

# Utjecaj tjelesne aktivnosti na os mikrobiota crijeva mozak i mentalno zdravlje

---

Mihić, Berta

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Kinesiology / Sveučilište u Zagrebu, Kineziološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:117:054815>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Kinesiology, University of Zagreb - KIFoREP](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
KINEZIOLOŠKI FAKULTET**

**Berta Mihić**

**UTJECAJ TJELESNE AKTIVNOSTI NA OS  
MIKROBIOTA-CRIJEVA-MOZAK I  
MENTALNO ZDRAVLJE**

diplomski rad

Zagreb, svibanj, 2023.

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

### DIPLOMSKI RAD

Sveučilište u Zagrebu  
Kineziološki fakultet  
Horvaćanski zavoj 15, 10000 Zagreb, Hrvatska

**Naziv studija:** Kineziologija; smjer: Kineziologija u edukaciji i kineziterapija

**Vrsta studija:** sveučilišni

**Razina kvalifikacije:** integrirani prijediplomski i diplomski studij

**Studij za stjecanje akademskog naziva:** sveučilišna magistra kineziologije u edukaciji i kineziterapiji

**Znanstveno područje:** Društvene znanosti

**Znanstveno polje:** Kineziologija

**Vrsta rada:** Stručni rad

**Naziv diplomskog rada:** je prihvaćen od strane Povjerenstva za diplomske radove Kineziološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u akademskoj godini 2022./2023. dana 22. veljače 2023.

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. *Marija Rakovac*

**Pomoć pri izradi:** *Marija Rakovac*, izv. prof. dr. sc.

**Utjecaj tjelesne aktivnosti na os mikrobiota-crijeva-mozak i mentalno zdravlje**

*Berta Mihić*, 0034082641

**Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu diplomskog rada i diplomskog ispita:**

- |                                             |                      |
|---------------------------------------------|----------------------|
| 1. izv. prof. dr. sc. <i>Marija Rakovac</i> | Predsjednik - mentor |
| 2. doc. dr. sc. <i>Tatjana Trošt Bobić</i>  | član                 |
| 3. prof. dr. sc. <i>Renata Barić</i>        | član                 |
| 4. doc. dr. sc. <i>Vlatko Vučetić</i>       | zamjena člana        |

**Broj etičkog odobrenja:** /

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u** Knjižnici Kineziološkog fakulteta, Horvaćanski zavoj 15, Zagreb

## BASIC DOCUMENTATION CARD

### DIPLOMA THESIS

**University of Zagreb**

**Faculty of Kinesiology**

Horvacanski zavoj 15, 10000 Zagreb, Croatia

**Title of study program: Kinesiology; course Kinesiology in Education and Kinesitherapy**

**Type of program: University**

**Level of qualification: Integrated undergraduate and graduate**

**Acquired title: University Master of Kinesiology in Education and Kinesitherapy**

**Scientific area: Social sciences**

**Scientific field: Kinesiology**

**Type of thesis: Professional work**

**Master thesis:** has been accepted by the Committee for Graduation Theses of the Faculty of Kinesiology of the University of Zagreb in the academic year 2022/2023 on February 22, 2023.

**Mentor:** *Marija Rakovac*, PhD, associate prof.

**Technical support:** *Marija Rakovac*, PhD, associate prof.

**The effect of physical activity on the microbiota-gut-brain axis and mental health**

*Berta Mihić*, 0034082641

### Thesis defence committee:

- |    |                                                   |                        |
|----|---------------------------------------------------|------------------------|
| 1. | <i>Marija Rakovac</i> , PhD, associate prof.      | chairperson-supervisor |
| 2. | <i>Tatjana Trošt Bobić</i> , PhD, assistant prof. | member                 |
| 3. | <i>Renata Barić</i> , PhD, prof.                  | member                 |
| 4. | <i>Vlatko Vučetić</i> , PhD, assistant prof.      | substitute member      |

**Ethics approval number: /**

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited** in Library of the Faculty of Kinesiology, Horvacanski zavoj 15, Zagreb

Ovim potpisima se potvrđuje da je ovo završna verzija diplomskog rada koja je obranjena pred Povjerenstvom, s unesenim korekcijama koje je Povjerenstvo zahtijevalo na obrani te da je ova tiskana verzija istovjetna elektroničkoj verziji predanoj u Knjižnici.

Mentor:

---

izv.prof.dr.sc. Marija Rakovac

Student:

---

Berta Mihić

# UTJECAJ TJELESNE AKTIVNOSTI NA OSI MIKROBIOTA-CRIJEVA-MOZAK I MENTALNO ZDRAVLJE

## Sažetak

Ljudski organizam može se smatrati složenim ekosustavom s velikom raznolikošću mikroorganizama koji žive unutar njega, a interakcije uspostavljene između mikroorganizama u gastrointestinalnom traktu i mozgu regulirane su središnjim i crijevnim živčanim sustavom. Sve više dokaza podupire važnost crijevne mikrobiote u reguliranju višestrukih funkcija povezanih s fizičkim i psihičkim zdravljem domaćina. Postoji mnogo čimbenika koji utječu na sastav crijevne mikrobiote, a među njima je i tjelesna aktivnost. Poznato je kako tjelesna aktivnost pozitivno utječe na ljudski organizam u cijelosti, a u ovom radu je detaljnije objašnjen utjecaj tjelesne aktivnosti na osi mikrobiota-crijeva-mozak i mentalno zdravlje. Mnoga istraživanja ukazuju na povezanost mikroflore crijeva, odnosno crijevnog (enteričkog) živčanog sustava s funkcijom središnjeg živčanog sustava. Kada se raznolikost crijevnih bakterija smanji dolazi do gastrointestinalnih i drugih poremećaja, među kojima su i psihički poremećaji, a taj put komunikacije poznat je kao osi mikrobiota-crijeva-mozak. S obzirom da je utvrđeno da crijeva i mozak mogu komunicirati, pretpostavlja se da tjelesna aktivnost može ublažiti simptome različitih psihičkih poremećaja. Dakle, cilj ovog diplomskog rada je objasniti komunikacijski put osi mikrobiota-crijeva-mozak, na koji način tjelesna aktivnost utječe na mikrobiom i time dovodi do promjena u crijevima i mozgu te objasniti medijatorsku ulogu tjelesne aktivnosti u utjecaju osi mikrobiota-crijeva-mozak na mentalno zdravlje.

