia, ak sa zníži ich príjem alebo keď si na to jedinec navykne.

Štúdie určitých probiotických kmeňov preukázali vplyv na funkciu čriev v zmysle normalizácie doby prechodu a frekvencie stolice - s čím môže súvisieť aj znížený výskyt zažívacích ťažkostí. Zlepšená frekvencia stolice a čas prechodu môžu znížiť hnilobnú aktivitu, ako naznačujú štúdie, ktoré zistili znížené hladiny produktov proteolytickej fermentácie, ako sú krezol a indoly.

Tieto účinky na reguláciu stolice sa považujú za prospešné pre zdravie čriev, pretože znižujú riziko zápchy. Lepšia regulácia stolice bude pravdepodobne dôležitá pre celú populáciu, pretože príjem vlákniny je všeobecne nižší, než sa odporúča vo vyspelých krajinách. Okrem toho je extrémne vysoký počet ľudí, ktorí uvádzajú tráviace problémy - v niektorých prieskumoch je to viac ako 80% žien.

Uľahčenie trávenia laktózy pomocou probiotík

Ako je uvedené v časti o bakteriálnej fermentácii a metabolizme (strana 9), mnohé mikroorganizmy fermentujú laktózu - cukor prítomný v mlieku a mnohých mliečnych výrobkoch. Hoci sa dojčatá spoliehajú na laktózu, ktorá tvorí 30 až 40% energie v materskom mlieku, mnoho populácií na celom svete má vysoký podiel dospelých, ktorí nie sú schopní stráviť mliečny cukor. Aktivita enzýmu laktázy je u väčšiny ľudí v dospelosti znížená, s výnimkou belochovej a určitých skupín populácie vo východnej a západnej Afrike. Laktózová intolerancia je stav, pri ktorom fermentácia nestrávenej laktózy v kolóne

vedie k bolestiam brucha, nadúvaniu, škvrkaniu alebo hnačke. Existujú dôkazy, že živé jogurtové baktérie a niektoré probiotiká môžu kompenzovať nedostatok endogénnej laktázy v ľudskom čreve metabolizáciou laktózy v tenkom čreve. Typickým meradlom zlepšeného trávenia laktózy je znížené vylučovanie vodíka z dychu (vodík z dychu sa zvyčajne zvýši, keď nestrávené sacharidy dosiahnu hrubé črevo a fermentujú sa). Toto uľahčené trávenie redukuje symptómy u niektorých ľudí s laktózovou intoleranciou.

Syndróm dráždivého čreva (*Irritable Bowel Syndrome - IBS*)

Syndróm dráždivého čreva (IBS) je stresujúci stav charakterizovaný radom symptómov, ako je bolesť brucha, nadúvanie a zmenené črevné návyky spojené so zápchou a/alebo hnačkou. Keďže podobné symptómy sa z času na čas vyskytujú vo všeobecnej populácii, na podporu konzistentnej diagnózy IBS bol vyvinutý špecifický súbor kritérií známy ako Rímske kritériá. V priemyselných krajinách môže IBS postihovať 5% až 20% dospelých populácie, pričom výskyt je vyšší u žien a starších ľudí. Nedávno sa prejavil záujem o rolu zápalu ako potenciálnej príčiny IBS. U určitej podskupiny subjektov sa zdá, že predchádzajúce črevné infekcie zohrávajú úlohu pri nástupe IBS (postinfekčný IBS). Okrem toho sa v niektorých štúdiách pozorovalo nižšie množstvo bifidobaktérií u jedincov s IBS v porovnaní so zdravými jedincami.

Kvôli nedostatku vhodnej liečby pre IBS a identifikácii abnormálneho mikrobiómu u jedincov s IBS boli probiotiká aj prebiotiká skúmané z hľadiska ich schopnosti pomôcť jedincom zvládnuť tento stav. Ukázalo sa, že množstvo probiotických prípravkov znižuje celkový počet symptómov a bolesť brucha. Nebol však pozorovaný žiadny vplyv na hnačku, zápchu alebo nadúvanie. V iných štúdiách niektoré kmene nemali žiadny účinok alebo viedli k

zhoršeniu symptómov. Hoci len málo štúdií skúmalo účinok prebiotík na symptómy IBS, niektoré preukázali, že nízke dávky viedli k zlepšeniu stavu, zatiaľ čo vyššie zas k zhoršeniu vnímaných symptómov. Preto je potrebný ďalší výskum, aby sa zistilo, či prebiotiká a probiotiká poskytujú konzistentné zdravotné prínosy pre ľudí s IBS.

Vstrebávanie minerálov

Rôzne štúdie na zvieratách a ľuďoch preukázali, že niektoré prebiotiká prispievajú k lepšej absorpcii minerálov. Množstvo údajov ukazuje zvýšenú absorpciu vápnika, zvýšený rast a kostnú hmotu u potkanov, pričom iné štúdie poukázali na zvýšenú absorpciu horčíka a železa. Ďalšie dôkazy o lepšom vstrebávaní minerálov sú dostupné aj zo štúdií na ošípaných, ktoré sa považujú za lepší model ako hlodavce na extrapoláciu na ľudí. Početné intervenčné štúdie u ľudí pre špecifické prebiotiká neustále ukazujú zvýšenie absorpcie vápnika. Jedna dlhodobá intervenčná štúdia u adolescentov hodnotila účinky kombinácie oligofruktózy a inulínu s dlhým reťazcom (50:50) na zdravie kostí. Po roku bola hustota minerálov v kostiach a obsah minerálov významne vyšší na určitých miestach kostí. Či sa môže tento účinok pripísať všetkým prebiotikám alebo je jedinečný pre skúmanú formuláciu, si vyžaduje ďalšiu klinickú štúdiu. Bolo zhrnutých niekoľko základných mechanizmov. Patria sem účinky SCFA, ktoré znižujú lumenálne pH, čím zvyšujú rozpustnosť vápnika a zvyšujú vstrebávanie. Ďalšími navrhovanými mechanizmami sú zväčšenie absorpčnej plochy a interakcia s tesnými spojeniami črevného epitelu.

Metabolizmus, kontrola hmotnosti a príjem potravy

Strava a životný štýl nie sú jediné faktory, ktoré ovplyvňujú riziko obezity. Úlohu môže zohrávať aj zloženie črevného

mikrobiómu. V dôsledku toho nie je prekvapujúce, ²⁶ že prebiotiká a probiotiká boli skúmané vo vzťahu k metabolizmu a obezite. Cukrovka je úzko spojená s mierou obezity, pretože vysoký index telesnej hmotnosti (BMI) je najkritickejším rizikovým faktorom. Početné štúdie špecifických prebiotických vláknin, najmä fruktánov na hlodavcoch, preukázali konzistentný efekt znižovania potrebného potravinového príjmu a zníženia tukovej hmoty, aj keď nie nevyhnutne telesnej hmotnosti. V niekoľkých štúdiách bol tento účinok spojený s vplyvom SCFA v distálnom hrubom čreve na aktiváciu energetického výdaja v hnedom tukovom tkanive. Celkové dôkazy získané z narastajúceho počtu štúdií na ľuďoch, opäť hlavne s fruktánmi, sú však nekonzistentné, aj keď denná konzumácia prebiotík má sľubné účinky na zníženie chuti do jedla a udržanie alebo zníženie telesnej hmotnosti či tukovej hmoty. Medzi príslušné mechanizmy patrí modulácia mikrobiómu, ktorá znižuje cirkulujúci lipopolysacharid (LPS), čo môže prispieť k zníženiu lokálnych a systémových zápalových procesov. Okrem toho zvýšené hladiny SCFA alebo zmena profilu žlčových kyselín môžu indukovať produkciu hormónov sýtosti entero-endokrinnými bunkami, ktoré posilňujú črevnú permeabilitu. Najmä acetát, produkovaný fermentáciou niektorých prebiotík, sa silne podieľa na zlepšení citlivosti na inzulín a glukózovej homeostáze v štúdiách na ľuďoch. Niektoré, ale nie všetky z týchto štúdií skúmali zloženie črevného mikrobiómu, kde sa potvrdili zmeny. Niektoré probiotiká teda môžu byť prospešné pri regulácii hmotnosti. Aj keď ich konzumácia nevedie k chudnutiu, môžu prispieť k udržaniu hmotnosti. Podobne ako pri prebiotikách môže byť tento účinok sprostredkovaný vplyvom na hormóny sýtosti a hladu.

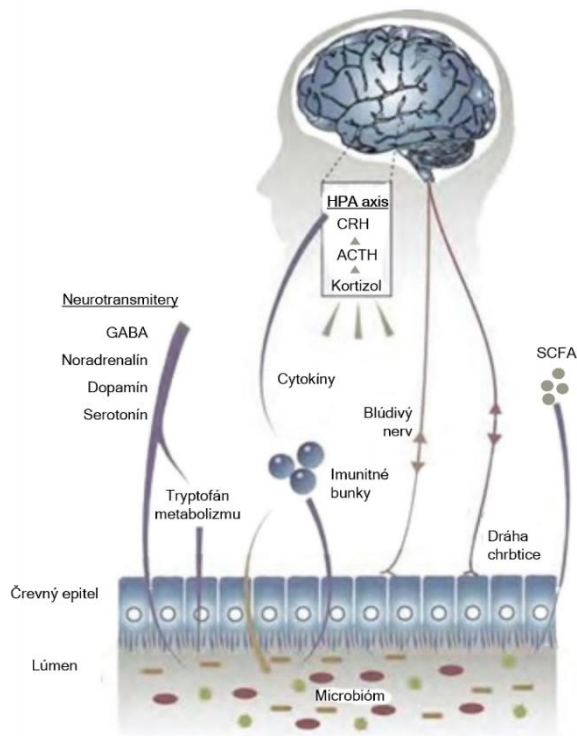
Duševné zdravie „Gut-Brain axis“ (v preklade „os črevo-mozog“)

Objavujú sa podstatné dôkazy, že črevný mikrobióm ovplyvňuje správanie prostredníctvom Gut-brain axis (osi črevo-mozog) (Obrázok 8). Enterický nervový systém v čreve je po mozgu druhou najväčšou nervovou sieťou. Najmä na zvieracích modeloch silné dôkazy naznačujú, že manipulácia s črevným mikrobiómom a špecifickými bakteriálnymi metabolitmi, ako sú indoly a SCFA, môže zvýšiť expresiu dôležitých neurotransmiterov, ovplyvniť stres a úzkosť a pomôcť kognitívnym funkciám. Nedávne štúdie tiež zaznamenali zmiernujúci účinok bakteriálnych metabolitov na zápal mozgu, čo zlepšuje duševné zdravie. Dôkazy naznačujú, že probiotiká a prebiotiká môžu pozitívne ovplyvniť reakcie ľudí na stres a úzkosť v experimentálnom prostredí. Na potvrdenie týchto predbežných zistení je však potrebný ďalší výskum.

