УЛОГАТА НА ЦРЕВЕН МИКРОБИОМ-МОЗОЧНА оска GUT MICROBIOTA-BRAIN AXIS ВО ПАТОГЕНЕЗАТА НА ФУНКЦИОНАЛНИТЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ ЗАБОЛУВАЊА

Емилија Николовска Трпчевска

Универзитетска Клиника за Гастроентерохепатологија, Скопје, Северна Македонија

Медицински факултет, св. Кирил и Методиј, Скопје, Северна Македонија

Абстракт

Функционалните гастроинтестинални заболувања (ФГИЗ) се група на болести кои го зафаќаат целиот дигестивен тракт и немаат органско објаснување на симптомите. Претставуваат едни од најчестите состојби заради кои пациентите имаат потреба да консултираат гастроентерохепатолог. Патофизиологијата на болеста е комплексна, се јавува заради дисфункција на цревниот мотилитет, висцерална хиперсензитивност, изменета мукозна и имунолошка функција, променет цревен микробиом и нарушена цревно-мозочна оска (gut-brain axis). Оваа нарушена цревно-мозочната оска претставува нова терминологија за функционалните гастроинтестинални нарушувања. Релацијата помеѓу гастроинтестиналниот тракт и централниот нервен систем е стимулирана од невротрансмитери, инфламаторни цитокини, вагусниот нерв и хипоталамо-хипофизата-надбубрежна оска. Во денешно време истражувањата покажуваат дека цревната микробиота може да игра клучна улога во патогенезата на функционалните цревни заболувања. Овде, ги разгледуваме неодамнешните студии за врската помеѓу цревните микроби и функцијата на мозокот. Rome IV класификацијата е важна во поставување на дијагностичките критериуми. Симптомите на функционалните гастроинтестинални нарушувања се поделени на благи, умерени и тешки. Често се засноваат на гастро-интестинална дисфункција (повраќање, дијареа, запек) и абдоминална болка. Брзата идентификација и лекување на овие состојби е од клучно значење бидејќи тие имаат значително влијание врз системите за здравствена заштита и општеството како целина поради повторените консултации, непотребните истраги и операции, рецептите за лекови и употребата на лекови без рецепт, како и нарушената здравствена поврзаност, квалитет на живот и способност за работа. Општите принципи на третман се засноваат на биопсихосоцијално разбирање и вклучуваат управување со физички симптоми и, доколку присутни, психолошки коморбидитети. Во иднина, пристапите за третман на функционалните гастроинтестинални нарушувања најверојатно ќе станат поперсонализирани, врз основа не само на симптомите, туку и на основната патофизиологија и психологија. Различни механизми, вклучувајќи имунолошки, нервни и метаболички патишта може да бидат вклучени во модулацијата на gut-brain axis. Разговараме и за некои идни предизвици. Го истакнуваме напредокот во модулирањето на развојот и однесувањето на мозокот со пробиотици, пребиотици и исхрана преку gut-brain axis. Подлабоко разбирање на односот помеѓу цревните бактерии и нивните домаќини е вклучено во развојот на терапевтски стратегии засновани на микроби (пред/пробиотици) за мозочни нарушувања.

Клучни зборови: цревниот микробиом, цревно-мозочна оска, функционални гастроинтестинални нарушувања, пре/пробиотици.

ВОВЕД

Gut-brain axis нарушувања се главните области на истражување за патофизиологијата на функционалните гастроинтестинални аболувања (ФГИЗ) [[1]](#endnote-1). Овие врски помеѓу гастроинтестиналниот тракт и централниот нервен систем ги водат невротрансмитери, инфламаторни цитокини, вагусниот нерв и хипоталамо-хипофизата-надбубрежна оска. Патофизиологијата на функционалните гастроинтестинални нарушувања е комплексна, но вклучува двонасочна дисрегулација на интеракцијата црево-мозок (преку оската црево-мозок), како и микробиолошка дисбиоза [[2]](#endnote-2)ꞌ[[3]](#endnote-3) , абнормална подвижност, изменета мукозна и имунолошка функција, висцерална хиперсензитивност, нарушување на гумата и изменета обработка на висцералните сигнали во централниот нервен систем (ЦНС)[[4]](#endnote-4)ꞌ[[5]](#endnote-5). Функционалните гастроинтестинални нарушувања се најчести пореметувања за посета на гастроентеролог, а зафаќаат повеќе од една третина од популацијата.