**Ključne riječi:** crijevni mikrobiom, središnji živčani sustav, crijevni živčani sustav, komunikacijski put, psihički poremećaji

# **THE EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITY ON THE MICROBIOTA-GUT-BRAIN AXIS AND MENTAL HEALTH**

## **Abstract**

The human organism can be considered a complex ecosystem with a great variety of microorganisms living within it and the interactions established between microorganisms in the gastrointestinal tract and the brain are regulated by the central nervous system and enteric nervous system. Increasing evidence supports the importance of gut microbiota in regulating multiple functions related to the host's physical and psychological health. There are many factors that influence the composition of the intestinal microbiota, and physical activity is among them. It is known that physical activity has a positive effect on the human body, and in this thesis, the impact of physical activity on the microbiota-gut brain axis and mental health is explained in more detail. Many studies have pointed to the great connection and importance of the gut microflora, i.e. the intestinal nervous system and the function of the central nervous system. When the diversity of intestinal bacteria decreases, gastrointestinal and other disorders occur, including psychological disorders, and this communication pathway is known as the microbiota-gut-brain axis. Since it has been established that the gut and the brain can communicate, it is assumed that physical activity can alleviate the symptoms of various psychological disorders. Therefore, the goal of this thesis is to explain the communication path of the microbiota-gut-brain axis, how physical activity affects the microbiome and thus leads to changes in the gut and brain, and to explain the mediating role of physical activity in the influence of the microbiota-gut-brain axis on mental health.

**Key words:** gut microbiome, central nervous system, enteric nervous system, communication pathway, psychological disorders

## Sadržaj

|                                                                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Popis oznaka i kratica.....</b>                                                                                  | <b>8</b>  |
| <b>1.Uvod .....</b>                                                                                                 | <b>9</b>  |
| <b>2. Mikrobiota .....</b>                                                                                          | <b>11</b> |
| <b>2.1. Mikrobiota čovjeka u raznim dijelovima ljudskog organizma.....</b>                                          | <b>11</b> |
| <b>2.2. Zdrava mikrobiota.....</b>                                                                                  | <b>11</b> |
| <b>3. Crijevna mikrobiota .....</b>                                                                                 | <b>12</b> |
| <b>3.1. Bioraznolikost crijevnne mikrobiote .....</b>                                                               | <b>12</b> |
| <b>3.2. Karakteristike crijevnne mikrobiote .....</b>                                                               | <b>12</b> |
| <b>3.3. Razvoj crijevnne mikrobiote .....</b>                                                                       | <b>13</b> |
| <b>3.4. Poremećaj mikrobiote .....</b>                                                                              | <b>14</b> |
| <b>4. Os mikrobiota-crijeva-mozak .....</b>                                                                         | <b>15</b> |
| <b>4.1. Komunikacijski putevi.....</b>                                                                              | <b>15</b> |
| 4.1.1. Upalni i imunološki procesi .....                                                                            | 16        |
| 4.1.2. Neurotransmiteri .....                                                                                       | 16        |
| 4.1.3. Mikrobni nusprodukti .....                                                                                   | 16        |
| 4.1.4. Neuroendokrina i enteroendokrina signalizacija.....                                                          | 17        |
| 4.1.5. Odgovor na stres .....                                                                                       | 17        |
| 4.1.6. Propusna crijeva.....                                                                                        | 17        |
| 4.1.7. Izravno neuralno signaliziranje kroz živac vagus .....                                                       | 18        |
| <b>4.2. Utjecaj osi mikrobiota-crijeva-mozak na ljudsko zdravlje.....</b>                                           | <b>18</b> |
| <b>5. Mehanizam djelovanja tjelesne aktivnosti na os mikrobiota–crijeva–mozak.....</b>                              | <b>21</b> |
| <b>5.1. Uključenost osi crijevo-mozak u stres izazvan vježbanjem .....</b>                                          | <b>23</b> |
| <b>6. Medijatorska uloga tjelesne aktivnosti u utjecaju osi mikrobiota-crijeva-mozak na mentalno zdravlje .....</b> | <b>24</b> |
| <b>6.1. Tjelesna aktivnost u djetinjstvu i adolescenciji.....</b>                                                   | <b>24</b> |
| <b>6.2. Tjelesna aktivnost i raznolikost crijevnne mikrobiote.....</b>                                              | <b>25</b> |
| <b>6.3. Tjelesna aktivnost i kratkolančane masne kiseline .....</b>                                                 | <b>27</b> |
| <b>6.4. Umjerena i intenzivna tjelesna aktivnost.....</b>                                                           | <b>28</b> |
| <b>6.5. Utjecaj tjelesne aktivnosti na raspoloženje i ponašanje .....</b>                                           | <b>28</b> |
| <b>6.6. Tjelesna aktivnost i neurodegenerativne bolesti .....</b>                                                   | <b>30</b> |
| <b>6.7. Utjecaj tjelesne aktivnosti na kognitivne disfunkcije izazvane prehranom bogatom masnoćama .....</b>        | <b>32</b> |
| <b>7. Zaključak.....</b>                                                                                            | <b>35</b> |
| <b>8. Literatura.....</b>                                                                                           | <b>36</b> |