Infekcia tráviaceho traktu

Tenké črevo je hlavným cieľom mnohých gastrointestinálnych infekcií spôsobených rotavírusmi, druhmi *Salmonella* a niektorými druhmi *E. coli*. Už v roku 1916 bolo vyhlásené, že *S. enterica subsp. enterica* sérovar *Typhimurium* bol odstránený z gastrointestinálneho traktu zdravých jedincov, keď boli zavedené kmene normálneho črevného mikrobiómu. Probiotiká sú už dlho spájané s údajnou schopnosťou pôsobiť proti patogénnym baktériám prostredníctvom takzvaného kompetitívneho vylúčenia. Tento vylučovací proces sa vzťahuje na súťaž o priestor a živiny alebo produkciu SCFA, bakteriocínov alebo peroxidu vodíka. Nedávne kontrolované štúdie testovali niekoľko potenciálne prospešných kmeňov na ich schopnosť znižovať počty patogénnych baktérií.

Obrázok 8. Komunikačné cesty medzi črevnými mikróbmami a mozgom, vrátane blúdívého nervu (lat. *Nervus vagus*), SCFA, cytokínov a tryptofánu. ACTH, adrenokortikotropný hormónu; CRH, hormónu uvoľňujúceho kortikotropín.



Vytlačené znovu s povolením od Elsevier, Gastroenterology Clinics of North America "The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease" Dinan TG, Cryan JF, Autorské práva © 2017, Mar;46(1):77-89, 10.1016/j.jgic.2016.09.007

Prvým krokom k liečbe symptómov hnačky je orálna rehydratácia - a najmä u dojčiat by ju nemala nahrádzať žiadna iná potravinová liečba. Niektoré probiotiká sa však môžu použiť ako doplnok pod lekárske dohľadom, ak je to vhodné. Zdá sa, že niektoré probiotiká sú najúčinnnejšie pri zmiernovaní symptómov, keď je hnačka výsledkom vírusovej (a nie bakteriálnej)

infekcie a prijímajú sa v dostatočnom množstve na začiatku infekcie. Pokiaľ ide o zníženú náchylnosť na infekciu, niektoré štúdie zistili znížené riziko infekcie u dojčiat, najmä v rozvojových krajinách, a u starších ľudí v ústavoch alebo v nemocniciach. Účinnosť jednoznačne súvisí s kmeňom, takže niektoré kmene sú účinné a iné nie.

Niektoré antibiotiká môžu významne narušiť komezálnu baktériu, čo má za následok vedľajšie účinky, ktoré zahŕňajú hnačku spojenú s antibiotikami (AAD). Odhadovaný výskyt AAD je pri niektorých antibiotikách až 25% a môže viesť k tomu, že pacienti nedokončia liečbu. Existujú dôkazy, že špecifické probiotiká môžu znížiť riziko AAD. Niekoľko metaanalýz skutočne dospelo k záveru, že riziko AAD môže byť u dospelých alebo starších ľudí dokonca znížené na polovicu, zatiaľ čo u detí je účinok menej konzistentný. Pozorované účinky sa týkajú obmedzeného počtu špecifických probiotických kmeňov. Čo sa týka prebiotík, ukázalo sa, že podávanie FOS po liečbe antibiotikami znížilo opätovný výskyt AAD z viac ako 30% v kontrolnej skupine na menej ako 10% v prebiotickej skupine. Keďže to nesúviselo so znížením počtu jedincov s pozitívnym testom na *C. difficile*, mohlo by to naznačovať, že prebiotikum malo stabilizačný účinok na mikrobióm, čo podporuje návrat eubiózy.

Infekcia *C. difficile* je častou príčinou hnačky v nemocniciach a v domovoch pre dlhodobo chorých. Je to zvyčajne spájané s užívaním antibiotík, ale môže to mať súvis aj s inými rizikovými faktormi ako vek nad 65 rokov alebo oslabený imunitný systém z dôvodu ochorenia, liekov či operácie tráviaceho traktu. Výskum naznačuje, že probiotiká môžu znížiť riziko infekcie *C. difficile* baktériou alebo znížiť vážnosť či trvanie

symptómov u dospelých.

Baktéria známa ako *Helicobacter pylori* sa vyskytuje v žalúdku len u mála mladých dospelých, ale až u takmer 50% ľudí starších ako 60 rokov. Kolonizuje mukóznú vrstvu v blízkosti žalúdočného epitelu a môže spôsobiť akútnu gastritídu (t. j. bolesť, nadúvanie, nevoľnosť a vracanie). Tá môže viesť k chronickej gastritíde a peptickým vredom. Liečba spočíva v dlhodobom podávaní silných antibiotík. Hoci probiotiká eradikáciu *H. pylori* neurýchlia, viaceré štúdie preukázali, že znižujú vedľajšie účinky liečby, čím zlepšujú efektivitu liečby. Probiotiká môžu taktiež pomôcť k menšiemu narušeniu mikrobiómu počas eradikačnej terapie *H. pylori*.

Mikrobióm predčasne narodených detí je menej rôznorodý a svojím zložením sa líši od mikrobiómu zdravých donosených dojčiat. Najmä potenciálne prospešné bifidobaktérie nie sú v čreve predčasne narodených novorodencov dostatočne zastúpené. Mikrobióm je naďalej napádaný baktériami z nemocničného prostredia a bežné užívanie antibiotík u predčasne narodených detí ich vystavuje zvýšenému riziku nekrotizujúcej enterokolitídy (NEC). Niekoľko nemocníc zaviedlo užívanie probiotík vo svojej klinickej praxi, pretože mnohé štúdie dokázali, že rôzne probiotické kmene a kombinácie kmeňov môžu znížiť riziko NEC. Hoci Európska spoločnosť pre detskú gastroenterológiu, hepatológiu a výživu (ESPGHAN) a Americká gastroenterologická asociácia podmienene odporučili určité probiotiká na zníženie miery NEC, na optimalizáciu probiotických kmeňov a dávok sú potrebné ďalšie štúdie. Okrem toho používanie živých mikroorganizmov v takejto citlivej populácii robí potvrdenie bezpečnosti a kvality prvotným cieľom.

Vplyv na funkciu imunitného systému, zápal a reakciu na infekcie

Zvieratá bez mikroorganizmov majú, ako už bolo spomenuté, nedostatočne vyvinutý imunitný systém a epitel tráviaceho traktu, čo má za následok zníženú odolnosť voči infekcii v porovnaní s konvenčnými zvieratami. Preto sa uznáva, že komenzálne mikroorganizmy sú životne dôležité pre dozrievanie imunitného systému a funkciu črevnej bariéry. Okrem toho pribúdajú dôkazy o tom, že SCFA a indoly produkované mikroorganizmami majú pozitívny vplyv na imunitu, zápal a reakciu na infekciu. Potenciál probiotík a prebiotík ovplyvňovať imunitné reakcie a znižovať riziko infekcií bol predmetom mnohých štúdií na ľuďoch. Ich výsledky v kombinácii s dôkazmi z mechanistických štúdií preukazujúcich zmeny určitých imunitných parametrov podporujú názor, že účinok probiotík a prebiotík na imunitný systém sa môže premietnuť do merateľných zdravotných prínosov.

Vplyv prebiotík alebo probiotík na efektivitu očkovania je užitočným modelom na testovanie, či podporujú imunitu. Je možné, že zdokumentované dôkazy môžu byť prijateľné na podloženie zdravotného tvrdenia o potravinách zo strany EFSA. Okrem toho môže byť silnejšia reakcia na vakcínu sama osebe prínosom, pretože slabá reakcia je problém, najmä v dnešnej starnúcej spoločnosti. U mladých dospelých sa preukázalo, že príjem perorálnych doplnkov obsahujúcich inulín s dlhým reťazcom zvyšuje účinnosť vakcíny proti hepatitíde B. V porovnaní s inými očkovacími látkami je očkovanie proti hepatitíde B menej účinné a vyžaduje si viacnásobnú aplikáciu, aby sa dosiahla primeraná odozva. Vďaka tomu je vakcína vynikajúcim modelom na preukázanie účinkov prebiotík na posilnenie imunity,

keďže štúdie možno vykonať s menším počtom dobrovoľníkov a počas kratších študijných období.

Štúdie na zvieratách presvedčivo preukázali, že určité probiotické kmene môžu posilniť imunitnú reakciu na vakcínu a zároveň znížiť riziko následnej infekcie. Štúdií na ľuďoch je oveľa menej, ale počet dobre kontrolovaných štúdií sa zvyšuje. V niekoľkých štúdiách sa uvádza, že reakcia na vakcíny proti chrípke, tetanu, cholere alebo detským chorobám by mohla byť zvýšená vybranými probiotikami, meranými počtom jedincov, ktorí reagovali na vakcínu, zvýšením hladiny sérových imunoglobulínov alebo silnejšou reakciou lymfocytov. Účinky sú kmeňovo špecifické z hľadiska probiotík a v prípade chrípky aj špecifické pre kmene patogénov. Niekoľko zásahov dokázalo, že špecifické prebiotiká by mohli zlepšiť hladiny protilátok pre rôzne vakcíny, ako sú vakcíny proti hepatitíde B, chrípke a osýpkam u ľudí. Štúdiá na zvieratách tiež preukázala sľubný účinok synbiotík na zlepšenie protilátkových reakcií na vakcínu, ako aj na zníženie symptómov orálnej infekcie salmonelou.

