

ارتباط بین میکروب‌های دستگاه گوارش و آلزایمر

هلیا حاجی حیدری، کارشناس زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، H.hajiheidarii@gmail.com

چکیده

میکروارگانیزم‌هایی که به صورت همزیست در روده انسان زندگی میکنند، میکروبیوتای روده خوانده می‌شوند. علاوه بر اثر بر عملکردهای فیزیولوژیکی بدن انسان، این میکروارگانیزم‌ها در عملکرد مغز و سیستم عصبی مرکزی هم نقش دارند. سیستم گوارشی انسان به طور وسیع عصب‌رسانی شده و به همین دلیل مغز دوم خوانده می‌شود. میکروبیوتای روده از طریق سیستم عصبی روده‌ای و تولید متابولیت‌های شیمیایی، ارتباط دو طرفه‌ای با سیستم عصبی مرکزی برقرار می‌کند، به اینصورت که تغییر در ترکیب میکروبیوتا می‌تواند منجر به اختلالات روانی شود و همینطور حالات مختلف روحی می‌توانند روی میکروب‌های دستگاه گوارش اثر بگذارند. خارج شدن میکروبیوتا از ترکیب نرمال، می‌تواند باعث ایجاد اختلالاتی نظیر آلزایمر شود. علاوه بر سیگنال‌های درونی، عملکرد میکروبیوتای روده تحت تاثیر عوامل خارجی نظیر آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن است تغییر کند. پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها با تعدیل و اصلاح این میکروب‌های ساکن، نقش حیاتی در سلامت انسان ایفا می‌کنند.

واژه‌های کلیدی: میکروبیوتا، دستگاه عصبی مرکزی، آلزایمر، روده، مغز، باکتری

۱- مقدمه

بدن ما در کنار سلول‌های انسانی، دارای حدود ۱۰۰ تریلیون (۱۰^{۱۴}) سلول میکروبی و نزدیک به یک کوادریلیون (۱۰^{۱۵}) ویروس است که نقشی اساسی در وضعیت سلامتی و به طور جامع فیزیولوژی میزبان دارند. به طور کلی به اجتماع میکروارگانیسم‌های بدن انسان، میکروبیوتا و به مجموع ژن‌هایشان که حدود ۱۰۰ برابر ژنوم انسانی است، میکروبیوم می‌گویند. میکروبیوم در واقع ژنوم ثانویه بدن انسان خوانده می‌شود. در حالی که ژنوم اصلی ما اساساً در طول عمرمان پایدار است، میکروبیوم بسیار پویا است و به عوامل مختلفی پاسخ می‌دهد. [1]

میکروبیوتا در هر سطحی از بدن انسان که در معرض محیط است می‌تواند ساکن شود، مثل لوله‌ی گوارش، دهان، پوست و واژن و از طریق طیف وسیعی از عملکردهای فیزیولوژیکی مانند شکل دادن به اپیتلیوم روده، برداشت انرژی، محافظت در برابر عوامل بیماری‌زا و تنظیم ایمنی میزبان، مزایای بسیاری برای میزبان فراهم می‌کند. مطالعاتی اخیراً بررسی کرده‌اند که همانطور که ترکیب میکروبیوتای نرمال بر رشد مغز تاثیرگذار است، اختلال و تغییر در این ترکیب در نورونز و بروز بیماری‌های عصبی تاثیر می‌گذارد.