Патофизиологијата на нарушувањата на интеракцијата црево-мозок како нова терминологија на функционални гастроинтестинални нарушувања се заснова на користење на специфични дијагностички критериуми. Класификацијата Rome IV помага во улогата на дијагностички критериуми. Новата класификација на критериумите Rome IV беше поделена на 5 анатомски региони вклучувајќи го хранопроводникот, гастродуоденалниот тракт, дебелото црево, билијарен тракт и аноректална област и е објавена во Gastroenterology International. Последниот консензус и ажурирања беше во мај, 2016 година (слика 1)[[6]](#endnote-6)ꞌ[[7]](#endnote-7)ꞌ[[8]](#endnote-8)ꞌ[[9]](#endnote-9). Главните симптоми опишани од пациентите со ФГИЗ може да бидат благи, умерени и тешки. Тие се претставени со абдоминална болка, диспепсија, регургитација, надуеност, запек, дијареа, инконтиненција, проблеми во минувањето на храната или столицата или која било комбинација од овие симптоми. ФГИЗ вклучувале гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ), функционална дисфагија, функционална диспепсија, гастропареза, синдром на нервозно дебело црево (IBS), функционален запек, дијареа и фекална инконтиненција, психосоцијални симптоми. Добро е утврдено дека пациентите со ФГИЗ, заедно со симптомите поврзани со гастроинтестиналниот тракт, имаат коегзистирачки психосоцијални симптоми како што е стресот. Иако е општо прифатено верувањето дека човечките клетки се побројни од микроорганизми за сооднос 1:10, најновата литература покажува дека односот е поблиску до 1:1 [[10]](#endnote-10). Ова, сепак, не ја намалува важната улога на микробиотата во нашите тела. Микробиотата, која живее во хармонија со човечките ткива, има голем број синергетски улоги. Иако точниот состав на микробиотата може да се разликува меѓу поединците бидејќи секој поединец има свој потпис на микробиомот, неговата функционална улога во хомеостазата и развојот е сеприсутна за сите луѓе. Од помагање во варењето на храната, до заштита од патогени микроорганизми, цревната микробиота одигра важна улога во одржувањето на имунитетот и хомеостазата. Неодамна, студиите покажаа дека еден од главните влезови во Gut-brain axis доаѓа од микробиоти, што доведе до создавање на терминот “микробиом-црево-мозочна оска”[[11]](#endnote-11)ꞌ[[12]](#endnote-12). Мозокот и цревата континуирано комуницираат преку голем број сложени патишта кои го вклучуваат ентеричниот нервен систем (ЕНС), автономниот нервен систем (АНС), оската хипоталамус-хипофиза и централниот нервен систем (ЦНС).[[13]](#endnote-13) Кога правиме споредба помеѓу бројот на гени помеѓу човекот и микробите во нашето тело, над 99% од гените во нашето тело се микробни (броејќи над 10 милиони). Во процесот на еволуција, ние ко-еволуиравме со микробиоти и тие можеби влијаеа на нашиот имунолошки систем и епигенетика [[14]](#endnote-14)ꞌ[[15]](#endnote-15)ꞌ[[16]](#endnote-16)ꞌ[[17]](#endnote-17)ꞌ[[18]](#endnote-18).

Затоа, од терапевтска перспектива, цревната микробиота може да се манипулира со исхрана, лекови, начин на живот итн. Оваа можност ни дава нов хоризонт за терапевтски аспект на хроничните болести. Во последната деценија, имавме голем напредок на полето на молекуларните генетски тестови и денес има еволуирачки методи за анализа на цревниот микробиом [[19]](#endnote-19)

GUT-MICROBIOTA-BRAIN AXIS

Во изминатата деценија е забележана промена на парадигмата во нашето разбирање на gut-michrobiota-brain axis. Експоненцијалниот раст на доказите што ги детализираат двонасочните интеракции помеѓу цревниот микробиом и мозокот поддржува сеопфатен модел кој ги интегрира централниот нервен, гастроинтестиналниот и имунолошкиот систем со овој новооткриен орган. [[20]](#endnote-20)

Промените во овие интеракции се вмешани не само во патогенезата и патофизиологијата на класичните мозочно-цревни нарушувања како што е синдромот на нервозно дебело црево (ИБС) туку и кај други функционални гастроинтестинални нарушувања. [[21]](#endnote-21)ꞌ[[22]](#endnote-22)

Тековните докази покажуваат дека модулацијата на централниот нервен систем од дното нагоре од страна на микробиомот се јавува првенствено преку невроимуните и невроендокрините механизми, честопати вклучувајќи го вагусниот нерв [[23]](#endnote-23)ꞌ[[24]](#endnote-24)ꞌ[[25]](#endnote-25)ꞌ[[26]](#endnote-26).

Оваа комуникација е посредувана од неколку микробиолошки добиени молекули кои вклучуваат масни киселини со краток синџир (SCFAs), секундарни жолчни киселини (2BAs) и метаболити на триптофан[[27]](#endnote-27). Овие молекули ги пропагираат сигналите првенствено преку интеракција со ентероендокрините клетки (EECs), ентерохромафинските клетки (ECC) и мукозниот имунолошки систем, но некои ја преминуваат цревната бариера, влегуваат во системската циркулација и може да ја преминат крвно-мозочната бариера [[28]](#endnote-28). Останува не толку разбрано дали овие молекули директно допираат до мозочните места или само предизвикуваат централни одговори преку нервните сигнали на долги растојанија со вагални и/или спинални аференти [[29]](#endnote-29). Покрај генерирањето на овие метаболити кои ги активираат ендогените сигнални механизми на централен нервен систем, микробиотата може самостојно да произведе или да придонесе за производство на голем број невроактивни молекули вклучувајќи, но не ограничувајќи се на γ-аминобутерна киселина, 5-хидрокситритамин, норепинефрин и допамин, иако не е познато дали тие достигнуваат релевантни рецептори или постигнуваат доволно нивоа за да предизвикаат одговор на домаќинот [[30]](#endnote-30)ꞌ[[31]](#endnote-31)ꞌ[[32]](#endnote-32)

Голем број на студии (n = 22 in a total of 827 subjects) објавија значајни микробиолошки промени во составот на фекална микробна заедница помеѓу здравите контроли и пациентите со ИБС, врз основа на подтиповите на болеста (ИБС доминантна со дијареа, ИБС доминантна со запек, и ИБС мешан тип), возраст (педијатриски наспроти возрасен) и оддел (слузница наспроти столица) [[33]](#endnote-33).