Množstvo štúdií rôznych vekových skupín skúmalo potenciál probiotík ovplyvniť náchylnosť na infekciu horných dýchacích ciest (URTI), jej trvanie a symptómy. Štúdie boli vykonané s celým radom kmeňov, niektoré hlásili znížený výskyt alebo kratšie trvanie a väčšina hlásila vplyv na symptómy. Dôkazy sú presvedčivé, ale vyžaduje to, aby sa konzumácia probiotík začala dostatočne pred začiatkom a počas sezóny URTI. Je zaujímavé, že štúdie preukázali, že okrem zlepšenia kvality života vedie konzumácia probiotík aj k zníženiu nákladov na zdravotnú starostlivosť spojenú s URTI. Podobne pribúdajú dôkazy o špecifických prebiotikách, ako sú fruktány a HMO v doplnkovej výžive pre dojčatá a prebiotických doplnkoch pre deti a starších ľudí. Tie poukazujú na zníženú náchylnosť na URTI a súvisiacu horúčku alebo zníženú sinusitídu, keď sa skupiny s doplnkom porovnávajú s

kontrolnými skupinami. Takéto zlepšenie môže súvisieť s produkciou SCFA a účinkami na gastrointestinálne epitelové bunky.

Záujem je aj o využitie probiotík v urogenitálnej medicíne. Ukázalo sa, že niektoré probiotické kmene zlepšujú zotavenie z bakteriálnej vaginózy počas liečby antibiotikami. Potenciálne mechanizmy účinku zahŕňajú antimikrobiálny antagonizmus, obnovenie vyváženého mikrobiómu s dominanciou laktobacilov alebo zosilnenú imunitnú reakciu.

Alergie

Alergia môže byť jednoducho definovaná ako nevhodná alebo prehnaná imunitná reakcia na inak neškodný cudzí antigén (väčšinou proteíny alebo peptidy). Z lekárskeho hľadiska je opísaná ako reakcia z precitlivenosti sprostredkovaná špecifickými protilátkami (IgE) a mechanizmami založenými na bunkách. Bežné alergie zahŕňajú reakcie na určité potravinové bielkoviny (napríklad mlieko, vajcia, arašidy, stromové orechy, sóju, pšenicu/obilniny, ryby, mäkkýše a krevety) alebo alergény z prostredia, ako je peľ (senná nádcha), roztoče z domáceho prachu a chlpy domácich zvierat. Potravinové alergie sú bežnejšie u dojčiat a detí než u dospelých. Najzávažnejšia forma alergie, ktorá vedie k anafylaxii (môže byť smrteľná, keď hrdlo a dýchacie cesty opuchnú a obmedzia dýchanie) je zriedkavá, aj keď celoživotná obava. Menej závažné príznaky alergie sú bežnejšie - asi 2% pri potravinových alergiách a až 30% pri respiračných alergiách - a môžu podstatne znížiť kvalitu života alergikov.

Prevalencia alergií v moderných spoločnostiach stúpla. Pribúdajú dôkazy, že charakter mikrobiómu získaného u dieťaťa v postnatálnom období má dôležitý vplyv na dozrievanie imunitného systému. Niektoré dôkazy

naznačujú, že atopické deti zvyčajne majú určitý stupeň³⁰ dysbiózy, s väčším počtom klostridií a menším počtom bifidobaktérií v porovnaní s neatopickými deťmi. Navyše sa zdá, že kojené deti sú menej náchylné na alergické stavy. Na tomto základe bolo navrhnuté, že prebiotiká môžu pomôcť znížiť riziko vzniku atopie alebo znížiť súvisiace príznaky atopického ekzému či alergickej rinitídy. Sledovanie jedného zásahu prinieslo sľubný dôkaz, že dojčenská výživa doplnená o prebiotiká môže nielen znížiť náchylnosť na atopiu, ale že prínosy pretrvávajú až do veku 2 rokov. Okrem toho štúdie zistili znížené hladiny IgE a niektorých frakcií IgG u dojčiat s vysokým rizikom alergie, ktoré boli 6 mesiacov kŕmené doplnkovou výživou.

Uskutočnilo sa niekoľko štúdií o vplyve probiotík na vývin alergických symptómov u vysokorizikových dojčiat. Z týchto štúdií je zrejmé, že matka musí začať s konzumáciou probiotík pred pôrodom. Po narodení by malo dieťa pokračovať v konzumácii probiotík do veku 6 mesiacov až 2 rokov. Výsledky preukázali znížené riziko ekzému vo veku 2 rokov a vo všeobecnosti poukazujú na účinky špecifické pre kmeň. Minulé a prebiehajúce štúdie sa tiež zamerali na zvládnutie alebo zníženie alergických symptómov. Čo sa týka užívania probiotík na liečbu symptómov atopického ekzému, výsledky nepreukázali presvedčivý zdravotný prínos. Zdá sa však, že prebiotiká majú pozitívny vplyv na príznaky alergickej rinitídy. Rozdiel vo výsledkoch medzi týmito dvoma alergickými stavmi pravdepodobne odráža zložitosť spektra alergických ochorení a skutočnosť, že sa použil celý rad klinických modelov. Čo sa týka prebiotík, dojčatá, ktoré dostávali umelú výživu doplnenú o prebiotickú zmes (GOS, inulín a kyslé oligosacharidy odvodené od pektínu), vykazovali bifidogénne zmeny a nižšie riziko atopického ekzému.

Tento účinok podľa všetkého pretrvával 5 rokov. Okrem toho sa zistilo, že synbiotická kombinácia probiotickej a

prebiotickéj zmesi FOS z čakanky a inulínu s dlhým reťazcom zlepšuje atopiu u novorodencov s alergiou na kravské mlieko.

Chronické zápalové stavy čriev

Zápalové ochorenia čriev (IBD) sú závažné stavy, často s nejasnou príčinou. Zahŕňajú Crohnovu chorobu (CD), ktorá môže postihnúť tenké aj hrubé črevo a ulceróznú kolitídu (UC), ktorá je obmedzená na hrubé črevo. IBD je spojené so zlyhaním normálnej bariérovej funkcie, ktorú zabezpečuje črevná epiteliálna vrstva a s ňou súvisiaci hlien. Nie je jasné, či zápal spôsobuje rozpad bariéry alebo porucha bariéry umožňuje rozvoj zápalu. Zo štúdií je známe, že v porovnaní s normálnymi zvieratami nie sú bezmikróbne zvieratá náchylné na experimentálnu IBD a prítomnosť komenzálnych baktérií môže vyvolať a/alebo zhoršiť zápalové stavy čriev. V dôsledku toho môžu byť CD a UC výsledkom nevhodnej mukóznehoj imunitnej reakcie na gastrointestinálny mikrobióm u geneticky citlivých jedincov. Existujú aj určité dôkazy z klinických štúdií, že rovnováha rôznych skupín komenzálnych baktérií môže byť u pacientov s IBD ovplyvnená.

Početné štúdie na zvieratách s probiotikami a prebiotikami preukázali pozitívny vplyv na riziko a manažment IBD. Ich účinok u pacientov však závisí od typu IBD. Zatiaľ čo klinické dôkazy preukazujú, že probiotiká a prebiotiká nie sú účinné pri predlžovaní remisie CD, iné sľubné údaje naznačujú, že niektoré probiotiká sú užitočné pri predlžovaní remisie pri UC. V inom zápalovom stave čriev známom ako pouchitída, ktorý sa môže vyskytnúť po chirurgickom zákroku na liečbu UC sa špecifická zmes probiotických kmeňov javí ako účinná pri udržiavaní remisie. Potenciál prebiotík a synbiotík na podporu liečby IBD, najmä prostredníctvom redukcie zápalových markerov bol pozorovaný v niekoľkých malých štúdiách s fruktánmi, zatiaľ však nie je

možné vyvodiť žiadne konečné závery o účinku prebiotík alebo probiotík na IBD. Dôležité je, že žiadna z doteraz vykonaných štúdií nevyvolala obavy o ich bezpečnosti u pacientov s IBD v testovaných dávkach.

Rakovina hrubého čreva

Rakovina hrubého čreva bola v epidemiologických štúdiách spájaná s diétami s nízkym obsahom vlákniny. Prírodzene sa teda skúmal aj potenciál prebiotík na zníženie rizika rakoviny hrubého čreva, hlavne pomocou techník *in vitro* a zvieracích modelov. Výsledky zo štúdií na zvieratách s ukazovateľmi, ako je poškodenie DNA, neobvyklé ohniská krýpt a nádory hrubého čreva, naznačujú, že prebiotiká môžu znížiť riziko rakoviny. To je podporené množstvom dôkazov *in vitro*. Ďalej sa uvádza, že niektoré probiotiká znižujú expresiu mikrobiálnych enzýmov aktivujúcich karcinogén a hladinu fekálneho karcinogénu u ľudí.

Synbiotiká boli skúmané v niekoľkých štúdiách na zvieratách a zistilo sa, že sú účinnejšie ako samotné prebiotiká a probiotiká. Jedna synbiotická štúdia na ľuďoch zistila zníženie poškodenia DNA a bunkovej proliferácie v biopsiách hrubého čreva. Potenciálne mechanizmy prebiotického účinku na riziko rakoviny hrubého čreva boli identifikované v štúdiách na zvieratách a zahŕňajú zmeny v aktivitách črevných bakteriálnych enzýmov, ktoré modifikujú fermentačné produkty a zvýšenú reguláciu apoptózy (programovaná bunková smrť - v tomto prípade predrakovinové bunky). Je známe, že SCFA vznikajúce fermentáciou vlákniny vrátane prebiotík modulujú imunitný systém, ktorý môže mať určitú inhibičnú rolu pri rozvoji rakoviny. Dôkazy, že probiotiká alebo prebiotiká môžu znížiť riziko rakoviny hrubého čreva u ľudí chýbajú a vyžadujú si robustné, multicentrické, perspektívne štúdie na ľuďoch.

PROBIOTIKÁ A PREBIOTIKÁ: MECHANIZMY ÚČINKOV

Celkový mechanizmus

Predpokladá sa, že probiotiká, prebiotiká a synbiotiká fungujú prevažne prostredníctvom priamych a nepriamych vplyvov na funkcie hostiteľa a/alebo na črevný mikrobióm a životné prostredie. V prípade probiotík sa živé mikroorganizmy konzumujú v rozsahu dávok od $\sim 10^8$ do 10^{12} buniek/deň v závislosti od produktu. Takýto vysoký počet mikroorganizmov má potenciál vplývať na horný tráviaci trakt, kde sú mikroorganizmy prítomné v nižších hustotách, ale predpokladá sa, že ich vplyv siaha až po hrubé črevo. Prebiotické produkty podporujú rast špecifického endogénneho mikrobiómu a tvorbu jeho metabolických produktov. Okrem toho môžu prebiotiká stimulovať rast špecifických probiotík, ak sú kombinované so synbiotikami. Probiotiká a prebiotiká teda zdieľajú mnoho spoločných mechanizmov účinku, ktoré sú sprostredkované vplyvom na mikroorganizmy obývajúce črevá hostiteľa. Mechanizmy v pozadí zdravotných účinkov samotných prebiotík alebo probiotík (Obrázok 9A a 9B) boli buď opísané, alebo navrhnuté v kapitole o Účinkoch na zdravie.