## Popis oznaka i kratica

AB - Alzheimerova bolest

ANS (eng. *autonomic nervous system*; ANS) - autonomni živčani sustav

BBB (eng. *blood-brain barrie*; BBB) - krvno-moždana barijera

BDNF (eng. *brain derived neurotrophic factor*; BDNF) - neurotrofni moždani faktor

CNS (eng. *central nervous system*; CNS) - središnji živčani sustav

CUMS (eng. *chronic unpredictable mild stress*; CUMS) - kronični nepredvidivi blagi stres

EEC (eng. *enteroendocrine cells*; EEC) - enteroendokrine stanice

ENS (eng. *enteric nervous system*; ENS) - enterički živčani sustav

GABA (eng. *Gamma-aminobutyric acid*; GABA) - gama-aminomaslačna kiselina

GBA (eng. *gut-brain axis*; GBA) - crijevno-mozgovna os

GI – gastrointestinalni

GIT - gastrointestinalni trakt

GM (eng. *gut microbiota*; GM) - crijevna mikrobiota

HFD (eng. *high-fat diet*; HFD) – prehrana bogata masnoćama

HPA (eng. *hypothalamus-pituitary-adrenal axis*; HPA) - hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežna os

LPS – lipopolisaharidi

MDD (eng. *Major Depressive Disorder*; MDD) - veliki depresivni poremećaj

PB - Parkinsonova bolest

PNS (eng. *peripheral nervous system*; PNS) - periferni živčani sustav

SCFA (eng. *short-chain fatty acid*; SCFA) - kratkolančane masne kiseline

SIC - sindrom iritabilnog crijeva

TA - tjelesna aktivnost

UBC - upalna bolest crijeva

VN (eng. *vagus nerve*; VN) – živac vagus

## 1.Uvod

Mikrobiotu čovjeka sačinjavaju svi mikroorganizmi koji nastanjuju ljudsko tijelo, a najveći dio otpada na bakterije. Većina tih mikroorganizama se nalazi u probavnom sustavu, osobito crijevu. Sastav mikrobiote varira među ljudima, odnosno, mikrobiota koja kolonizira pojedinog čovjeka je jedinstvena. Na sastav mikrobiote utječu brojni čimbenici kao što su dob, genetika, prehrana, okoliš, izloženost mikroorganizmima, stil života i podneblje. Ljudska mikrobiota ima važnu ulogu u imunološkom sustavu, tj. u održavanju homeostaze. Stoga, bilo kakav poremećaj u sastavu mikrobiote utječe na zdravlje odnosno može utjecati na razvoj određenih bolesti. Problemi se mogu javiti u gastrointestinalnom traktu kao npr. sindrom iritabilnog crijeva, ali također se mogu javiti i neke psihičke i neurodegenerativne bolesti. S obzirom na to mikrobiota ima velik utjecaj na mozak, tj. ponašanje. Povezanost crijeвне mikrobiote i ponašanja se očituje kroz os mikrobiota-crijeva-mozak koja predstavlja dvosmjernu komunikaciju između crijevnog i središnjeg živčanog sustava. Crijevni živčani sustav ima velik broj živčanih stanica koje su sposobne komunicirati sa središnjim živčanim sustavom i na taj način utjecati na raspoloženje i mentalno zdravlje. Ukoliko nastupe promjene u crijevnoj mikrobioti, to može utjecati na komunikaciju između crijeva i mozga kroz neuroendokrinu, imunološku i neuronsku regulaciju, a posebno putem živca vagusa i hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osi. Dakle, ako nastupi poremećaj, crijevni živčani sustav poduzima akciju koja je obično nepovoljna za zdravlje. Crijevna mikrobiota putem lipopolisaharida može oštetiti crijevenu sluznicu što dovodi do otpuštanja proupalnih citokina koji povećavaju aktivaciju hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežne osi (HPA), a takvo je stanje prisutno kod osoba koje pate od gastrointestinalnih i psihičkih poremećaja. Također, poremećaji vagalnog živca mogu uzrokovati disfunkciju crijevnog živčanog sustava i tako negativno utjecati na zdravlje domaćina. Nadalje, pokazalo se da bakterije unutar crijeva mogu proizvoditi neurotransmitere poput gama-aminomaslačne kiseline (GABA) i serotonina koji pozitivno utječu na psihičko zdravlje, te kratkolančane masne kiseline koje su isto kao i neurotransmiteri povezane sa zdravljem osi crijeva-mozak. S obzirom da se promjene u crijevima zbivaju zbog različitih vanjskih i unutarnjih faktora, koji posljedično utječu na mozak, postavlja se pitanje na koji način tjelesna aktivnost može utjecati na mikrobiotu, tj. mentalno zdravlje. Dokazi pokazuju da tjelovježba utječe na promjene u crijevnoj mikrobioti, tj. potiče povećanje raznolikosti korisnih bakterija, a raznolik crijevni mikrobiom je važan za održavanje mikroglije. Stoga dokazi sugeriraju da bi tjelesna aktivnost mogla na taj način ublažiti različite psihičke poremećaje te je predložena kao učinkovita antidepressivna metoda.

Cilj ovog diplomskog rada je objasniti komunikacijski put osi mikrobiota-crijeva-mozak, na koji način tjelesna aktivnost utječe na mikrobiom i time dovodi do promjena u crijevima i mozgu te objasniti medijatorsku ulogu tjelesne aktivnosti u utjecaju osi mikrobiota-crijeva-mozak na mentalno zdravlje.