Неодамнешните студии сугерираат дека има најмалку 2 подгрупи на пациенти кои ги исполнуваат римските критериуми за ИБС, врз основа на структурата на цревната микробна заедница, 1 подгрупа не се разликува од здравите контролни субјекти, и покрај сличните ГИ симптоми[[34]](#endnote-34)ꞌ[[35]](#endnote-35)  Во една од овие студии, дисбиотската ИБС подгрупа, исто така, се разликуваше во регионалниот волумен на мозокот од групата еубиотик, што укажува на врска помеѓу структурата на микробната заедница и структурата на мозокот. Друга неодамнешна студија не најде групна разлика во микробиолошкиот состав помеѓу HCs и ИБС, иако сериозноста на симптомите на ИБС беше во корелација со дисбиозатa[[36]](#endnote-36). И покрај недостатокот на консензус за широкиот опсег на цревни микробиолошки разлики помеѓу испитаниците со ИБС и здравите контроли и специфичните микробни промени кои можат да бидат во корелација со исходот на болеста, неодамнешните молекуларни методи на мукозни четки или луминални аспирати сугерираат намалена разновидност кај малата цревна микробиота со зголемено изобилство на грам-негативни организми во ИБС [[37]](#endnote-37)ꞌ[[38]](#endnote-38)  Врз основа на анализа на примероци од фекалии, без оглед на користената аналитичка методологија, голем број студии објавија намалено релативно изобилство на родови Bifidobacterium и Lactobacillus, и зголемен сооднос Firmicutes:Bacteroidetes на ниво на група. Бидејќи стресот е поврзан со намалување на лактобацилите во претклиничките и клиничките студии, може да се шпекулира дека пријавените промени поврзани со IBS во структурата на заедницата и резултирачкиот метаболизам делумно се должат на изменетата ANS модулација на цревата како што е опишано претходно. Пријавено е синтеза и ослободување на невротрансмитери од бактерии: видовите Lactobacillus и Bifidobacterium можат да произведат ГАБА (гамааминобутернакиселина); Escherichia, Bacillus и Saccharomyces spp. може да произведат норадреналин; Candida, Streptococcus, Escherichia и Enterococcus spp. може да произведат серотонин; Бацилот може да произведе допамин; Лактобацилот може да произведе ацетилхолин. [[39]](#endnote-39)ꞌ[[40]](#endnote-40)ꞌ[[41]](#endnote-41).

 ПАТ НА КОМУНИКАЦИЈА

3.1 Автономен нервен систем (АНС)

Автономниот нервен систем (АНС) ги опфаќа симпатичките и парасимпатичните гранки. Во комбинација со активност од ентеричниот нервен систем (ЕНС) и под влијание на ЦНС, АНС е одговорен за физиолошката хомеостаза, како и за одговор на ендокрините, моторните, автономните и бихејвиоралните области. Цревната микробиота комуницира со АНС двонасочно и антагонистички и синергистички

[[42]](#endnote-42)ꞌ[[43]](#endnote-43). Локалното автономно активирање на ГИ може да се стимулира со аферентни повратни врски од микробиотата и еферентната модулација на ЦНС. Метаболити поврзани со микробиоти како што се триптофан (и крајни производи, на пр., серотонин-5HT), ГАБА, катехоламин  ги посредуваат ефектите на АНС. Симпатичната инервација има пост-ганглиски воконстрикторни ефекти, а исто така и супресивни ефекти врз цревните секрети и подвижностa. Слојот на цревната слуз е регулиран со симпатичка инервација, со модулирање на мукозниот имунолошки систем, микробниот состав и функцијата[[44]](#endnote-44)ꞌ[[45]](#endnote-45).

3.2 Ентеричен нервен систем (ЕНС)

цревни неврони наречени ЕНС. Анатомски поделен како субмукозен и миентеричен плексус, ЕНС ја регулира цревната подвижност и секреција [[46]](#endnote-46). Factors affecting neurodevelopment and health status of CNS may also affect ENS  Факторите кои влијаат на невро-развојот и здравствената состојба на ЦНС, исто така, може да влијаат на интегритетот на ЕНС. Цревната микробиота влијае на развојот и функцијата на ЕНС преку рецепторите за препознавање на шаблони (PRR) и вклучувајќи ги и рецепторите слични на Toll (TLRs), особено TLR-2 и TLR-4. Овие TLR се вклучени во препознавањето на микробните молекули.[[47]](#endnote-47). Bacteroides fragilis и капсуларниот егзополисахарид се добри примери кои можат да влијаат на функцијата на ENS. Видот на L. rhamnosus (JB-1) го врши ова дејство преку патека посредувана од рецепторот поврзан со Г-протеин.[[48]](#endnote-48). Неодамнешните податоци покажаа дека промените во активноста на ЕНС предизвикани од стрес, преку стимулирано ослободување на ацетилхолин, биле под влијание и на одвојувањето на мајката и на микробиотата [[49]](#endnote-49). Ова докажува дека микробиотата може да влијае на цревната дисфункција поврзана со ЕНС поврзана со стресот во раниот живот. Абнормалностите на ЕНС се поврзани со опасни по живот нарушувања на ГИ, вклучително и болеста на Хирш спрунг и хронична  интестинална псевдо-опструкција. Покрај тоа, ЕНС е вклучен и во нарушувања на ЦНС, вклучувајќи АСН, Алцхајмерова болест (АД) и Паркинсонова болест (ПД). [[50]](#endnote-50).