Probiotiká a prebiotiká pôsobia na hostiteľa a komunikujú s ním prostredníctvom stimulácie komenzálnych mikroorganizmov dvoma hlavnými spôsobmi alebo kombináciou týchto spôsobov:

- Vplyv mikroorganizmov alebo ich metabolitov/enzýmov na tráviaci trakt hostiteľa a jeho mikrobióm (Obrázok 10A)
 - Prepojenie s hostiteľom (Obrázok 10B)
 - Interakcia s hostiteľskými bunkami a imunitným

systémom

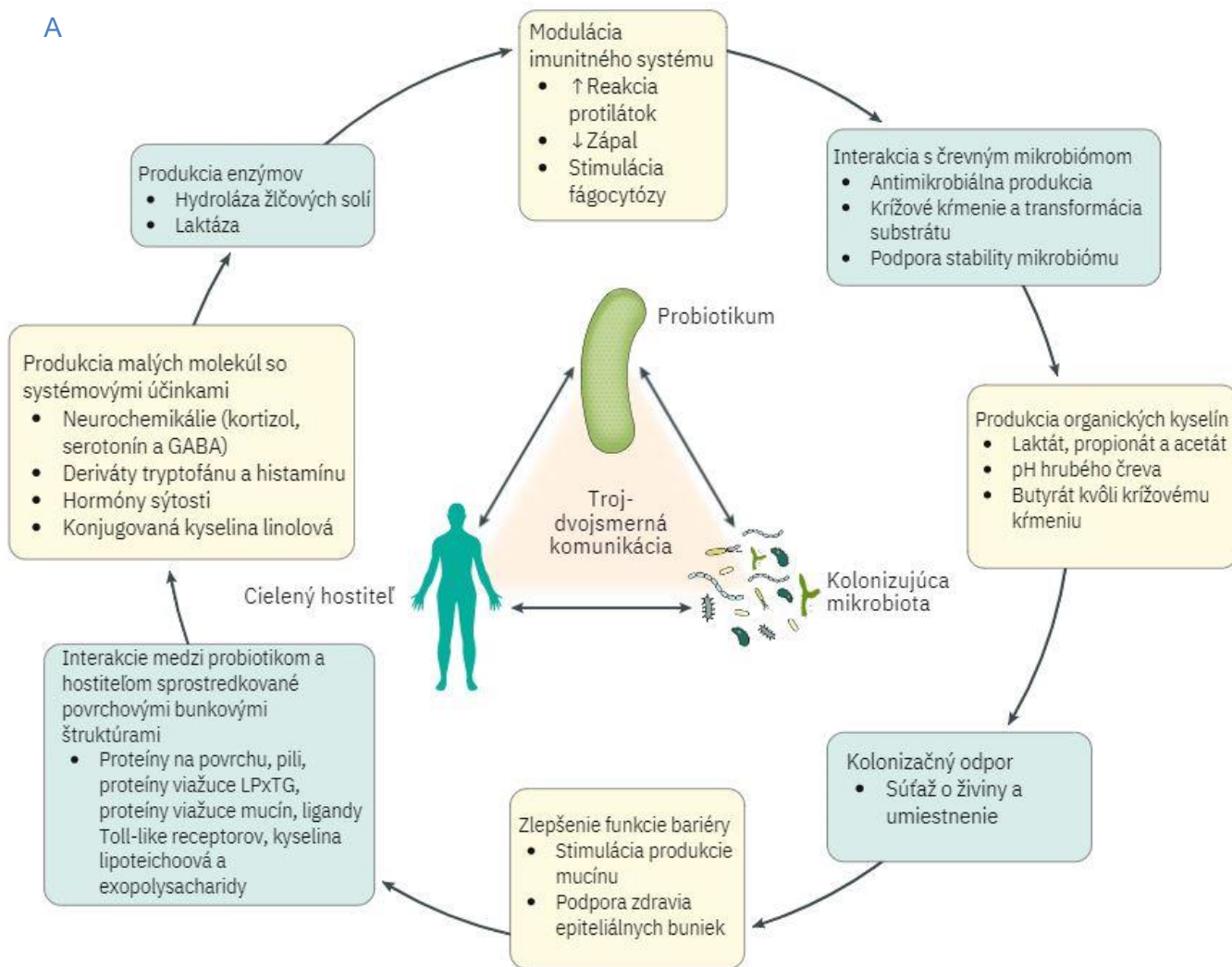
- Vplyv mikrobiálnych metabolitov na metabolickú homeostázu
- Vplyv metabolitov na zdravie kostí
- Modulácia mozgových funkcií a zdravia

Tráviaci trakt a jeho mikrobióm

Väčšina mikroorganizmov vrátane bifidobaktérií a laktobacilov v hrubom čreve fermentuje nestráviteľné sacharidy, ktoré unikajú tráveniu v hornej časti tráviaceho traktu, čo vedie k produkcii SCFA a zníženiu pH v hrubom čreve. Bifidobaktérie fermentujú fruktány prostredníctvom svojho enzýmu Beta-fruktofuranozidázy, ktorý iné baktérie buď nemajú, alebo v nich má nižšiu aktivitu. To dáva bifidobaktériám konkurenčnú výhodu, keď sú fruktánom vystavené v ľudskom čreve. Niektoré druhy bifidobaktérií sú schopné fermentovať HMO, pretože môžu exprimovať fukozidázy a sialydzázy potrebné na ich fermentáciu. Podobne prítomnosť beta-galaktózidázy v laktobaciloch alebo streptokokoch poskytuje konkurenčnú výhodu pri fermentácii GOS a akácievej gummy. Metabolizmom prebiotických fruktánov bifidobaktériami vznikajú predovšetkým kyslé zlúčeniny acetát a laktát. Krížové kŕmenie týchto fermentačných produktov inými druhmi vedie k vzniku SCFA, butyrátu a propionátu, ktoré sa tiež tvoria priamo fermentáciou iných uhľohydrátov v potrave. Nižšie pH v hrubom čreve podporuje množenie a prežitie komenzálnych mikroorganizmov, ktoré preferujú kyslé podmienky a vo všeobecnosti inhibuje schopnosť niektorých patogénov prilnúť, rásť a prechádzať cez epitel alebo kolonizovať tráviaci trakt.

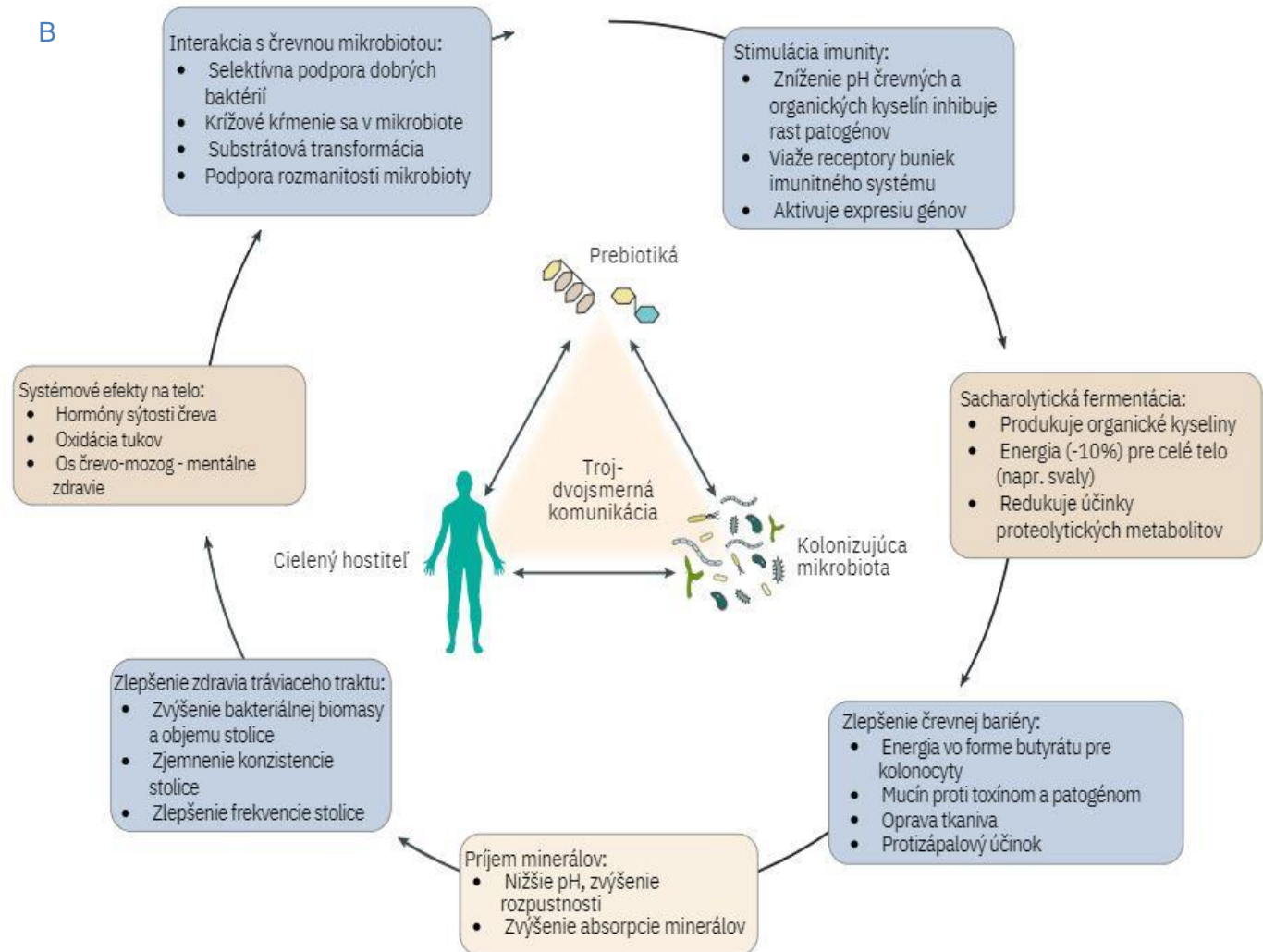
Obrázok 9 Probiotické a prebiotické mechanizmy účinkov

A



Rozmanité mechanizmy pravdepodobne riadia účinky probiotík na zdravotný stav hositeľa. V niektorých prípadoch nepriame, napr. Metabolity vyplývajúce z interakcie s rezidentným mikrobiómom (kríženie s inými rezidentnými mikroorganizmami). V iných prípadoch sú interakcie priame, napr. Interakcia s imunitnými bunkami hositeľa.