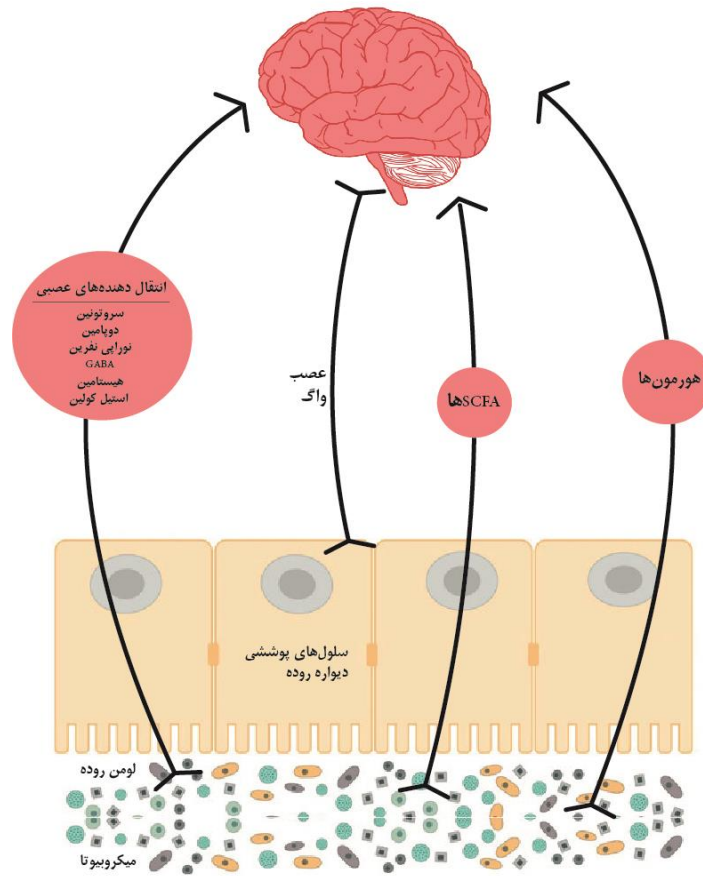
بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی پیشرونده است که بر حافظه، شناخت و رفتار افراد تأثیر می‌گذارد. این بیماری دارای دو خصوصیت نوروپاتولوژیکی است که یکی وجود پلاک‌های بتا آمیلوئید و دیگری درهم تنیدگی‌های تاو است. علت دقیق بیماری آلزایمر ناشناخته است، اما دانشمندان بر این باورند که ترکیبی از عوامل ژنتیکی، محیطی و شیوه زندگی ممکن است در ایجاد آن نقش داشته باشد. در سال‌های اخیر، محققان شروع به بررسی نقش میکروبیوتای روده در بیماری آلزایمر کرده‌اند. در این مقاله ابتدا به بررسی چگونگی ارتباط میکروبیوتای روده و عملکردهای مغزی و سپس به اثر میکروبیوتای روده بر بیماری آلزایمر می‌پردازیم. [2] [3]

۲- ارتباط روده و سیستم عصبی مرکزی

در دهه‌های اخیر، زمینه‌های میکروبیولوژی و علوم اعصاب بیش از پیش در هم تنیده شده‌اند. اگرچه مفهوم محور روده-مغز نسبتاً جدید است، اما به طور قطع پذیرفته شده است که میکروبیوتای ساکن در روده، می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر رفتار میزبان داشته باشد. روده و مغز توسط یک سیستم ارتباطی پیچیده به نام محور روده-مغز، ارتباط دوطرفه باهم دارند. محور روده-مغز توسط مسیرهای مستقیم و غیرمستقیمی که تعدادی از آنها در ادامه شرح داده شده‌اند، باعث تأثیر متقابل فیزیکی و بیوشیمیایی بین میکروبیوتا و دستگاه عصبی مرکزی (CNS) می‌شوند. [4] (شکل ۱)

¹ Gut-Brain Axis (GBA)

² Central Nervous System



شکل ۱: راه‌های ارتباطی دو طرفه روده و مغز

- سلول‌های عصبی

علت اینکه دستگاه گوارش انسان، به مغز دوم معروف است، این است که به طور گسترده عصب رسانی شده و حدوداً ۲۰۰ تا ۶۰۰ میلیون نورون آوران حسی خودمختار (مثل عصب واگ) دارد که پیام‌ها را به سمت ساقه مغز و نخاع می‌برند؛ این نورون‌ها که سیستم عصبی روده‌ای (ENS)^۳ را تشکیل می‌دهند، تمام نواحی دستگاه گوارش را عصب دهی می‌کنند و در روده می‌توانند از گونه‌های مختلف باکتریایی ساکن، به طور خاص تأثیر بپذیرند. به عنوان مثال، *Lactobacillus helveticus R0052* بر عملکرد سلول‌های عصبی CNS در هیپوکامپ و آمیگدال تأثیر می‌گذارد، در حالی که *Lactococcus lactis subsp cremoris H61* فعالیت سلول‌های عصبی ساقه مغز شنوایی را تعدیل می‌کند. [5]

- انتقال دهنده‌های عصبی

³ Enteric Nervous System

علاوه بر شبکه‌های عصبی، این دو اندام، از طریق انتقال دهنده‌های عصبی نیز باهم ارتباط شیمیایی برقرار می‌کنند. ENS، بیش از ۳۰ نوع انتقال دهنده عصبی تولید و از آن‌ها استفاده می‌کند تا با سیستم عصبی مرکزی در ارتباط باشد. به عنوان مثال، سروتونین، یک انتقال دهنده عصبی مغز است که بیش از ۹۰٪ آن در دستگاه گوارش سنتز می‌شود. روده علاوه بر سروتونین، حدود ۵۰٪ دوپامین بدن را تولید و ذخیره می‌کند. شواهد بیشتر اثبات می‌کنند که میکروبیوتا و اعصاب روده همچنین انتقال دهنده‌های عصبی دیگری مانند نوراپی نفرین، گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)؛^۴ هیستامین و استیل کولین را تولید یا دریافت می‌کند. [6]