3.3 Имунолошки систем

Гастроинтестиналниот тракт има најголем број на имунолошки клетки во телото и има деликатна и сложена комуникација со цревната микробиота[[51]](#endnote-51).  Слузот произведен од епителните пехарски клетки обезбедува бариера против контакт со клетките домаќини и микробни елементи. Цревната микробиота влијае на регулацијата на подмножества на имуните клетки, вклучувајќи Т помошник (Th), Т регулаторна (Treg), природен убиец (NK), мононуклеарни фагоцити и вродени лимфоидни клетки[[52]](#endnote-52).  Механизмите со кои цревната микробиота влијае на вродените и адаптивните одговори за време на здравјето и болеста сè уште се истражува.

Факторите на животната средина влијаат на функцијата на имунитетот. Ослободувањето на цитокините го промовира активирањето и регрутирањето на еозинофилите, Б-клетките и мастоцитите. Покрај традиционалниот пат Т-помошник 2, секрецијата на IL-23 од клетките кои презентираат антиген, како што се дендритичните клетки, Б-клетките и макрофагите, промовира диференцијација на Т-помошните клетки 17. Дегранулацијата на овие клетки ја нарушува цревната бариера и цревните нерви. Ова резултира со висцерална хиперсензитивност и дисмотилитет. **α4β7 Т**-клетките што се враќаат во цревата се маркер за интестинално воспаление и кај функционалната диспепсија и кај синдромот на нервозно дебело црево. Местото и проширувањето на интестиналната имунолошка активација може да го дефинира фенотипот како што се функционални металоиди, функционална диспепсија, синдром на нервозно дебело црево, функционална констипација или функционална дијареа [[53]](#endnote-53).

3.4 Vagus nerve

3.4 Вагусниот нерв

Кранијален нерв е најдолг во телото со екстензивни врски и мрежи со периферните органи. Вагусот врши антиинфламаторно дејство преку медуларното грбно моторно јадро. Вагалната модулација на дејството на макрофагите е важен фактор за воспаление кај воспалителна болест на цревата(IBD) [[54]](#endnote-54)

4. АНТИБИОТИКИ КАЈ ЦРЕВНА ДИСБИОЗА И ФУНКЦИОНАЛНИТЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ НАРУШУВАЊА

Студиите за ефектот на антибиотиците против gut-microbiota-brain axis треба да се толкуваат со разгледување на добро дефинираните разлики поврзани со возраста во составот и разновидноста на цревната микробиота, како и неговата еластичност и стабилност[[55]](#endnote-55).  Покрај тоа, ефектот на антибиотиците може да биде специфичен за групата на антибиотици, текот и времетраењето. Нивната апсорпција од гастроинтестиналниот тракт е исто така критична со цел да се процени директниот ефект на цревните микробиолошки пертурбации без невролошкиот ефект на самиот антибиотик. На пример, метронидазолот е широко пропишан антибиотик кој може да се апсорбира за гастроинтестинални нарушувања, кој може да ја премине крвно-мозочната бариера.[[56]](#endnote-56). Антибиотиците кои не се апсорбираат, како што е ванкомицин, не ја преминуваат крвно-мозочната бариера и се концентрираат во гастроинтестиналниот тракт, со исклучок на директниот ефект на антибиотиците врз ЦНС.[[57]](#endnote-57). Начинот на администрација на антибиотици е исто така уште еден важен фактор во експерименталните студии на оската црево-мозок, бидејќи оралната газа може да предизвика стрес кај животните и може да доведе до погрешно толкување на параметрите на однесувањето. [[58]](#endnote-58).

Почетната колонизација на цревата започнува во раниот живот и главно се обликува според гестациската возраст [[59]](#endnote-59), начинот на породување (вагинално раѓање наспроти царски рез)[[60]](#endnote-60),  начинот на хранење (доење наспроти вештачко хранење)[[61]](#endnote-61)и изложеност на антибиотици. [[62]](#endnote-62). Раниот постнатален период е критичен за микробната заедница и развојот на имуните клетки. За време на овој критичен прозорец, се случува и морфолошкиот и функционалниот развој на ЦНС, што веројатно е директно или индиректно под влијание на цревната микробиота [[63]](#endnote-63).  Сè поголем број докази од епидемиолошките[[64]](#endnote-64) и експерименталните студии [[65]](#endnote-65)покажуваат дека цревната микробиота има клучна улога во модулирањето на функцијата и однесувањето на мозокот преку и gut-brain axis.

Поголемиот дел од студиите кои обезбедуваат докази за улогата на цревната микробиота во невро-развојот потекнуваат од експерименти со животни без микроб, вклучително и изменета неврогенеза на хипокампусот и намалена експресија на невротрофни фактори добиени од мозокот кај глувците без микроб.

ПРОБИОТИЦИ ВО ТРЕТМАН НА ФУНКЦИОНАЛНИТЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ ЗАБОЛУВАЊА

Пробиотиците се дефинирани од Светската Здравствена Организација (СЗО) како „живи микроорганизми кои кога се администрираат во соодветни количини даваат здравствена корист за домаќинот“. Вреди да се напомене дека за да тие се дефинираат како такви, треба да покажат здравствени ефекти базирани на докази [[66]](#endnote-66)ꞌ[[67]](#endnote-67). Се чини дека пробиотиците се корисни во спречување и/или лекување на многу гастроинтестинални нарушувања, како што се инфективна и дијареа поврзана со антибиотици, улцеративен колитис, инфантилна колика, синдром на нервозно дебело црево (ИБС) и функционална абдоминална болка[[68]](#endnote-68). Тие комуницираат со човечкиот домаќин на различни начини и на повеќе нивоа: слуз и епителни слоеви, ламина проприа, лимфоидно ткиво поврзано со цревата (GALT).