Obrázok 9
Probiotické a prebiotické mechanizmy účinkov

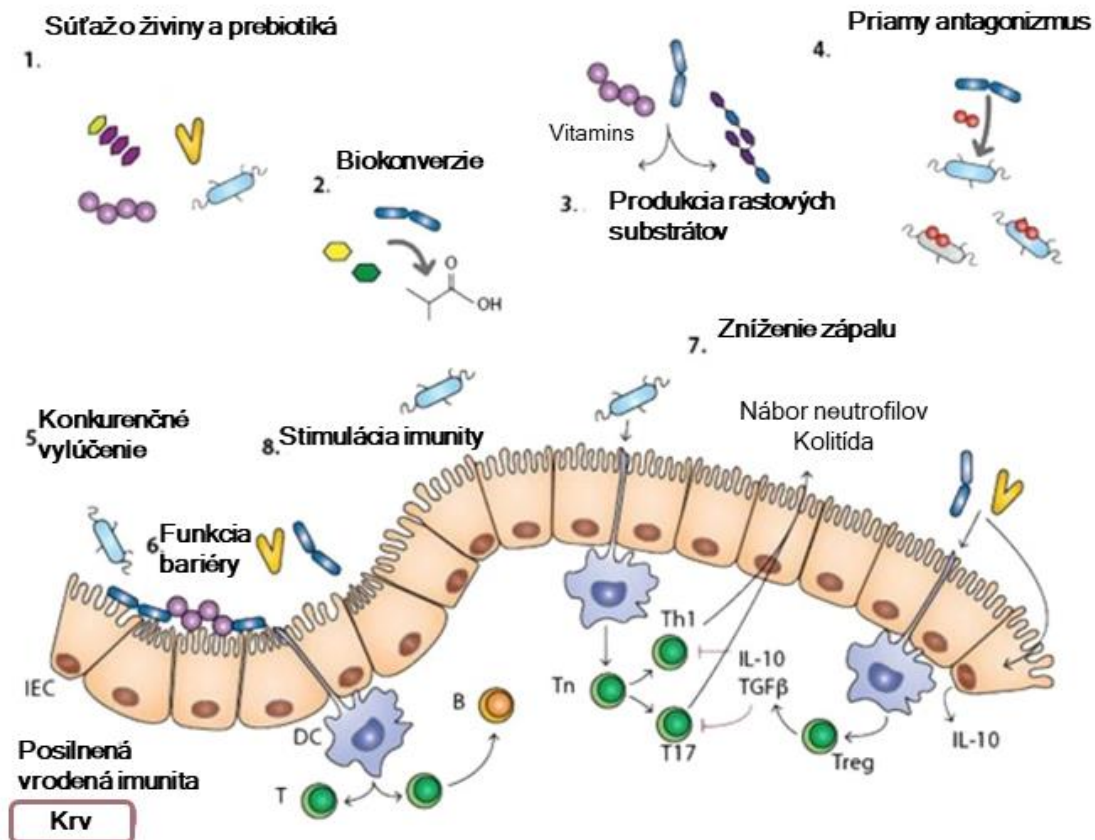


Prebiotiká. Na účinkoch prebiotík pre zdravie hositeľa sa podieľajú rôzne mechanizmy. Kľúčom je selektívna stimulácia prospešnej mikrobioty, ako sú bifidobaktérie, a produkcia metabolitov, ako sú organické masné kyseliny alebo masné kyseliny s krátkym reťazcom, ktoré interagujú s telom. Takéto mechanizmy spoločne podporujú výhody, ako je zlepšenie tráviaceho zdravia, imunity, príjmu minerálov, oxidácie lipidov a zdravia mozgu.

Obrázok 10.

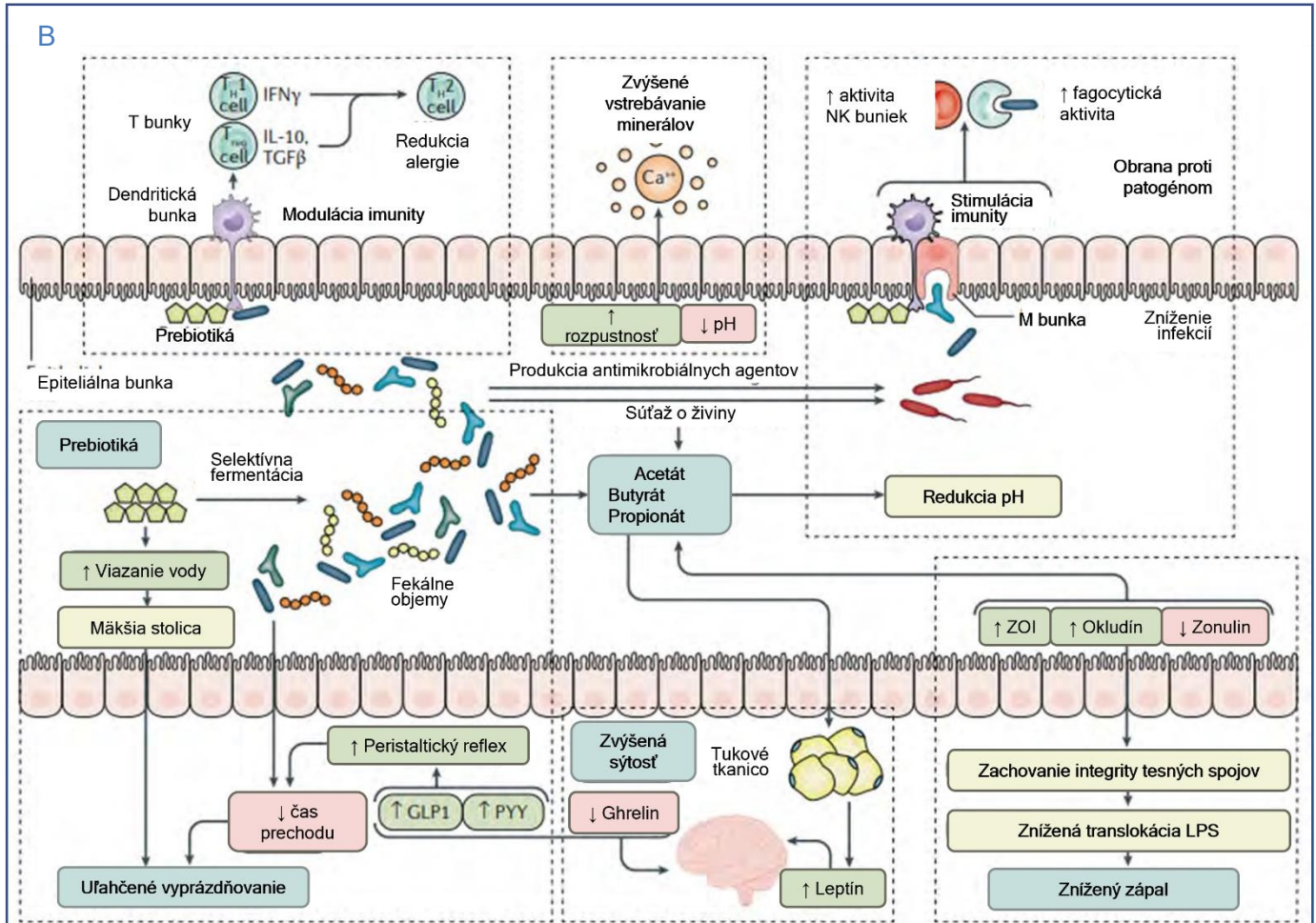
Mechanizmy účinkov probiotík a prebiotík.

A



Schematický diagram znázorňujúci potenciálne alebo známe mechanizmy, ktorými môžu probiotické baktérie ovplyvňovať mikrobióm.

Upravené s povolením od Hindawi Publishing Corporation, Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases "The Human Microbiome and Infectious Diseases: Beyond Koch", Paul W. O'Toole and Jakki C., Autorské práva © 2008, doi.org/10.1155/2008/175285, Epub 2008 Dec 03



Mechanizmy účinku prebiotik. Predpokladá sa, že prebiotiká vstupujúce do čreva sú selektívne využívané. Tento krok zvyšuje bakteriálny rast a funkčnosť špecifických rodov alebo druhov. Vďaka ktorémukoľvek z dvoch spôsobov sa môžu zdravotné prínosy neustále zvyšovať. V dôsledku rastu mikroorganizmov dochádza k zväčšovaniu objemu výkalov a k zlepšeniu vyprázdňovania. Imunitná regulácia môže byť ovplyvnená zvýšenou biomasou a zložkami bunkovej steny baktérií. Metabolické produkty zahŕňajú organické kyseliny, ktoré znižujú črevné pH a majú sprievodné účinky na mikrobiálne patogény a absorpciu minerálov. Metabolické produkty môžu tiež ovplyvniť integritu epitelu a hormonálnu reguláciu. Baktérie, ktoré reagujú na príjem prebiotik, môžu ovplyvňovať zloženie mikrobiómu prostredníctvom tvorby antimikrobiálnych činidiel (napríklad peptidov) a kompetitívnych interakcií, čo môže viesť k zníženiu infekcií a baktérií obsahujúcich lipopolysacharid (LPS). GLP1, glukagónu podobný peptid 1; M bunka, mikrobunka; NK bunka, prirodzená zabíjajúca bunka; PYY, peptid YY; TGF β , transformujúci rastový faktor β ; bunka TH1, pomocná bunka typu 1; bunka TH2, pomocná bunka typu 2; Treg bunka, regulačná T bunka; ZO1, zonula occludens 1.