## 2. Mikrobiota

Ljudsko tijelo nastanjeno je velikim brojem bakterija, arheja, virusa i jednostaničnih eukariota, a mikrobiotu čovjeka čine mikroorganizmi koji žive u simbiozi s ljudskim tijelom. Mikrobiota kolonizira gotovo svaku površinu ljudskog tijela, a najviše kolonizirani organ je gastrointestinalni trakt (GIT) (Sekirov i suradnici, 2010). Na sastav mikrobiote utječe mnogo različitih čimbenika, razlikuje se među ljudima i za svakog je čovjeka jedinstvena. Iako ne postoje osobe s jednakim sastavom mikrobiote, mogu postojati sličnosti kod nekih ljudi (npr. ista rasa). Nije u potpunosti utvrđeno što je zdrava mikrobiota, međutim poznata je njezina uloga u održavanju zdravlja (Antal i suradnici, 2019).

### 2.1. Mikrobiota čovjeka u raznim dijelovima ljudskog organizma

Mikrobiom kao pojam obuhvaća čitavo stanište, što uključuje mikroorganizme, njihove genome i okolišne čimbenike, a mikrobne zajednice se nalaze u raznim dijelovima ljudskog organizma. Njihova raznolikost ovisi o pojedinom stanju okoliša. Ljudski mikrobiom se sastoji od velikog broja mikrobiota koje se nalaze u različitim organskim sustavima (koža, usta, nos, uši, rodnica, crijevni trakt) te na pojedinim mjestima prevladavaju oni mikrobi koji mogu rasti pod određenim uvjetima okoliša (Bačić, 2021). Glavna sastavnica zdrave ljudske mikrobiote su bakterije i do sada je najviše otkriveno o njihovoj ulozi. Smatra se da oko 99% mikrobioma čine geni bakterija, a stanište ljudske mikrobiote koje je najviše istraženo je debelo crijevo. Bakterije koje prevladavaju u debelome crijevu su *Bacteroidetes* i *Firmicutes*, a u manjem broju su prisutne *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* i *Fusobacteria* (Antal i suradnici, 2019).

### 2.2. Zdrava mikrobiota

Smatra se da zdravi mikrobiom karakterizira njegov potencijal za odupiranje štetnim pojavama i za oporavak nakon različitih izloženosti smetnjama koje mogu narušiti ravnotežu i zdravlje. Kao što je već ranije navedeno mikrobiota se razlikuje među zdravim osobama i svaki je čovjek koloniziran jedinstvenom mikrobiotom, a ulogu u raznovrsnosti mikrobiote mogu imati prehrana, okoliš, genetika, rana izloženost mikroorganizmima, razlike u geografskom podneblju i životni stil. Mikrobiota se na neki način može izdvojiti kao poseban organ zbog svoje metaboličke, imunološke i zaštitne uloge (Antal i suradnici, 2019). Znanstvenici zaključuju da zdravu mikrobiotu čine stabilna zajednica i velik broj različitih vrsta (Adrović, 2019).

### 3. Crijevna mikrobiota

Ljudsko crijevo je složen, dinamičan i heterogen sustav sa značajnim ulogama tijekom homeostaze i bolesti. Sadrži  $10^{13}$ - $10^{14}$  mikroorganizama, težina u odrasle osobe mu je oko jednog kilograma, a većina bakterija nalazi se u debelom crijevu (Cammisuli i suradnici, 2022). Mikrobiom crijeva kodira više od 3 milijuna gena koji proizvode tisuće metabolita, dok se ljudski genom sastoji od približno 23 000 gena (Rinninella i suradnici, 2019). Procjenjuje se da debelo crijevo sadrži preko 70% svih mikroba u ljudskom tijelu. Ljudska crijeva imaju procijenjenu površinu teniskog terena ( $200 \text{ m}^2$ ) i s obzirom na to, predstavljaju glavnu površinu za mikrobnu kolonizaciju. GIT je prigodno mjesto za kolonizaciju jer je bogat molekulama koje mikrobi mogu koristiti kao hranjive tvari (Sekirov i suradnici, 2010).

#### 3.1. Bioraznolikost crijevne mikrobiote

Najzastupljenije vrste koje nastanjuju GIT su *Firmicutes* i *Bacteroidetes* i čine 90% mikrobiote crijeva, a potom slijede *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* i *Verrucomicrobia*. Koljeno *Firmicutes* čini 64% crijevne mikrobiote, sastoji se od oko 200 različitih rodova, a među njima su *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium* (95%), *Enterococcus* i *Ruminococcus*. U koljenu *Bacteroidetes* koji čini 23% crijevne mikrobiote dominiraju *Bacteroides* i *Prevotella* (Bačić, 2021). Kod pojedinca su vrste uglavnom stabilne čitavog života i zajedničke su kod članova kućanstva, odnosno obitelji (Belamarić, 2020).

#### 3.2. Karakteristike crijevne mikrobiote

Osim što crijevna mikrobiota (eng. *gut microbiota*; GM) održava homeostazu, također ima utjecaj na imunološki sustav, metaboličke procese, fiziološke funkcije, probavljanje hrane te štiti od patogena. Kada dođe do poremećaja ravnoteže i nastanka disbioze posljedično se javljaju neke bolesti GIT-a (Antal i suradnici, 2019). Mikrobi proizvode kratkolančane masne kiseline (eng. *short-chain fatty acid*; SCFA) koje kao hranjive tvari koriste kolonociti i stanice mikroglije mozga, podržavaju metabolizam kolesterola i reguliraju različite hormone uključene u regulaciju apetita (Dalton i suradnici, 2019). Također, bakterije u crijevima su sposobne lučiti gama-aminomaslačnu kiselinu (eng. *Gamma-aminobutyric acid*; GABA), dušikov (II) oksid, acetilkolin, noradrenalin, dopamin te serotonin. Ovo je važno jer oni djeluju poput neurotransmitera, omogućuju prijenos podražaja i na taj način utječu na crijevnu živčanu mrežu. S obzirom na navedeno došlo je do otkrića da mikrobiota ima još jednu važnu ulogu, a to je njezin utjecaj na mozak i ponašanje (Adrović, 2019).