Активноста на пробиотиците е специфична за сојот и видот и може да се менува според физиологијата и навиките во исхраната на различни субјекти.[[69]](#endnote-69). Специфичните пробиотици можат директно да делуваат на цревната подвижност и бариерните функции, варењето на домаќинот, имунолошките одговори, ноцицепцијата, метаболизмот, однесувањето и составот на микробиоти.

Затоа, неодамна се зголемува интересот за можноста за модулирање на цревниот микробиом за да се подобри здравјето на гастроинтестиналниот систем[[70]](#endnote-70). Цревната микробиота игра централна улога во одржувањето на благосостојбата на гостите. Разбирање на неговото влијание врз индивидуалното здравје е од фундаментално значење за да се разработат насочени стратегии за негова модулација, особено кога е присутна дисбиозата како што често се случува кај различни хронични гастроинтестинални нарушувања. Оттука, модулирањето на составот и функцијата на цревната микробиота со приобиотици кои имаат докажана ефикасност за специфигчната состојба, се чини дека е локична опција и за превензија, и за лекување.

Figure 1. Rome IV classification of Functional Gastrointestinal Disorders

| A. Езофагеални нарушувања | |
| --- | --- |
| A1. Функционална болка во градите | A4. Глобус |
| A2. Функционална горушица | A5. Функционална дисфагија |
| A3. Хиперсензитивност на рефлукс |  |
| B. Гастродуоденални нарушувања | |
| B1. Функционална диспепсија | B3.  Нарушувања со гадење и повраќање |
| B1a. Постпрандијален дистрес синдром (PDS) | B3a. Синдром на хронична гадење и повраќање (CNVS) |
| B1b. Синдром на епигастрична болка(EPS) | B3b. Синдром на циклично повраќање (CVS) |
| B2. Нарушувања на подригнување | B3c. Канабиноиден синдром на хиперемеза (CHS) |
| B2a. Прекумерно супрагастрично подригнување | B4. Синдром на руминација |
| B2b. Прекумерно подригнување на желудникот |  |
| C. Нарушувања на дебелото црево | |
| C1. Синдром на нервозни црева (IBS) | C2. Функционален запек |
| IBS со доминантна констипација (IBS-C) | C3. Функционална дијареа |
| IBS со доминантна дијареа (IBS-D) | C4. Функционална абдоминална надуеност/дистензија |
| IBS со мешани навики на дебелото црево (IBS-M) | C5. Неодредено функционално нарушување на цревата |
| IBS некласифициран (IBS-U) | C6. Запек индуциран од опиоиди |
| D.Централно посредувани нарушувања на гастроинтестинална болка |  |
| D1. Централно посредуван синдром на абдоминална болка (CAPS) |  |
| D2. Наркотичен синдром на дебелото црево (NBS)/ |  |
|  |  |
| Opioid-induced GI hyperalgesia |  |
| E. Нарушувања на жолчното кесе и сфинктер на Оди (SO). |  |
| E1. Билијарна болка |  |
| E1a. Функционално нарушување на жолчното кесеr |  |
| E1b. Функционално билијарна SO нарушување |  |
| E2. Функционално растројство на панкреасот SO |  |
| F. Аноректални нарушувања | |
| F1. Фекална инконтиненција | F2c. Proctalgia fugax |
| F2. Функционална аноректална болка | F3.Функционални нарушувања на дефекацијата |
| F2a. Леватор ани синдром | F3a. Несоодветен дефекаторски погон |
| F2b. Неодредена функционална аноректална болкаn | F3b. Дисинергична дефекација |
| G. Функционални ГИ нарушувања во детството: новороденче/малечко | |
| G1.Регургитација на доенчиња | G5. Функционална дијареа |
| G2. Синдром на руминација | G6. Дишезија кај доенчињата |
| G3. Синдром на циклично повраќање (CVS) | G7. Функционален запек |
| G4. Колики за доенчиња |  |
| H. Функционални ГИ нарушувања во детството: дете/адолесцент | |
| H1. Функционално нарушување на гадење и повраќање | H2a1. Постпрандијален дистрес синдром |
| H1a. Синдром на циклично повраќање (CVS) | H2a2. Синдром на епигастрична болка |
| H1b. Функционална гадење и функционално повраќање | H2b. Irritable bowel syndrome (IBS)  H2c. Абдоминална мигрена |
|  | H2d. Функционална абдоминална болкаn ‒ NOS |
| H1b1. Функционална гадење  H1b2. Функционално повраќање | H3. Функционални нарушувања на дефекацијата |
| H1c. Синдром на руминација  H1d. Аерофагија | H3a.Функционален запек |
|  | H3b. Неретентивна фекална инконтиненција |
| H2. Функционални нарушувања на абдоминалната болка |  |
| H2a. Функционална диспепсија |  |