Znovu vytačené s povolením od Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Springer Nature, Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology "Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic" Sanders ME et al., Autorské práva © 2019, Oct; 16(10):605-616, doi: 10.1038/s41575-019-0173-3. Epub 2019 Jul 1

Črevná bariéra hrá dôležitú rolu pri ochrane proti škodlivým látkam. Nefunkčná črevná bariéra či tzv. „deravé črevo“ je spájané s rôznymi chorobami a poruchami, ako sú infekcie spôsobené črevnými patogénmi, syndróm dráždivého čreva, zápalové ochorenia čriev, obezita, celiakia, neceliakiálna citlivosť na lepok, potravinové alergie a dokonca aj autoimunitné ochorenie ako cukrovka typu 1. *In vitro* štúdie naznačujú, že probiotiká a prebiotiká môžu zlepšiť bariérovú funkciu črevného epitelu zvýšením odolnosti tesných spojení, prípadne ovplyvnením produkcie proteínov tesných spojení (napr. okludíny a kladíny), ktoré regulujú prechod malých molekúl a iónov cez priestor medzi epitelovými bunkami. Zvýšená expresia génov, ktoré kódujú proteíny tesných spojení, bola preukázaná v štúdií na ľuďoch, kde jedinci dostávali probiotikum *L. plantarum* WCFS1. Niektoré štúdie *in vivo* s prebiotikami poukazujú na zlepšenie funkcie črevnej bariéry. Okrem toho je pre črevnú bariéru prospešné aj zvýšenie produkcie mucínu a následná hrúbka vrstvy hlienu, pretože to pomáha chrániť epitelové bunky pred potenciálnou translokáciou patogénu a uľahčuje odstraňovanie patogénov z tráviaceho traktu. Dôkazy získané pomocou bunkových kultúr preukazujú, že zvýšenie produkcie mucínov môže byť dôsledkom zvýšenia génovej expresie v pohárikových bunkách produkujúcich hlien, ktoré lemujú tráviaci trakt. Tiež bolo preukázané, že niektoré prebiotiká majú priamy vplyv na bakteriálne patogény tým, že slúžia ako návnady alebo menia rad cukrov, ktorý slúži ako kotva pre baktérie na bunkách črevného epitelu, čím bránia patogénom naviazať sa naň.

Mnohé baktérie produkujú antimikrobiálne peptidy/proteíny, ako sú bakteriocíny, ktoré znižujú prežitie pórov alebo syntézou bunkovej steny. Štúdie *in vitro* preukázali, že bakteriocíny produkované probiotickými

konkurenčných mikroorganizmov inhibíciou ich tvorby baktériami, ako sú laktobacily a bifidobaktérie, znižujú schopnosť patogénov ako *E. coli* O157:H7 priľnúť ku kultivovaným črevným bunkám a napadnúť ich. Produkcia bakteriocínov bola tiež pozorovaná po podaní prebiotík. Toto môže byť jeden z mechanizmov, ktorým probiotiká a prebiotiká znižujú mieru infekcie u ľudí a zvierat a zvyšujú šancu na prežitie myši vystavených smrteľným patogénom. Ďalšie podporné dôkazy pre tento mechanizmus pochádzajú zo štúdií s použitím probiotických baktérií, ktoré boli upravené tak, že už nedokážu produkovať bakteriocíny. V štúdiách *in vitro* bolo pozorované, že takéto mikroorganizmy strácajú svoju schopnosť zabrániť priľnutiu a translokácii patogénov a/alebo znižovať mieru infekcie a zvýšiť šancu na prežitie infikovaných zvierat. Okrem toho sa preukázalo, že probiotiká *in vitro* menia génovú expresiu určitých patogénov, čím znižujú ich virulenciu.

Probiotiká a prebiotiká môžu tiež zvýšiť schopnosť špecializovaných Panethových buniek v čreve produkovať antibakteriálne peptidy známe ako defenzíny, vrátane β -defenzínov a katelicidínov. Tieto defenzíny sú aktívne proti baktériám, plesniam a vírusom a stabilizujú funkciu črevnej bariéry. Tento údajný účinok podporujú *in vitro* štúdie intestinálnych epitelových (napr. CaCO-2) bunkových kultúr, ktoré preukazujú, že určité probiotiká a prebiotiká môžu stimulovať expresiu mRNA ľudského β -defenzínu a sekréciu peptidov.

Štúdie na zvieratách a *in vitro* štúdie preukázali, že niektoré probiotiká a prebiotiká môžu súťažiť s patogénmi o špecifické miesta receptorov na epitelálnych bunkách.

Naproti tomu iné probiotiká sa môžu priamo viazať na patogén, čím sa znižuje jeho schopnosť kolonizovať črevo. Existujú dôkazy zo štúdií na zvieratách, že kŕmenie určitými probiotickými kmeňmi a prebiotikami môže výrazne znížiť schopnosť patogénov, ako je *S. enterica subsp. enterica* sérovar *Typhimurium* a patogénne *E. coli*, translokovať a napadnúť pečeň a slezinu. Okrem toho dôkazy získané *in vitro* poukazujú na to, že rovnaké probiotické kmene majú schopnosť brániť patogénom prilnúť k bunkám. Vplyv na translokáciu patogénov v infikovaných zvieracích modeloch bol tiež preukázaný pre niektoré probiotiká.

Sacharolytická fermentácia sacharidových prebiotík súčasne znižuje potenciálne nepriaznivé účinky proteínovej fermentácie a iných procesov, ktoré vedú k vzniku zlúčenín obsahujúcich dusík a síru, ako je amoniak, N-nitrózo-, azo-zlúčeniny a sulfidy. Mnohé z týchto produktov, najmä sírovodík a nitrozylúčeniny, sú toxické pre črevné bunky a podieľajú sa na etiológii kolorektálneho karcinómu. Podobne sacharolytická fermentácia moduluje metabolizmus žlčových kyselín po konzumácii tukov v potrave. Baktérie dekonjugujú a dehydroxylujú hosťiteľom vylučované primárne žlčové kyseliny na sekundárne žlčové kyseliny, ako je kyselina deoxycholová a lithocholová, čím sa mení ich afinita k receptorom, a tým aj ich vplyv na metabolizmus hosťiteľa - napríklad citlivosť na inzulín, metabolizmus lipidov a výdaj energie a imunitu. Zatiaľ čo určité základné mechanizmy ešte nie sú úplne jasné, je známe, že na tvorbe TMA z cholínu a karnitínu sa podieľa bakteriálny metabolizmus. Ukázalo sa, že prebiotiká znižujú tvorbu trimetylamínu (TMA) a jeho pečeneňového metabolitu trimetylamínoxidu (TMAO). TMAO sa spája s aterosklerózou. Štúdiá na ľuďoch zistila, že prebiotické arabinoxylánové oligosacharidy (AXOS) znižujú TMAO v sére.

Prepojenie s hosťiteľom

Najkomplexnejší mechanizmus, ktorým probiotiká a stimulované endogénne mikroorganizmy pôsobia, je interakcia s gastrointestinálnymi imunitnými bunkami a lymfoidným tkanivom s cieľom modulovať imunitné a zápalové reakcie hosťiteľa. To poskytuje potenciál na vplyv probiotík ďaleko mimo čriev (Obrázok 9).

Imunitný systém cicavcov sa skladá z dvoch hlavných častí: vrodenej (alebo okamžitej a nešpecifický) a získanej (alebo adaptívny a špecifický). Obe časti imunitného systému sú mimoriadne komplexné a zahŕňajú imunitné bunky a iné zložky vylučované do krvi ako protilátky či cytokíny. Obe časti spolupracujú na ochrane hosťiteľa proti patogénom (baktérie, vírusy, plesne) a inými cudzími materiálmi (antigénmi), takisto proti rakovinovým bunkám vznikajúcim priamo v tele hosťiteľa. Viac informácií nájdete v Stručnej monografii ILSI Europe o výžive a imunitě človeka.

Zdá sa, že prostredníctvom takzvaného „prepojenia“ bakteriálno-epiteliálnych buniek môžu požitá a endogénne mikroorganizmy ovplyvniť vrodene aj adaptívne reakcie imunitného systému hosťiteľa. Interakcia medzi mikroorganizmami (komezálna, probiotická alebo patogénna) a hosťiteľskými bunkami je sprostredkovaná interakciou so špecifickými receptormi, ako sú napríklad toll-like receptory (TLR) spojené s bunkami lemujúcimi tráviaci trakt cicavcov. Aktivácia týchto receptorov spúšťa kaskádu zosúladených imunitných signálov, čo vedie k rôznym odozvám. Odozva môže napríklad zabezpečiť vyvážené populácie zrelých pomocných T buniek (Th1 vs. Th2) a regulačných T buniek, čo umožňuje vhodnú reakciu na potenciálne patogény a potravinové antigény.

Pri absencii dostatočného účinku regulačných T buniek sa nevhodná reakcia T buniek považuje za jeden zo znakov alergických stavov. Aktivácia imunitných dráh môže tiež viesť k diferenciacii B buniek a k produkcii ochranných protilátok, ako je IgA, ktoré sa vylučujú do lúmenu čreva. Rovnako sa v štúdiách na ľuďoch a zvieratách preukázalo, že užívanie špecifických probiotických kmeňov alebo prebiotík zvyšuje protizápalové cytokíny, ako sú interleukín (IL)-10 a TGF- β , a znižuje prozápalové cytokíny, ako napr. TNF-a a IFN- γ . Predpokladá sa, že tieto zmeny v cytokínovej rovnováhe by mohli byť mechanizmom, ktorým by prebiotiká a probiotiká mohli byť schopné zmierniť IBD, ako aj autoimunitné ochorenie ako cukrovka typu 1. Rôzne probiotiká a niektoré prebiotiká alebo synbiotiká modulujú aktivitu fagocytujúcich buniek (neutrofilý a makrofágy) a prirodzených zabíjačských (NK) buniek (non-T a non-B lymfocyty) u zvierat a ľudí. TLR aj takzvané G-proteínové receptory v určitých bielych krvinkách môžu byť ovplyvnené probiotikami aj prebiotikami. Okrem toho môžu prebiotiká ovplyvniť systém aj nepriamo, keďže SCFA pochádzajúce z mikrobiálneho metabolizmu môžu interagovať s niekoľkými membránovými receptormi v čreve a krvi (TLR a GPCR) (Toll-like receptory a receptory spojené s G proteínom).