• هورمون‌ها

سلول‌های درون ریز (EECs)^۵ به صورت پراکنده بین سلول‌های اپیتلیال دیواره روده، یافت می‌شوند. این سلول‌ها بیش از ۲۰ نوع مختلف هورمون تولید می‌کنند. به عنوان مثال، نوروپپتید گالانین فعالیت شاخه مرکزی محور HPA را تحریک می‌کند و به دنبال آن، ترشح گلوکوکورتیکوئید از قشر آدرنال را افزایش می‌دهد و از این راه در بسیاری از عملکردهای عصبی حیاتی از جمله درد، تنظیم چرخه خواب/بیداری، تغذیه، خلق و خو و تنظیم فشار خون نقش دارد. میکروبیوتا ساکن نیز با تولید محرک‌های شیمیایی و متابولیت‌های شبه هورمونی می‌توانند سلول‌های درون ریز را مورد هدف قرار دهند و از این طریق بر محور روده-مغز تأثیر بگذارد. [7]

• اسیدهای چرب کوتاه زنجیره (SCFAs)^۶

راه ارتباطی دیگر بین روده و مغز، تخمیر الیاف و فیبرهای خوراکی توسط میکروبیوتا و تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیره مانند بوتیرات، پروپیونات و استات است. SCFAها، قادر به تحریک سیستم عصبی سمپاتیک، ترشح سروتونین مخاطی و از چند طریق می‌توانند بر عملکرد مغز تأثیر بگذارد. [8]

همانطور که پیشتر گفته شد این واسطه‌ها، ارتباطی دوطرفه بین روده و مغز ایجاد می‌کنند. میکروبیوتای روده بر روی برخی حالات روحی-روانی، مثل اضطراب، افسردگی، اوتیسم، آلزایمر و پارکینسون اثر مستقیم دارد. در مقابل، مواردی مانند استرس و افسردگی نیز می‌توانند عواملی مهم در تغییر ترکیب میکروبیوتا باشند.

۳- اثر میکروبیوتای روده بر اختلالات نورودژنراتیو

روشی که برای مطالعه اثر میکروبیوتا بر محور روده-مغز استفاده می‌شود، مطالعه روی حیوانات عاری از میکروب^۷ است که امکان بررسی عدم حضور میکروبیوتای دستگاه گوارش بر رفتار را فراهم می‌کنند. مقایسه این حیوانات با حیوانات نرمال نشان داده است که میکروبیوتا در عملکردهای روحی و رفتاری، نقش زیادی دارد. [9]

بیماری‌های نورودژنراتیو که با تخریب ساختارهای عصبی شروع می‌شوند و در نهایت منجر به اختلال در عملکردهای حرکتی و یا شناختی می‌شوند؛ در حال حاضر به سرعت در حال افزایش هستند. اگرچه استعداد ژنتیکی یک عامل خطر اصلی در بروز این بیماری‌هاست، عوامل محیطی در طول زندگی نیز تأثیر زیادی بر شروع، توسعه و شدت

⁴ Gamma Aminobutyric Acid

⁵ Enter Endocrine Cells

⁶ Short-chain Fatty Acids

⁷ germ-free (GF)

نهایی چنین بیماری‌هایی دارند. در چند سال گذشته، افزایش شواهد نشان می‌دهد که تغییر در ترکیب، تنوع و عملکرد میکروارگانیسم‌های ساکن روده ممکن است تا حدود زیادی منجر به افزایش خطر تخریب عصبی شود. [10]

تجمع پلاک‌های بتا آمیلوئید در قسمت خارج سلولی نورون‌ها و درهم تنیدگی‌های پروتئین‌های تاو در داخل سلول‌های عصبی، علت اصلی بیماری آلزایمر است. مطالعات نشان داده‌اند که میکروبیوتای روده ممکن است در تولید و پاکسازی این پروتئین‌ها نقش داشته باشد. به عنوان مثال، SCFAهای حاصل از تخمیر کربوهیدرات‌ها توسط میکروبیوتا روده، بر فعال شدن میکروگلیاها و آستروسیت‌ها تأثیر می‌گذارند و به کاهش التهاب و تجمع β و تاو در بافت‌های مغز کمک می‌کنند در حالی که برخی دیگر می‌توانند تجمع پروتئین‌های آمیلوئید بتا و تاو را افزایش دهند. [11]