### 3.3. Razvoj crijevne mikrobiote

Čimbenici koji imaju utjecaj na razvoj mikrobiote kod djeteta do treće godine života su način porođaja, upotreba antibiotika i oblik prehrane (Adrović, 2019). Ranije se smatralo da proces kolonizacije počinje kada dijete dođe u kontakt s vanjskim okolišem, ali nedavno je dokazano da mekonij, prvi uzorak stolice novorođenčeta, nije sterilan i naseljavanje probavnog sustava počinje već *in utero* (Antal i suradnici, 2019). Majčina prehrana i način poroda oblikuju mikrobiotu novorođenčeta, npr. pretilost majke ima velik utjecaj na mikrobiotu djeteta (Belamarić, 2020). Dokaz da neposredni kontakt s mikrobima tijekom poroda može utjecati na razvoj crijevne mikrobiote dolazi iz činjenice da intestinalna mikrobiota dojenčadi i vaginalna mikrobiota njihovih majki pokazuju sličnosti. Novorođenčad rođena carskim rezom ima drugačiji mikrobni sastav u usporedbi s novorođenčadi rođenom vaginalno (Sekirov i suradnici, 2010). Mikrobiota dojenčadi rođene carskim rezom je osiromašena i odgođena u kolonizaciji roda *Bacteroides* (Thursby i Juge, 2017). Također, carski rez je povezan s povećanim rizikom od kroničnih imunoloških poremećaja kao što su astma, sistemski poremećaji vezivnog tkiva, juvenilni artritis, upalna bolest crijeva i pretilost (Rinninella i suradnici, 2019). Nakon rođenja događa se prijenos među članovima obitelji, a na njega može utjecati broj osoba i bliskost, socijalne interakcije, otpornost na kolonizaciju. Upravo taj prijenos ima veliku važnost za njihovo širenje i održivost u populaciji. Jedan od čimbenika koji imaju utjecaj na smanjenu raznolikost mikroorganizama je uzimanje antibiotika tijekom prve tri godine života, također kada majka uzima antibiotike u trudnoći to može za posljedicu imati razvoj autizma kod djeteta. Izloženost antibioticima kod djece je povezana s razvitkom upalne bolesti crijeva i predispozicijom za astmu i pretilost. Zato je izlaganje mikroorganizmima vrlo važno za sazrijevanje imunološkog sustava (Belamarić, 2020).

Raznolikost mikrobiote raste s godinama sve dok se ne razvije stabilni sastav mikrobiote odraslih kojom dominiraju tri vrste bakterija, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* i *Actinobacteria* koje su rezultat sazrijevanja zbog utjecaja genetike, okoliša, prehrane, načina života i fiziologije crijeva. U dobi od otprilike tri godine sastav i raznolikost crijevne mikrobiote djeteta najbliži su onima kod odraslih (Rinninella i suradnici, 2019). Prehrana je još jedan važan čimbenik u razvoju sastava mikrobiote. Već u ranoj dobi postoji utjecaj prehrane na mikrobiom, pa se tako mikrobiota dojene djece i one hranjene formulom značajno razlikuje u sastavu i raznolikosti. Osim toga, prehrambene navike mogu utjecati na sastav mikrobiote, a pothranjenost rezultira manjim brojem *Bacteroidetes* za koje se pokazalo da su specijalizirane za razgradnju ugljikohidrata (Ottman i suradnici, 2012).

Osim početka života, mikrobiota prolazi kroz značajne promjene prema drugom kraju života, tj. starosti. To uključuje čimbenike kao što su promjene u načinu života, prehranbeno ponašanje, povećanje stope infekcija i upalnih bolesti, a time i potrebu za više lijekova (Ottman i suradnici, 2012). Kod ljudi starijih od 65 godina mikrobiom pokazuje značajnije razlike u usporedbi s mlađim osobama, odnosno starije osobe imaju manju raznolikost mikrobiote (Bačić, 2021). Mikroflora crijeva mijenja se kroz cijeli život, od samog rođenja, kroz adolescenciju i sve do starosti, a te promjene otežavaju procjenu njihova broja (Adrović, 2019).

### **3.4. Poremećaj mikrobiote**

Poremećaj mikrobiote, odnosno disbioza, utječe na razvoj različitih bolesti (Antal i suradnici, 2019). Bilo kakav disbalans može prouzročiti pojavu nekih psiholoških stanja (depresija, anksioznost, autizam), ali i pretilost, dijabetes tipa 2, sindrom iritabilnog crijeva (SIC) i Crohnovu bolest (Adrović, 2019). Nadalje, disbiotičke promjene crijevne mikrobiote mogu dovesti do lokalne upale i povećane propusnosti gastrointestinalne stijenke što dovodi do povećanja cirkulacije lipopolisaharida (LPS). Oni aktiviraju proizvodnju sustavnih medijatora upale (tj. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$ ) za koje je utvrđeno da su veći u psihijatrijskih bolesnika, poput onih koji pate od shizofrenije (Cammisuli i suradnici, 2022). Otkriveno je da pojedinci s dijagnosticiranim upalnim stanjima kao što su SIC i pretilost imaju niže kognitivne funkcije i više pojava psihijatrijskih simptoma povezanih sa stresom, kao što je anksioznost. Zanimljivo je da promjena crijevnog mikrobioma kroz dodatak probiotika poboljšava simptome psiholoških poremećaja (npr. depresija i tjeskoba) i kogniciju te pozitivno podupire gastrointestinalnu (GI) funkciju (Dalton i suradnici, 2019).