Napriek tomu, že sa v štúdiách na ľuďoch našli zmeny v biomarkeroch, ako sú hodnoty cytokínov a počet a aktivita imunitných buniek, stále je prvoradé, aby štúdie na ľuďoch merali klinické výsledky. Klinické ukazovatele ako znížený výskyt infekcie alebo zvýšená imunitná reakcia na vakcínu môžu byť potom spojené s meraniami humorálnych alebo bunkových imunitných biomarkerov. Aj keď výsledky zo štúdií na zvieratách nemožno nevyhnutne extrapolovať na ľudí, zvieracie modely predstavujú cenný prostriedok na pochopenie komplexnej signálnej kaskády, ktorá je základom ochrannej imunitnej reakcie.

Bakteriálne odvodené metabolity v čreve môžu mať vplyv na zdravie moduláciou fyziológie vzdialených orgánov, ako je mozog a pečeň, kostrové svaly a kosti. Je možné, že SCFA, najmä butyrát a propionát, sprostredkovávajú produkciu a pôsobenie hormónov hladu a sýtosti, napríklad zvyšujú tvorbu peptidu YY (PYY) a oxyntomodulínu a znižujú produkciu grelínu bunkami endokrinného typu v čreve. SCFA môžu tiež indukovať expresiu glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1). To zase iniciuje ďalšie signálne transdukčné dráhy v periférnych tkanivách, napríklad zvýšenie sekrécie inzulínu a využitia glukózy a zníženie syntézy cholesterolu a lipidov v pečeni, čo má veľký vplyv na metabolické zdravie. U odstavených ošípaných je známe, že perorálne podávanie SCFA zmierňuje ukladanie tuku znížením lipogenézy a zvýšením lipolýzy rôznych tkanív - ďalší dôkaz, že SCFA sú mediátorom metabolického zdravia.

Je známe, že prebiotiká podporujú vstrebávanie minerálov a stopových prvkov, vrátane vápnika, čo má za následok zvýšený obsah minerálov v kostiach celého tela a zvýšenú hustotu kostnej hmoty. Presný mechanizmus, ktorý prispieva k absorpcii vápnika, môže zahŕňať okyslenie obsahu lúmenu pomocou SCFA, aby sa zvýšila rozpustnosť vápnika, trofický účinok SCFA na veľkosť absorpčného povrchu sliznice a interakcia s tesnými spojeniami črevného epitelu. Okrem toho môžu SCFA ovplyvňovať remodeláciu kostí prostredníctvom inhibície kostnej resorpcie otupením diferenciácie osteoklastov.

Črevný mikrobióm môže modulovať aj vývoj, štruktúru a funkciu mozgu a ovplyvňovať emócie či správanie. Črevné mikroorganizmy môžu komunikovať s nervovým systémom rôznymi spôsobmi, vrátane blúdivého nervu (nervus vagus) prostredníctvom produkovania neurotransmiterov (Obrázok 8). Probiotiká, prebiotiká a synbiotiká regulujú

produkcii kyseliny gamaaminomaslovej (GABA), serotonínu, glutamátu a neurotrofického faktora odvodeného z mozgu (BDNF). Všetky zohrávajú dôležitú úlohu pri udržiavaní nervovej excitačno-inhibičnej rovnováhy, nálady, kognitívnej funkcie a procesov učenia a pamäti. Napríklad štúdia na myšiach preukázala, že príjem *L. rhamnosus* JB-1 reguloval emocionálne správanie a expresiu centrálného GABA receptora prostredníctvom blúdivého nervu. Zistilo sa, že niektoré baktérie regulujú produkciu neurotransmiterov.

Napríklad laktobacily a *Bifidobacterium spp.* produkujú GABA; *Escherichia*, *Bacillus* a *Saccharomyces spp.* produkujú noradrenalín; *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* a *Enterococcus spp.* môžu produkovať serotonín; *Bacillus* produkuje dopamín; a laktobacily produkujú acetylcholín. Cytokíny, ako je interleukín (IL)-1 a IL-6, produkované prepojením medzi mikroorganizmami a imunitnými bunkami, sa môžu dostať cez krvný obeh do mozgu, aby modulovali os hypotalamus-hypofýza-nadobličky (HPA) a uvoľňovanie kortizolu, ktorý je najsilnejším aktivátorom stresového systému. Doterajšie štúdie na ľuďoch podporujú názor, že črevný mikrobióm sa počas výraznej depresie mení, a že prebiotiká a probiotiká môžu mať pozitívny vplyv na symptómy úzkosti a depresie.

ZÁVERY

Veda týkajúca sa konceptu probiotík a prebiotík stále narastá. Dnešný svetový výskum prispel k pochopeniu dôležitej úlohy komenzálnych mikroorganizmov tráviaceho traktu vo výnimočnom symbiotickom vzťahu k ľuďom. Nepretržitý výskum črevného mikrobiómu bude nepochybne viesť k lepšiemu porozumeniu vplyvu probiotík a prebiotík na ľudské zdravie.

Probiotiká môžu kompenzovať, nahradiť alebo dodať mikroorganizmy črevnému mikrobiómu, a tým priamo alebo nepriamo ovplyvniť zdravie hostiteľa. Probiotiká môžu pôsobiť aj nezávisle od mikrobiómu. Sú navrhnuté tak, aby zlepšili stav prirodzeného mikrobiómu selektívnou stimuláciou tých skupín, ktoré sa považujú za dôležité pre eubiózu. Účinky prebiotík a probiotík môžu byť lokálne v tráviacom trakte alebo systemické.

Posledné desaťročia výskumu preukázali potenciálne zdravotné prínosy probiotík a prebiotík a prispeli k nášmu pochopeniu mechanizmov, ktorými sa tieto účinky dosahujú. Najčastejšie uvádzaný prínos probiotík a prebiotík je podpora správnej funkcie čriev, vrátane frekvencie a konzistencie stolice, zníženie výskytu AAD a infekčnej hnačky. Stále sa objavujú dôkazy, že probiotiká a prebiotiká majú pozitívny vplyv na imunitný systém, čo naznačuje, že dokážu zvýšiť odolnosť voči infekciám, najmä infekciám tráviaceho traktu alebo dýchacieho systému a pomôcť zmierniť alergie, najmä u dojčiat a malých detí. Ďalšie dôkazy poukazujú na potenciál probiotík a prebiotík ovplyvniť aj iné ochorenia tráviaceho traktu ako je UC, pouchitída, a IBS. Prebiotiká uľahčujú vstrebávanie vápnika, čo má preukázaný prínos pre zdravie kostí.

Probiotiká a prebiotiká môžu hrať dôležitú rolu aj pri regulácii hmotnosti a chuti do jedla. Ďalšou rastúcou oblasťou záujmu o probiotiká a prebiotiká je ich potenciálny protizápalový účinok mimo čreva, čo poukazuje na ich zdravotný prínos pre kardiovaskulárne zdravie, kontrolu obezity, prevenciu metabolického syndrómu a duševné zdravie.

Jedným kriticky dôležitým faktorom, ktorý treba mať na pamäti je, že známe prínosy probiotík by sa mali považovať za špecifické len pre určitý kmeň, pokiaľ sa nepreukáže niečo iné. Prebiotiká budú mať v závislosti od typu a štruktúry aj látkovo špecifické účinky. Je nevyhnutné, aby klinické štúdie v budúcnosti túto skutočnosť zohľadnili. Okrem stanovenia účinkov každej zložky by sa takéto štúdie mali zamerať aj na zlepšenie nášho porozumenia mechanizmov účinku a prípadne položiť základy pre overené biologické markery.

Táto monografia je pokus o zhrnutie znalostí a princípov prebiotík a probiotík, ktoré dnes používame v potravinách. Stojí za zmienku, že tieto ingrediencie môžu byť hneď zahrnuté do vyváženej stravy, a že pribúdajú dôkazy pre ich už stanovené a potenciálne zdravotné benefity.

SKRATKY

AAD	Hnačka súvisiaca s antibiotikami (z angl. <i>Antibiotic-associated diarrhoea</i>)
APCs	Bunky prezentujúce antigén (z angl. <i>Antigen presenting cells</i>)
AXOS	Arabino xylo-oligo sacharidy
BCFA	Mastné kyseliny s rozvetveným reťazcom (z angl. <i>Branched chain fatty acids</i>)
BDNF	Neurotrofický faktor odvodený z mozgu (z angl. <i>Brain-derived neurotrophic factor</i>)
CD	Crohnova choroba (z angl. <i>Crohn's disease</i>)
CFU	Jednotky formujúce kolónie (z angl. <i>Colony forming units</i>)
DP	Stupeň polymerizácie, tj. Počet monomérov v molekule (z angl. <i>Degree of polymerization</i>)
EFSA	Európsky úrad pre bezpečnosť potravín (z angl. <i>European Food Safety Authority</i>)
FDA	Správa Potravín a Liečiv (z angl. <i>Food and Drug Administration</i>)
FOS	Fructo-oligosacharidy - zvyčajne pridané do zmesi DP3-DP9
GABA	Kyselina gama-aminomaslová (z angl. <i>Gamma-aminobutyric acid</i>)
GALT	Lymfoidné tkanivo spojené s črevom (z angl. <i>Gut-associated lymphoid tissue</i>)
GI	Gastrointestinálny
GLP-1	Peptid 1 podobný glukagónu (z angl. <i>Glucagon-like peptide 1</i>)
GOS	Galacto-oligosacharidy - zvyčajne pridané do zmesi DP3-DP9
GRAS	Všeobecne známe ako bezpečné (z angl. <i>Generally recognized as safe</i>)
HMO	Oligosacharid ľudského mlieka (z angl. <i>Human milk oligosaccharide</i>)
IBS	Syndróm dráždivého čreva (z angl. <i>Irritable bowel syndrome</i>)
IBD	Zápalové ochorenie čriev (z angl. <i>Inflammatory bowel disease</i>)
IL	Interleukín
IPA	Medzinárodná Probiotická Asociácia (z angl. <i>International Probiotics Association</i>) Medzinárodná Vedecká Asociácia pre Probiotiká a Prebiotiká (z angl. <i>International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics</i>)
NEC	Nekrotizujúca enterokolitída (z angl. <i>Necrotising enterocolitis</i>)
PYY	Peptid YY
QPS	Kvalifikovaný predpoklad o bezpečnosti (z angl. <i>Qualified presumption of safety</i>)
SCFA	Mastná kyselina s krátkym reťazcom (z angl. <i>Short chain fatty acids</i>)
TLR	Toll like receptory
TMAO	Trimethylamine oxide
UC	Ulcerózna kolitída (z angl. <i>Ulcerative colitis</i>)
URTI	Infekcia hornej časti dýchacieho traktu (z angl. <i>Upper respiratory tract infection</i>)

SLOVNÍK POJMOV

Antigén

Látka, najčastejšie peptid alebo proteín, ktorú telo rozpozná ako cudziu a ktorá môže vyvolať imunitnú reakciu (napríklad bakteriálny antigén, potravinový antigén alebo toxín).