واسطه‌ی دیگر، نوروتروفین مشتق‌شده از مغز (BDNF)⁸ که مانند سایر نوروتروفین‌ها، از طریق تأثیر بر نورون‌ها، تمایز و بقای سلول‌های عصبی و تشکیل سیناپس، نقش مهمی در شکل‌گیری و تعدیل مدارهای مغزی دارد. مطالعاتی نشان داده‌اند که مقدار بیان BDNF به تغییر میکروبیوتای روده بسیار حساس است و چندین اختلال عصبی و روانپزشکی (به عنوان مثال اسکیزوفرنی) با ناهنجاری‌هایی در مسیر سیگنالینگ BDNF ارتباط دارند. بیان BDNF به شدت توسط انواع مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی نظیر متیلاسیون DNA و تغییرات پس از ترجمه هیستون‌ها تنظیم می‌شود؛ در این راستا، SCFAها مانند بوتیرات و پروپیونات از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند زیرا توانایی مهار دی‌استیلازهای هیستون را دارند و باعث افزایش بیان ژن BDNF در هیپوکامپ می‌شوند. ابتدا در موش‌های GF دیده شد که سطح mRNA یا غلظت پروتئین BDNF در چندین ناحیه مغزی از جمله هیپوکامپ و قشر جلوی پیشانی، کمتر از معمول است و به همین دلیل روند رشد مغز در آن‌ها طبیعی نیست و سپس با مطالعاتی که بر روی انسان صورت گرفت، تأیید شد که کاهش غلظت BDNF در گردش خون، در ایجاد بیماری‌های نورودژنراتیو نظیر آلزایمر و پارکینسون نقش مهمی دارد. [12]

یک مکانیسم دیگر که برای ایجاد ارتباط بین روده و مغز در اختلالات روانی پیشنهاد شده، سست شدن ساختارهای پروتئینی محل اتصال محکم در لایه سطحی لومن روده است که معمولاً به عنوان پدیده "سندرم روده نشت‌کننده" شناخته می‌شود. مکانیسم عملکرد پیشنهادی این است که در اثر استرس روانی، سد اپیتلیال دستگاه گوارش به خطر می‌افتد، که منجر به افزایش نفوذ پذیری دیواره روده و متعاقب آن انتقال باکتری‌های گرم منفی و توکسین‌های تولید شده از آن‌ها از طریق پوشش مخاط به سلول‌های ایمنی و ENS و فعال شدن پاسخ ایمنی می‌شود. یکی از این توکسین‌ها، توکسین خاص لیپوپلی‌ساکارید است که تحقیقات پزشکی زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد واکنش ایمنی بدن فرد به LPS با افزایش تولید واسطه‌های التهابی مانند IL-6 و IFN γ همراه است. در نهایت، این واسطه‌ها به CNS منتقل و باعث کاهش حجم هیپوکامپ می‌شود و در حافظه و یادگیری اختلال ایجاد می‌شود و در بلندمدت می‌تواند باعث بروز آلزایمر شود. [13]

[14]

طبق چندین آزمایش کنترل شده تصادفی⁹ میکروبیوتای روده سطح سروتونین و دوپامین را در میزبان تنظیم می‌کند. گونه‌های *Bacillus cereus* و *oklahomensis Burkholderia* و *Acinetobacter baumannii* ذاتاً توانایی تولید و ترشح این دو هورمون را دارند و با تزریق این گونه‌ها به مدل‌های GF به طور قابل توجهی سطح سروتونین و دوپامین افزایش می‌یابد. *Candida albicans* شایعترین گونه قارچ و عضو میکروبیوتای روده انسان است که روی لومن روده را می‌پوشاند و توانایی روده را برای تولید سروتونین سرکوب می‌کند. در حالت طبیعی، این مکانیسم‌ها سطح سروتونین و دوپامین بدن را در محدوده‌ی نرمال حفظ می‌کنند اما با تغییر ترکیب میکروبیوتای روده، غلظت این دو

⁸ Brain-Derived Neurotrophic Factor

⁹ Schizophrenia

¹ LPS 0

¹ RCT 1

هورمون از محدوده نرمال خارج می‌شود و منجر به اختلالات رفتاری زیادی می‌شود که از مهمترین این اختلال‌ها، افسردگی است. [15] [16]

۴- عوامل تغییردهنده میکروبیوتا

اگرچه هسته کلی میکروبیوتا در طول زندگی یک فرد سالم تقریباً پایدار است، اما میکروارگانسیم‌های موجود در تغذیه فرد بسیار در ترکیب این جمعیت اثر دارد.