1. [Karakan](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Karakan+T&cauthor_id=33513791) T, [Ozkul](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ozkul+C&cauthor_id=33513791) C, [Küpeli Akkol](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=K%C3%BCpeli+Akkol+E&cauthor_id=33513791)E, [Bilici](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Bilici+S&cauthor_id=33513791)S, [Sobarzo-Sánchez](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sobarzo-S%C3%A1nchez+E&cauthor_id=33513791) E, [Capasso](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Capasso+R&cauthor_id=33513791) R. Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders. Nutrients 2021 Jan 27;13(2):389. [↑](#endnote-ref-1)
2. [Raskov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Raskov+H&cauthor_id=27472486) H, [Burcharth](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Burcharth+J&cauthor_id=27472486) J, [Pommergaard](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Pommergaard+HC&cauthor_id=27472486) HS, [Rosenberg](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Rosenberg+J&cauthor_id=27472486) J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. Gut Microbes 2016 Sep 2;7(5):365-83 [↑](#endnote-ref-2)
3. [Black](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Black+CJ&cauthor_id=33049221) CJ, [Drossman](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Drossman+DA&cauthor_id=33049221) DA, [Talley](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Talley+NJ&cauthor_id=33049221) NJ, [Ruddy](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ruddy+J&cauthor_id=33049221) J, [Ford](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ford+AC&cauthor_id=33049221) AC. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. LAncet 2020 Nov 21;396(10263):1664-1674 [↑](#endnote-ref-3)
4. Jones MP, Dilley JB, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. Neurogastroenterol Motil. 2006;18:91–103. [↑](#endnote-ref-4)
5. Gaman A, Kuo B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis. Neuromodulation 2008;11:249–259 [↑](#endnote-ref-5)
6. Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ, Funch-Jeasen P, Janssens J. Identification of subgroups of functional bowel disorders. Gastroenterol Int*.*1990;3:159–172. [↑](#endnote-ref-6)
7. Drossman DA, Chang L, Chey WD, Kellow J, Tack J, Whitehead WE The Rome IV Committees. Rome IV functional gastrointestinal disorders – disorders of gut-brain interaction. I. Raleigh, NC: The Rome Foundation; 2016. [↑](#endnote-ref-7)
8. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. Gastroenterology*.*2016;150:1262–1279.  [↑](#endnote-ref-8)
9. Aziz, I.; Palsson, O.S.; Tornblom, H.; Sperber, A.D.; Whitehead, W.E.; Simren, M. The prevalence and impact of overlapping Rome IV¬ diagnosed functional gastrointestinal disorders on somatization, quality of life, and healthcare utilization: A cross¬sectional general population study in three countries. Am. J. Gastroenterol. **2018**, 113, 86–96. [↑](#endnote-ref-9)
10. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biol. 2016;**14**:e1002533. [↑](#endnote-ref-10)
11. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. Science. 2012;**336**:1262–1267 [↑](#endnote-ref-11)
12. Mahmoud Salami. Gut Microbiota in Brain diseases. Comprehensive Gut Microbiota. 2022; (1) 253-279. [↑](#endnote-ref-12)
13. Phillips RJ, Powley TL. Innervation of the gastrointestinal tract: patterns of aging. Auton Neurosci. 2007;**136**:1–19.  [↑](#endnote-ref-13)
14. D’Argenio V., Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. Clin. Chim. Acta. 2015;451:97–102 [↑](#endnote-ref-14)
15. Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C., Cryan J.F. Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. J. Psychiatr. Res. 2015;63:1–9 [↑](#endnote-ref-15)
16. Donia M.S., Cimermancic P., Schulze C.J., Wieland Brown L.C., Martin J., Mitreva M., Clardy J., Linington R.G., Fischbach M.A. A systematic analysis of biosynthetic gene clusters in the human microbiome reveals a common family of antibiotics. Cell. 2014;158:1402–1414 [↑](#endnote-ref-16)
17. Gill R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S., Gordon J.I., Relman D.A., Fraser-Liggett C.M., Nelson K.E. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science. 2006;312:1355–1359. [↑](#endnote-ref-17)
18. Nicholson J.K., Holmes E., Wilson I.D. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. Nat. Rev. Microbiol. 2005;3:431–438. [↑](#endnote-ref-18)
19. Cryan J.F., O’Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaanssen T.F.S., Boehme M., Codagnone M.G., Cussotto S., Fulling C., Golubeva A.V., et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiol. Rev. 2019;99:1877–2013. [↑](#endnote-ref-19)
20. # [Clair R. Martin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Martin%20CR%5BAuthor%5D), [Vadim Osadchiy](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Osadchiy%20V%5BAuthor%5D), [Amir Kalani](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Kalani%20A%5BAuthor%5D), and [Emeran A. Mayer](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Mayer%20EA%5BAuthor%5D). The Brain-Gut-Microbiome Axis. [Cell Mol Gastroenterol Hepatol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6047317/) 2018; 6(2): 133–148.