Cytokíny

Proteíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (iné než protilátky) produkované rôznymi typmi buniek a zapojené do komunikácie medzi bunkami a kontroly zápalovej a imunitnej reakcie. Cytokíny zahŕňajú interferóny, interleukíny a lymfokíny.

Dysbióza

Stav črevného mikrobiómu, keď je jeden alebo viacero potenciálne škodlivých mikroorganizmov prítomných vo vysokom množstve, čo spôsobuje, že človek je viac náchylný na choroby alebo inak zjavné poruchy, napríklad na tekutú stolicu, gastrointestinálne infekcie či zápal.

Eubióza

Známa aj ako „normobióza“, charakterizuje zloženie stabilného a vyváženého črevného mikrobiómu u zdravého jedinca. Nie je úplne jasné, z čoho sa skladá eubióza, a preto neexistuje všeobecná definícia, čo sa týka bakteriálneho zloženia alebo funkcie.

Fermentácia

Anaeróbna oxidácia organických zlúčenín na generovanie metabolickej energie v prípade, že kyslík na príjem elektrónov nie je prítomný. Počas fermentácie sa uvoľňujú redukčné ekvivalenty ako vodík, amoniak, sírovodík, metán alebo alkohol. Oxidácia uhľohydrátov môže napríklad produkovať mastné kyseliny s krátkym

reťazcom, etanol, kyselinu mliečnu a/alebo plyny, ktoré produkujú plyny vo forme ATP.

Komenzálizmus

Z latinčiny - „spoločný stôl“. Znamená to, že pre dva organizmy je spolužitie prospešné alebo aspoň nie je škodlivé. Preto komenzálne baktérie žijú v ľudskom čreve a môžu byť neutrálne alebo prospešné.

Mikrób/mikroorganizmus

Malý, väčšinou jednobunkový organizmus vrátane baktérií, archeónov, kvasiniek, plesní, rias, planktónov a húb (huby môžu byť aj mnohobunkové). Napriek tomu, že definície sa môžu líšiť, zaujali sme postoj, že mikróby nezahŕňajú vírusy.

Mikrobióm

Všetky mikrororganizmy nachádzajúce sa v určitej oblasti alebo biotope - teda črevný mikrobióm zahŕňa celú mikrobiálnu populáciu, ktorá sa nachádza v črevách alebo v tráviacom trakte. Výraz „mikroflóra“ sa už nepoužíva.

Oligosacharid

Sacharid, ktorý pozostáva z 3-10 monosacharidov spojených glykozidickými väzbami. Niektoré sú prebiotiká.

Polysacharid

Sacharid pozostávajúci z 10 a viac monosacharidov. Niektoré sú prebiotiká.

Prebiotikum

Prebiotikum je substrát selektívne využívaný hositeľskými mikroorganizmami, ktorý poskytuje zdravotný prínos pre hostiteľa.

Probiotikum

Živé mikroorganizmy, ktoré v adekvátnom množstve poskytujú hostiteľovi zdravotný prínos.

Protilátka

Špecifický proteín produkovaný v krvi alebo tkanivách ako súčasť imunitnej reakcie na cudzí antigén, ako je toxín, baktéria alebo potravinový proteín, ktorý interaguje s antigénom, čím ho deaktivuje a vytvorí základ imunity.

Synbiotikum

Zmes živých mikroorganizmov a substrátov selektívne využívaných hositeľskými mikroorganizmami, ktoré sú hostiteľovi zdravotne prínosné.

Taxonómia

Odbor zaoberajúci sa identifikáciou a klasifikáciou organizmov

Zdroje a ďalšie čítanie

Binda, S. *et al.* (2020). Criteria to Qualify Microorganisms as 'Probiotic' in Foods and Dietary Supplements. *Frontiers in Microbiology*, 11:1662.

Blaak, E. E., *et al.* (2020). Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Beneficial Microbes*, 11(5):411-455.

Borewicz, K., *et al.* (2019). The effect of prebiotic fortified infant formulas on microbiota composition and dynamics in early life. *Scientific reports*, 9(1):1-13.

Cani, P.D. & Delzenne N.M. (2011). The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacology & Therapeutics*, 130(2):202-212.

Canfora, E.E., *et al.* (2019). Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5):261-273.

Dang, A.T., & Marsland, B.J. (2019). *Microbes*, metabolites, and the *gut-lung* axis. *Mucosal Immunology*, 12(4):843-850.

Delgado, G.T.C., & Tamashiro, W.M.D.S.C. (2018). Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. *Food Research International*, 113:183-188.

Dutch Microbiome Project: <https://www.systemsgenetics.nl/project/lifelines-deep/>

EFSA (2011). EFSA on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Guidance on the scientific requirements for health claims related to gut and immune function. *EFSA Journal*, 9:1984.

EFSA (2016). Guidance on the scientific requirements for health claims related to the immune system, the gastrointestinal tract and defence against pathogenic microorganisms. *EFSA Journal*, 14:4369.

Flemish Gut Flora project <http://www.vib.be/en/research/Pages/The%20Flemisch%20Gut%20Flora%20project.aspx>

Hiel, S., *et al.* (2020). Link between gut microbiota and health outcomes in inulin-treated obese patients: Lessons from the Food4Gut multicenter randomized placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 39(12):3618-3628.

Gibson, G.R., *et al.* (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(8):491-502.

Hill, C., *et al.* (2017). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(8):506-514.

Human Microbiome Project, National Institutes of Health, USA: www.hmpdacc.org

ISAPP infographics (<https://isappscience.org/for-consumers/infographics/>) and videos (<https://isappscience.org/for-consumers/videos/>) addressing prebiotics, and probiotics, and synbiotics.

King, C.H., et al. (2019). Baseline human gut microbiota profile in healthy people and standard reporting template. *PLoS one*, 14(9):e0206484.

Kleerebezem, M., et al. (2019). Understanding mode of action can drive the translational pipeline towards more reliable health benefits for probiotics. *Current Opinion in Biotechnology*, 56:55-60.

Martin-Gallausiaux, C., et al. (2021). SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proceedings of the Nutrition Society*, 80(1):37-49.

MetaHit - Metagenomics of the human intestinal tract: <http://www.metahit.eu/>

Moeller, A. H., et al. (2016). Cospeciation of gut microbiota with hominids. *Science*, 353(6297), 380-382.

Musilova, S., et al. (2014). Beneficial effects of human milk oligosaccharides on gut microbiota. *Beneficial Microbes*, 5(3):273-283.

O'Toole, P.W. et al. (2017). Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology*, 2(5):1-6.

Sanders, M.E., et al. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(10):605-615.

Swanson, K.S., et al. (2020). Effect of fructans, prebiotics and fibres on the human gut microbiome assessed by 16S rRNA-based approaches: a review. *Beneficial microbes*, 11(2):101-129.

Swanson, K.S., et al. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11):687-701.

The American Gut Project: <http://humanfoodproject.com/americangut/>

The Million Microbiome of Humans Project (MMHP): <https://en.mgitech.cn/news/114/>

van den Akker, C.H.P., et al. (2020). Probiotics and Pre-term Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 70(5):664-680.

World Gastroenterology Organisation Practice Guideline: Probiotics and Prebiotics. (2017). <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>

Zheng, J., et al. (2020). A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 70(4):2782-2858.

KRÁTKE MONOGRAFIE ILSI EUROPE

- Alcohol – Health Issues Related to Alcohol Consumption
- Antioxidant and Anti-Inflammatory Components of Foods
- A Simple Guide to Understanding and Applying the Hazard: Analysis Critical Control Point Concept
- Calcium in Nutrition
- Carbohydrates: Nutritional and Health Aspects
- Caries Preventive Strategies
- Concepts of Functional Foods
- Dietary Fibre
- Food Allergy
- Food Biotechnology - An Introduction
- Food, Glycaemic Response and Health
- Functional Foods - From Science to Health and Claims
- Genetic Modification Technology and Food – Consumer Health and Safety
- Healthy Lifestyles – Diet, Physical Activity and Health
- Microwave Ovens
- Nutrition and Genetics - Mapping Individual Health
- Nutrition and Immunity in Man
- Nutritional and Health Aspects of Sugars - Evaluation of New Findings
- Nutritional Epidemiology, Possibilities and Limitations
- Oral and Dental Health - Prevention of Dental Caries, Erosion, Gingivitis and Periodontitis
- Oxidants, Antioxidants, and Disease Prevention
- Principles of Risk Assessment of Food and Drinking Water Related to Human Health
- Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota
- The Acceptable Daily Intake - A Tool for Ensuring Food Safety
- Threshold of Toxicological Concern (TTC)
- Type 2 Diabetes - Prevention and Management

ILSI Europe Concise Monographs možno stiahnuť z: www.ilsi.org/Europe/Pages/ConciseMonograph-Series.aspx

ILSI Europe publikuje aj Správy vo svojej Sérii správ. Správy ILSI Europe Reports si môžete stiahnuť z: www.ilsi.org/Europe/Pages/ReportSeries.aspx

ILSI Europe publikuje predovšetkým články a zborníky v recenzovaných časopisoch. Väčšina z nich sa dá stiahnuť z: www.ilsi.org/Europe/Pages/JournalArticles.aspx

Av. E. Mounier 83 / B.6. B-1200 Brussels
T +32 (0)2 771 00 14 – F +32 (0)0 762 00 44

www.ils.eu

The International Life Sciences Institute (ILSI) European branch
Collaboration for safe, nutritious and sustainable food



@ILSI_Europe



ILSI Europe



ILSI Europe

EU Transparency Register Identification Number: 241834336293-06