Disbioza može nastati zbog vanjskih i unutarnjih promjena (npr. izmjene u prehrani, konzumacija antibiotika, starenje, utjecaj iz okoliša) (Antal i suradnici, 2019). Prehrana siromašna vlaknima i bogata mastima, uporaba antibiotika i prekomjerna upotreba dezinfekcijskih sredstava dovodi do slabe raznolikosti bakterija u crijevima. S obzirom na to moguće je da postoji povezanost s povećanjem broja autoimunih bolesti i alergija te može doći do izumiranja bakterija na višoj populacijskoj razini ako se takav stil života ne izmjenjuje generacijama. Nije definirano je li disbioza uzrok ili posljedica neke bolesti. Razlikovanje uzroka od posljedice je otežano jer nekad disbioza može uzrokovati bolest, ali i bolest može uzrokovati disbiozu (Belamarić, 2020). Neovisno o tome je li disbioza uzrok ili posljedica neke bolesti, ona će vjerojatno pogoršati njezino napredovanje i samim time utjecati na odabir metode koja je potrebna za ponovnu uspostavu simbioze (Bokan i Hauser, 2018).

#### **4. Os mikrobiota-crijeva-mozak**

Os mikrobiota-crijeva-mozak (eng. *gut-brain axis*; GBA) predstavlja termin za dvosmjernu komunikacijsku mrežu koja povezuje crijevni živčani sustav (eng. *enteric nervous system*; ENS) i središnji živčani sustav (eng. *central nervous system*; CNS) (Appleton, 2018). ENS je jedan od glavnih dijelova autonomnog živčanog sustava (eng. *autonomic nervous system*; ANS), a ANS je dio perifernog živčanog sustava (eng. *peripheral nervous system*; PNS). ANS ima ulogu nadziranja fizioloških funkcija organizma koje su van utjecaja naše volje i dijeli se na simpatički i parasimpatički živčani sustav. Crijevni živčani sustav je jedini dio PNS-a koji ima veliki broj živčanih stanica, a te stanice imaju sposobnost za lokalnu, autonomnu funkciju koja ostvaruje izravnu komunikaciju sa središnjim živčanim sustavom. CNS i ENS zajedno surađuju u kontroli gastrointestinalnog trakta u kontekstu lokalnih i fizioloških potreba čitavog organizma (Grčić i suradnici, 2022). Dakle, ANS, hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežna os (eng. *hypothalamus-pituitary-adrenal axis*; HPA) i živci unutar GIT-a povezuju crijeva i mozak, dopuštajući mozgu da utječe na crijeвне aktivnosti i crijevima da utječu na raspoloženje, spoznaju i mentalno zdravlje. Dokazi sugeriraju da crijeвна mikrobiota duboko utječe na odnos crijeva i mozga, tj. mentalno stanje, emocionalnu regulaciju, neuromuskularnu funkciju i regulaciju HPA (Appleton, 2018). Nadalje, vagalni živac je ključna sastavnica u osi crijeva-mozak jer sakuplja sve nužne informacije svojim aferentnim vlaknima, dok eferentnim vlaknima pokreće adekvatni živčani refleks.

Crijeвна mikrobiota luči neurotransmitere i metabolite koji su zaslužni za stimulaciju živčanih refleksa u CNS-u i ENS-u, stoga ima ključnu ulogu u crijevno-mozgovnoj osi. Osim što imaju pozitivne utjecaje na os također mogu imati i nepovoljan utjecaj koji je primijećen kod neuropsiholoških i gastrointestinalnih poremećaja (Grčić i suradnici, 2022). Dakle, nekoliko poremećaja raspoloženja, kao što su anksioznost, depresija i poremećaji iz spektra autizma sada imaju dobro utvrđene veze s funkcionalnim poremećajima probavnog sustava, dok bolesti probavnog trakta (npr. sindrom iritabilnog crijeva) često uključuju psihološke komorbiditete povezane s promjenom crijevnog mikrobioma. Osim toga, istraživanja su pokazala da sastav crijevnih bakterija utječe na neurološki razvoj fetusa i novorođenčeta, a prehrana također utječe na kognitivnu funkciju putem crijevnog mikrobioma (Appleton, 2018).

##### **4.1. Komunikacijski putevi**

Prema Halversonu i Alagiakrishnanu (2020), os mikrobiota-crijeva-mozak čini dvosmjernu komunikaciju između mozga i GM-a koristeći imunološke i upalne putove, neurotransmitere,



mikrobne nusprodukte, neuroendokrinu i enteroendokrinu signalizaciju, odgovor na stres i živac vagus.