    [↑](#endnote-ref-20)
21. Mayer E.A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. Nat Rev Neurosci. 2011;12:453–466. [↑](#endnote-ref-21)
22. Rhee S.H., Pothoulakis C., Mayer E.A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009;6:306–314 [↑](#endnote-ref-22)
23. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108:16050–16055 [↑](#endnote-ref-23)
24. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y.S., Parker H.E., Habib A.M., Diakogiannaki E., Cameron J., Grosse J., Reimann F., Gribble F.M. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. Diabetes. 2012;61:364–371 [↑](#endnote-ref-24)
25. Wang Y., Telesford K.M., Ochoa-Reparaz J., Haque-Begum S., Christy M., Kasper E.J., Wang L., Wu Y., Robson S.C., Kasper D.L., Kasper L.H. An intestinal commensal symbiosis factor controls neuroinflammation via TLR2-mediated CD39 signalling. Nat Commun. 2014;5:4432 [↑](#endnote-ref-25)
26. Singh V., Roth S., Llovera G., Sadler R., Garzetti D., Stecher B., Dichgans M., Liesz A. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke. J Neurosci. 2016;36:7428–7440.  [↑](#endnote-ref-26)
27. Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., Shastri G.G., Ann P., Ma L., Nagler C.R., Ismagilov R.F., Mazmanian S.K., Hsiao E.Y. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.*2015;161:264–276. [ [↑](#endnote-ref-27)
28. Haghikia A., Jorg S., Duscha A., Berg J., Manzel A., Waschbisch A., Hammer A., Lee D.H., May C., Wilck N., Balogh A., Ostermann A.I., Schebb N.H., Akkad D.A., Grohme D.A., Kleinewietfeld M., Kempa S., Thone J., Demir S., Muller D.N., Gold R., Linker R.A. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine. Immunity. 2015;43:817–829.  [↑](#endnote-ref-28)
29. Goehler L.E., Gaykema R.P., Opitz N., Reddaway R., Badr N., Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with Campylobacter jejuni. Brain Behav Immun. 2005;19:334–344. [↑](#endnote-ref-29)
30. Minuk G.Y. Gamma-aminobutyric-acid (Gaba) production by 8 common bacterial pathogens. Scand J Infect Dis. 1986;18:465–467. [↑](#endnote-ref-30)
31. Asano Y., Hiramoto T., Nishino R., Aiba Y., Kimura T., Yoshihara K., Koga Y., Sudo N. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012;303:G1288–G1295.  [↑](#endnote-ref-31)
32. Ozogul F. Effects of specific lactic acid bacteria species on biogenic amine production by foodborne pathogen. Int J Food Sci Tech.2011;46:478–484. [↑](#endnote-ref-32)
33. Simren M., Barbara G., Flint H.J., Spiegel B.M., Spiller R.C., Vanner S., Verdu E.F., Whorwell P.J., Zoetendal E.G. Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. Gut. 2013;62:159–176 [↑](#endnote-ref-33)
34. Labus J.S., Hollister E.B., Jacobs J., Kirbach K., Oezguen N., Gupta A., Acosta J., Luna R.A., Aagaard K., Versalovic J., Savidge T., Hsiao E., Tillisch K., Mayer E.A. Differences in gut microbial composition correlate with regional brain volumes in irritable bowel syndrome. Microbiome. 2017;5:49. [↑](#endnote-ref-34)
35. Jeffery I.B., O'Toole P.W., Ohman L., Claesson M.J., Deane J., Quigley E.M., Simren M. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut.*2012;61:997–1006 [↑](#endnote-ref-35)
36. Tap J., Derrien M., Tornblom H., Brazeilles R., Cools-Portier S., Dore J., Storsrud S., Le Neve B., Ohman L., Simren M. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2017;152:111–123  [↑](#endnote-ref-36)
37. Kerckhoffs A.P., Ben-Amor K., Samsom M., van der Rest M.E., de Vogel J., Knol J., Akkermans L.M. Molecular analysis of faecal and duodenal samples reveals significantly higher prevalence and numbers of Pseudomonas aeruginosa in irritable bowel syndrome. J Med Microbiol. 2011;60:236–245.  [↑](#endnote-ref-37)
38. Pimentel M.F., Giamarellos-Bourboulis E.J., Pyleris E., Pistiki K., Tang J., Lee C., Harkins T., Kim G., Weitsman S., Barlow G.M., Chang C. The first large scale deep sequencing of the duodenal microbiome in irritable bowel syndrome reveals striking differences compared to healthy