• آنتی‌بیوتیک‌ها

یکی از مهمترین عواملی که باعث ایجاد اختلال در ترکیب طبیعی میکروبیوتا می‌شود، استفاده از آنتی‌بیوتیک است. آنتی‌بیوتیک‌ها نه تنها بر روی باکتری‌های عامل عفونت تأثیر می‌گذارند بلکه تأثیر عمیقی بر میکروبیوتای ساکن نیز دارند و استفاده بیش از حد آنها با افزایش پاتوژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در ارتباط است و به طور کلی، در دراز مدت تنوع باکتریایی کاهش می‌یابد. مشاهده اینکه میکروبیوم روده حتی با درمان کوتاه مدت یا دوز پایین آنتی‌بیوتیک می‌تواند به طور دائمی آشفته شود و این تغییر می‌تواند اثرات طولانی مدت بر سلامتی داشته باشد، باعث هشدار شدید در مورد استفاده گسترده و غیرضروری از آنتی‌بیوتیک، به ویژه در کودکان خردسال و زنان باردار شده است [17].

• پروبیوتیک‌ها

پروبیوتیک‌ها میکروارگانسیم‌های زنده‌ای هستند که با حفظ یا بهبود تعادل مناسب بین پاتوژن‌ها و میکروبیوتا روده می‌توانند اثرات مفیدی در سلامت میزبان به همراه داشته باشند. مصرف مکمل‌های پروبیوتیک موجب ایجاد کلنی‌های مفیدی می‌شوند که می‌توانند مانند محیط باکتریایی طبیعی روده به سلامتی انسان کمک کنند. میکروارگانسیم‌های پروبیوتیک دارای پتانسیل درمانی بالایی هستند، به عنوان مثال می‌توانند در درمان چاقی، مقاومت به انسولین، اختلالات مختلف گوارشی، آلرژی‌های غذایی و پوسیدگی دندان مفید باشند. همچنین در کاهش حساسیت به لاکتوز نیز موثر هستند. بیشتر پروبیوتیک‌های مورد استفاده در حال حاضر متعلق به جنس‌های *Bifidobacterium* و *Lactobacillus* و از باکتری‌های گرم مثبت متعلق به جنس‌های *Bacillus* و برخی از سویه‌های مخمر متعلق به جنس *Saccharomyces* است. در دو دهه گذشته افزایش قابل توجهی در گنجاندن باکتری‌های پروبیوتیک در انواع مختلف محصولات غذایی، به ویژه در شیرهای تخمیر شده مشاهده شده است از آن جایی که پروبیوتیک‌ها معمولاً مدت زیادی در دستگاه گوارش نمی‌مانند، محصولات حاوی پروبیوتیک، باید روزانه مصرف شوند [18] [19].

• پری‌بیوتیک‌ها

پری‌بیوتیک‌ها، الیگوساکاریدهایی هستند که برای دستگاه گوارش انسان قابل هضم نیستند اما توسط باکتری‌های روده مصرف می‌شوند و از طریق تحریک رشد باکتری‌های مختلف روده باعث تغییر در ترکیب و فعالیت میکروبیوتای روده می‌شوند و مزایای سلامتی برای میزبان دارند. پری‌بیوتیک‌ها ممکن است به عنوان جایگزینی برای پروبیوتیک‌ها یا به عنوان مکمل در کنار آنها استفاده شوند. پایداری طولانی مدت پری‌بیوتیک‌ها در مواد غذایی و نوشیدنی‌ها، مقاومت در برابر فرآوری و خواص فیزیکی و شیمیایی که تأثیر مثبتی بر طعم و قوام این محصولات نشان می‌دهد، ممکن است پری‌بیوتیک‌ها را به عنوان جایگزینی برای پروبیوتیک‌ها ارتقا دهد. علاوه بر این، مقاومت به اسیدها، پروتئازها و نمک‌های صفاوی موجود در دستگاه گوارش از دیگر خواص مطلوب پری‌بیوتیک‌ها در نظر گرفته می‌شود. میوه‌ها، سبزیجات، غلات و سایر گیاهان خوراکی منابع طبیعی پری‌بیوتیک هستند. این ترکیبات دارای خواص بسیاری از جمله تحریک باکتری‌های مفید روده، تولید

اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، تعدیل پاسخ ایمنی، اصلاح بیان ژن در سلول‌های باکتریایی در روده بزرگ، افزایش جذب عناصر ریز مغذی هستند [18] [20].