#### 4.1.1. Upalni i imunološki procesi

Crijevna mikrobiota stimulira otpuštanje citokina i kemokina što omogućuje regulaciju bakterijske populacije u crijevima, jer se bakterije kolonizirane u crijevima moraju kontrolirati kako bi se spriječilo širenje kroz tijelo domaćina (Halverson i Alagiakrishnan, 2020). Međutim, u situaciji povećane upale (npr. stres), crijevna barijera može oslabiti ("propusna crijeva") što dovodi do bakterijske infiltracije i povećanja lipopolisaharida u plazmi (Halverson i Alagiakrishnan, 2020). Studije su pokazale da crijevne bakterije mogu izazvati neuroupalni odgovor i čak utjecati na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA) povećanjem proizvodnje citokina i kemokina, koji mogu dospjeti u mozak putem krvi, limfnog sustava, vagalnog živca i putem povećane propusnosti krvno-moždane barijere (eng. *blood-brain barrier*; BBB) (Halverson i Alagiakrishnan, 2020). U situaciji povećane propusnosti krvno-moždane barijere, citokini mogu djelovati na područja mozga uključujući hipotalamus i cirkumventrikularne organe. Interleukin 1 (IL-1) i IL-6 također mogu aktivirati HPA os. U studijama na životinjama utvrđeno je da crijevna mikrobiota ima kontrolu nad integritetom BBB i da je raznolik crijevni mikrobiom važan za održavanje i sazrijevanje mikroglije (Halverson i Alagiakrishnan, 2020).

#### 4.1.2. Neurotransmiteri

Bakterije unutar crijevnog mikrobioma proizvode različite neurotransmitere, a među glavnima su gama-aminomaslačna kiselina, norepinefrin, dopamin, acetilkolin i serotonin. Razne crijevne bakterije su također (npr. *Clostridium*) uključene u metabolizam triptofana, prekursora za serotonin, koji je ključni neurotransmiter povezan s različitim psihijatrijskim poremećajima, poput anksioznosti i depresije (Halverson i Alagiakrishnan, 2020).

#### 4.1.3. Mikrobni nusprodukti

Bakterije crijevne mikrobiote mogu izlučivati različite bioaktivne spojeve uključujući bakteriocine, žučne kiseline, kolin i kratkolančane masne kiseline, pri čemu bakteriocini imaju antimikrobnu ulogu inhibicije rasta drugih bakterija, dok žučne kiseline pomažu u apsorpciji lipida i utječu na regulaciju populacije bakterija u tankom crijevu (Halverson i Alagiakrishnan, 2020). Utvrđeno je da SCFA igraju ulogu u neurološkim i psihijatrijskim poremećajima, kao što su anksioznost i depresija te Alzheimerova demencija (Halverson i Alagiakrishnan, 2020).

Nadalje, SCFA dobivene iz mikrobiote mogu prijeći krvno-moždanu barijeru i pokazalo se da reguliraju homeostazu mikroglije, koja je potrebna za pravilan razvoj mozga i homeostazu moždanog tkiva, te je uključena u modulaciju ponašanja. Važno je napomenuti da su poremećaji u metabolizmu SCFA uključeni u razvoj autizma kroz poremećaj mikroglijalne komunikacije i funkcije (Appleton, 2018).

#### 4.1.4. Neuroendokrina i enteroendokrina signalizacija

GM također može komunicirati sa CNS-om preko crijevnih endokrinih stanica. Unutar crijeva nalaze se osjetne stanice, poznate kao enteroendokrine stanice (eng. *enteroendocrine cells*; EEC) koje metaboličkim i bihevioralnim prilagodbama mogu koordinirati promjene u luminalnom sadržaju hranjivih tvari u crijevima (Halverson i Alagiakrishnan, 2020). EEC mogu detektirati signale iz mikrobiote receptora za metabolite mikrobiote i igrati veliku ulogu u detekciji luminalnog bakterijskog sadržaja i proizvoda koji mogu regulirati GI motilitet, sekreciju i unos hrane (Halverson i Alagiakrishnan, 2020). Mikrobiom crijeva može potaknuti EEC na oslobađanje neuropeptida i hormona kao što su grelin, gastrin, oreksin, galanin, kolekistokinin, leptin i neuropeptid Y koji mogu utjecati na perifernu neuralnu komunikaciju i centralno modulirati ponašanje (Halverson i Alagiakrishnan, 2020).

#### 4.1.5. Odgovor na stres

Utjecaj stresa je značajan za crijevnu mikrobiotu zbog procesa mikrobne disbioze i uključen je u razne poremećaje mentalnog zdravlja. Kada pojedinac doživi stvarnu ili percipiranu prijetnju stres akutno aktivira HPA os što dovodi do oslobađanja hormona koji utječu na ponašanje, a ako je takva aktivacija produljena, dolazi do povećane neuroupale koja je prisutna u raznim stanjima mentalnog zdravlja, kao što su anksioznost i depresija, bipolarni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, Alzheimerova demencija i shizofrenija (Halverson i Alagiakrishnan, 2020).

#### 4.1.6. Propusna crijeva

Mikrobna disbioza i proupalna stanja su značajno povezani. Stres može dovesti do povećanja propusnosti crijeвне barijere uzrokujući "propusna crijeva", što može uzrokovati prolazak bakterija i njihovih produkata kroz sluznicu (Halverson i Alagiakrishnan, 2020). Takvo premještanje bakterija može dovesti do autointoksikacije koja pridonosi kroničnom upalnom stanju koje se nalazi u mnogim poremećajima mentalnog zdravlja kao što su Alzheimerova bolest i shizofrenija (Halverson i Alagiakrishnan, 2020).