    controls. Gastroenterology. 2013;144:S59 [↑](#endnote-ref-38)
39. Lyte, M. Microbial endocrinology and the microbiota-gut-brain axis. Adv. Exp. Med. Biol. 2014, 817, 3–24 [↑](#endnote-ref-39)
40. Juruena, M.F.; Eror, F.; Cleare, A.J.; Young, A.H. The Role of Early Life Stress in HPA Axis and Anxiety. Adv. Exp. Med. Biol. 2020, 1191, 141–153. [↑](#endnote-ref-40)
41. Cryan, J.F.; Dinan, T.G. Mind-alteringmicroorganisms: Theimpact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nat. Rev. Neurosci. 2012, 13, 701–712. [↑](#endnote-ref-41)
42. Jänig, W. Integrative Action of the Autonomic Nervous System: Neurobiology of Homeostasis; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2006 [↑](#endnote-ref-42)
43. Mulak, A.; Bonaz, B. Irritable bowel syndrome: A model of the brain-gut interactions. Med. Sci. Monit. 2004, 10, RA55–RA62 [↑](#endnote-ref-43)
44. Mayer, E.A.; Tillisch, K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. Ann. Rev. Med. 2011, 62, 381–396. [↑](#endnote-ref-44)
45. Reigstad, C.S.; Salmonson, C.E.; Rainey, J.F.I.; Szurszewski, J.H.; Linden, D.R.; Sonnenburg, J.L.; Farrugia, G.; Kashyap, P.C. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. FASEB J. 2015, 29, 1395–1403.  [↑](#endnote-ref-45)
46. Hyland, N.P.; Cryan, J.F. Microbe-host interactions: Influence of the gut microbiota on the enteric nervous system. Dev. Biol. 2016, 417, 182–187. [↑](#endnote-ref-46)
47. Rooks, M.G.; Garrett, W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. Nat. Rev. Immunol. 2016, 16, 341–352. [↑](#endnote-ref-47)
48. Bravo, J.A.; Forsythe, P.; Chew, M.V.; Escaravage, E.; Savignac, H.M.; Dinan, T.G.; Bienenstock, J.; Cryan, J.F. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 2011, 108, 16050–16055. [↑](#endnote-ref-48)
49. De Palma, G.; Blennerhassett, P.; Lu, J.; Deng, Y.; Park, A.J.; Green, W.; Denou, E.; Silva, M.A.; Santacruz, A.; Sanz, Y.; et al. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. Nat. Commun. 2015, 6, 7735 [↑](#endnote-ref-49)
50. Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Gut instincts: Microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. J. Physiol. 2017, 595, 489–503. [↑](#endnote-ref-50)
51. Wu, H.J.; Wu, E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. Gut Microbes 2012, 3, 4–14. [↑](#endnote-ref-51)
52. Ganal-Vonarburg, S.C.; Duerr, C.U. The interaction of intestinal microbiota and innate lymphoid cells in health and disease throughout life. Immunology 2020, 159, 39–51. [↑](#endnote-ref-52)
53. Black, C.J.; Drossman, D.A.; Talley, N.J.; Ruddy, J.; Ford, A.C. Functional gastrointestinal disorders: Advances in understanding and management. Lancet 2020, 9, S0140–S6736. [↑](#endnote-ref-53)
54. Bonaz, B.L.; Bernstein, C.N. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2013, 144, 36–49. [↑](#endnote-ref-54)
55. Claesson, M.J.; Cusack, S.; O’Sullivan, O.; Greene-Diniz, R.; de Weerd, H.; Flannery, E.; O’Toole, P.W. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2011, 108, 4586–4591. [↑](#endnote-ref-55)
56. Frohlich, E.E.; Farzi, A.; Mayerhofer, R.; Reichmann, F.; Jacan, A.; Wagner, B.; Zinser, E.; Bordag, N.; Magnes, C.; Fröhlich, E.; et al. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. Brain Behav. Immun. 2016, 56, 140–155 [↑](#endnote-ref-56)
57. Soto, M.; Herzog, C.; Pacheco, J.A.; Fujisaka, S.; Bullock, K.; Clish, C.B.; Kahn, C.R. Gut microbiota modulate neurobehavior through changes in brain insulin sensitivity and metabolism. Mol. Psychiatry 2018, 23, 2287–2301.  [↑](#endnote-ref-57)
58. Kennedy, E.A.; King, K.Y.; Baldridge, M.T. Mouse Microbiota Models: Comparing Germ-Free Mice and Antibiotics Treatment as Tools for Modifying Gut Bacteria. Front. Physiol. 2018, 9, 1534.  [↑](#endnote-ref-58)
59. Barrett, E.; Kerr, C.; Murphy, K.; O’Sullivan, O.; Ryan, C.A.; Dempsey, E.M.; Murphy, B.P.; O’Toole, P.W.; Cotter, P.D.; Fitzgerald, G.F.; et al. The individual-specific and diverse nature of the preterm infant microbiota. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 2013, 98, F334–F340. [↑](#endnote-ref-59)
60. Dominguez-Bello, M.G.; Costello, E.K.; Contreras, M.; Magris, M.; Hidalgo, G.; Fierer, N.; Knight, R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc. Natl. Acad. Sci.  2010 (107) 11971–11975. [↑](#endnote-ref-60)
61. Guaraldi, F.; Salvatori, G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. Front. Cell Infect. Microbiol. 2012, 2, 94 [↑](#endnote-ref-61)
62. Ozkul, C.; Ruiz, V.E.; Battaglia, T.; Xu, J.; Roubaud-Baudron, C.; Cadwell, K.; Perez-Perez, G.I.; Blaser, M.J. A single early-in-life antibiotic course increases susceptibility to DSS-induced colitis. Genome Med. 2020, 12, 65.  [↑](#endnote-ref-62)
63. Borre, Y.E.; O’Keeffe, G.W.; Clarke, G.; Stanton, C.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. Trends Mol. Med. 2014, 20, 509–518. [↑](#endnote-ref-63)
64. Hickey, M.K.; Miller, N.C.; Haapala, J.; Demerath, E.W.; Pfister, K.M.; Georgieff, M.K.et al.. Infants exposed to antibiotics after birth have altered recognition memory responses at one month of age. Pediatr. Res. 2020, 12 [↑](#endnote-ref-64)
65. Bercik, P.; Denou, E.; Collins, J.; Jackson, W.; Lu, J.; Jury, J.; Deng, Y.; Blennerhassett, P.; Macri, J.; McCoy, K.D.; et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. Gastroenterology 2011, 141, 599–609. [↑](#endnote-ref-65)
66. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al.. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. (2014) 11:506–14. [↑](#endnote-ref-66)
67. Pärtty A, Rautava S, Kalliomäki M. Probiotics on pediatric functional gastrointestinal disorders. Nutrients. (2018) 10:1836. [↑](#endnote-ref-67)
68. Sánchez B, Delgado S, Blanco-Míguez A, Lourenço A, Gueimonde M, Margolles A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. Mol Nutr Food Res. (2017) 61:1600240. 10.1002/mnfr.201600240 [↑](#endnote-ref-68)
69. Derrien M, van Hylckama Vlieg JET. Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. Trends Microbiol. (2015) 23:354–66 [↑](#endnote-ref-69)
70. Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, Sultan S, Weizman AV, et al.. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. Gastroenterology. (2020) 159:697–705. [↑](#endnote-ref-70)