۵- نتیجه

اکنون مشخص شد که تعامل همزیستی بین میکروبیوتا روده و سلامت ذهنی وجود دارد و یکپارچگی هر دو این عوامل برای حفظ هموستاز ضروری است. همانطور که مغز عملکرد روده را تنظیم می‌کند، میکروبیوتای روده نیز می‌تواند بر کارکرد مغز تأثیرگذار باشد. مفهوم محور روده-مغز به طور فعال در حال بررسی است و به نظر می‌رسد میکروبیوتای روده پتانسیل لازم برای درمان بسیاری از بیماری‌های سیستم عصبی را دارا است. مصرف پروبیوتیک‌های طراحی شده برای بیماران عصبی و تغذیه مناسب برای جلوگیری و درمان بیماری‌های عصبی در سال‌های اخیر بسیار پیشرفت داشته است و امید است که مطالعات و آزمایش‌های بیشتری در مورد ترکیب، کیفیت یا غلظت میکروارگانسیم‌های روده که برخی رفتارها را در طیف سلامت روان و بیماری‌ها القا می‌کنند، انجام شود تا روش‌های درمان و تشخیص زودهنگام اختلالات CNS و بیماری‌های روانی توسعه یابد.

مراجع

References

- [1] Paul Eckburg, Elisabeth Bik, Charles Bernstein, "Diversity of the human intestinal microbial flora," *science*, 2005.
- [2] S. D. F. B. Christian Milani, "The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota," *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2017.
- [3] M. R. K. Atanu Adak, "An insight into gut microbiota and its functionalities," *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2019.
- [4] Rhee SH and Pothoulakis C, "Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis," *NATURE REVIEWS GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY*, 2009.
- [5] Niall Hyland, John Cryan, "Microbe-host interactions: Influence of the gut microbiota on the enteric nervous system," *Developmental Biology*, pp. 182-187, 2016.
- [6] T. Liu and A. Feenstra, "Influence of Gut Microbiota on Mental Health via Neurotransmitters: A Review," *Artificial Intelligence for Medical Sciences*, 2020.
- [7] A. Mandal and K. S. Prabhavalkar, "Gastrointestinal hormones in regulation of memory," *Peptides*, 2018.

- [8] Marilia Carabotti, Annunziata Scirocco, Maria Antonietta Maselli, "The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems," *Ann Gastroenterol*, pp. 203-209, 2015.
- [9] S. Grenham and G. Clarke, "Brain–gut–microbe communication in health and disease," *Frontiers in Physiology*, 2011.
- [10] Peilin Sun, Lei Su, Hua Zhu, "Gut Microbiota Regulation and Their Implication in the Development of Neurodegenerative Disease," *Microorganisms*, 2021.
- [11] D. B. Ashwinipriyadarshini Megur, "The Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame?," *Nutrients*, 2020.
- [12] c. li and c. yong, "Brain-derived neurotrophic factor preserves intestinal mucosal barrier function and alters gut microbiota in mice," *medical sciences*, 2018.
- [13] K. H. Yusuke Kinashi, "Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity," *Frontiers in Immunology*, 2021.
- [14] F. K. N. E. Therese Limbana, "Gut Microbiome and Depression: How Microbes Affect the Way We Think," *Cureus*, 2020.
- [15] B. W. Dunlop, "The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression," *Arch Gen Psychiatry*, 2007.
- [16] T. Liu and A. Feenstra, "Journal of Artificial Intelligence for Medical Sciences," *ArtificialIntelligenceforMedicalSciences*, 2020.
- [17] J. C. Clemente and L. K. Ursell, "The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View," *cell*, 2012.
- [18] Anna Oniszczuk, Tomasz Oniszczuk, "Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases," *Molecules*, 2021.
- [19] M. Saarela and J. Maukonen, "Human gut microbiota: does diet matter?," *Proceedings of the Nutrition Society*, 2014.
- [20] K. Kaźmierczak-Siedlecka and A. Daca, "Therapeutic methods of gut microbiota modification in colorectal cancer management – fecal microbiota transplantation, prebiotics, probiotics, and synbiotics," *Gut Microbes*, 2020.