#### 4.1.7. Izravno neuralno signaliziranje kroz živac vagus

Živac vagus (eng. *vagus nerve*; VN), koji se sastoji od 80% aferentnih i 20% eferentnih vlakana, primarna je komponenta parasimpatičkog živčanog sustava (Halverson i Alagiakrishnan, 2020). Živac vagus može komunicirati s GM-om i prenijeti te informacije u središnji živčani sustav, što dovodi do izravne aktivacije neurona mozga. Određene bakterije mogu komunicirati s mozgom i mijenjati ponašanje domaćina pomoću živca vagusa (Halverson i Alagiakrishnan, 2020). VN aktivno sudjeluje u dvosmjernim interakcijama između crijevne mikrobiote i mozga kako bi se održala homeostaza u velikom mozgu i crijevima. Poremećaji živaca mogu uzrokovati disfunkciju CNS-a, npr. poremećaje raspoloženja ili neurodegenerativne bolesti ili gastrointestinalne patologije, poput upalne bolesti crijeva i sindroma iritabilnog crijeva. Prethodne studije pokazale su da vagusna eferentna vlakna reguliraju odgovore na okolišne ili patofiziološke uvjete u gastrointestinalnom sustavu putem otpuštanja neurotransmitera. Manja neodgovarajuća aktivacija VN-a rezultira prekomjernom aktivacijom i povišenjem neurotransmitera, čime se oštećuje probavni proces i utječe na motilitet želuca (Ma i suradnici, 2019). Zanimljivo je da stres inhibira VN i ima štetne učinke na GIT i mikrobiotu, te je uključen u patofiziologiju gastrointestinalnih poremećaja kao što su sindrom iritabilnog crijeva i upalna bolest crijeva (UBC) koje su obje karakterizirane disbiozom. Nizak vagalni tonus opisan je u bolesnika sa SIC-om i UBC-om, što pogoduje perifernoj upali (Bonaz i suradnici, 2018).

#### 4.2. Utjecaj osi mikrobiota-crijeva-mozak na ljudsko zdravlje

Poznato je da interakcije između crijevne mikrobiote i mozga domaćina mogu igrati ulogu u mentalnom zdravlju, sprječavanju ili promicanju bolesti kao što su depresija i anksioznost i djelovati na modulaciju raspoloženja (Donati Zeppa i suradnici, 2022).

Razvoj živčanog sustava kontinuirani je složeni proces koji počinje prije rođenja i završava smrću te također djelomično ovisi o signalima koji dolaze iz okoline crijeva, posebno signalima iz mikroorganizama. Mikrobiom i njegovi metaboliti uključeni su u neuropeptidima, ali također reguliraju procese poput stvaranja krvno-moždane barijere, mijelinizacije, neurogeneze ili sazrijevanja mikroglije. Pokazalo se da sazrijevanje mikroglije ovisi o dovoljnoj količini SCFA koje proizvode crijevni mikroorganizmi (Schlegel i suradnici, 2019). SCFA imaju ulogu u skladištenju energije i ugljika što dovodi do rasta mikrobiote, stvaraju osjećaj sitosti, stimuliraju cirkulaciju krvi u debelom crijevu, peristaltiku, resorpciju vode i soli. Također mogu prolaziti krvno-moždanu barijeru i na taj način utjecati na CNS (Adrović, 2019). Osim

što je glavni izvor energije kolonocita (epitelnih stanica sluznice debelog crijeva), butirat također potiče nicanje dendrita, povećava količinu neurosinapsije, podržava procese učenja i dugoročno pamćenje. Butirat izravno pridonosi povećanju motiliteta u crijevima, dok propionat smanjuje pokretljivost crijeva i olakšava izlučivanje. Probavni mikrobiom također je vrlo usko povezan sa sistemskim upalnim promjenama. Mikrobná disbioza i povećana crijevna propusnost može izazvati upalni odgovor u tijelu povećanjem razine IL-6. Ova se molekula redovito nalazi u serumu i mozgu osoba s Alzhemеровom bolesti (Schlegel i suradnici, 2019).

Nadalje, HPA os regulira odgovor organizma na mnoštvo stresora (npr. fizičkih ili mentalnih). Aferentna povratna sprega iz crijeva preko živca vagusa djeluje na hipotalamus i hipokampus, što rezultira aktivacijom HPA. Poremećaj sloja sluznice crijeva putem lipopolisaharida potiče oslobađanje proupalnih citokina, koji mogu pretjerano pojačati HPA aktivaciju. Hiperreaktivnost HPA osi i poremećaji u crijevnom mikrobiomu nalaze se kod onih koji pate i od SIC-a i psiholoških poremećaja (Dalton i suradnici, 2019).

Metaboliti i molekule koje proizvode crijevni mikroorganizmi također imaju vrlo važnu ulogu. Poznato je da je gama-aminomaslačna kiselina glavni ljudski inhibitorni neurotransmitter i da je proizvode sojevi *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. GABA je također uključena u proliferaciju progenitorskih neurona, formiranje sinapsi i suzbijanje upalnih reakcija u tijelu (Schlegel i suradnici, 2019). GABA služi i kao zaštita crijevnih bakterija i crijeva od prekiselog pH, a njena disfunkcija povezana je s određenim kroničnim pojavama kao što su anksioznost i depresija (Adrović, 2019).

Druga važna molekula na koju utječe crijevna mikrobiota je serotonin (5-HT). Do 95% ukupnog serotonina u tijelu nalazi se u gastrointestinalnom traktu. 5-HT ima nezamjenjivu ulogu u funkciji motiliteta GIT-a. Smatra se da mikroorganizmi neizravno stimuliraju stanice u crijevima da pohranjuju i oslobađaju 5-HT (Schlegel i suradnici, 2019). Crijevni mikrobiom izravno utječe na funkcije mozga kontrolirajući regulaciju serotonina. Dakle, disregulacija serotoninergičkog sustava pronađena je u patogenezi neuropsihijatrijskih bolesti poput anksioznosti i depresije. Serotonin je ključni neurotransmitter i hormon, često poznat kao jedan od primarnih regulatora raspoloženja i kognicije te sudjeluje u regulaciji velikog broja moždanih funkcija. Aminokiselina triptofan, koja sudjeluje u sintezi serotonina, je jedan od značajnijih metabolita (Adrović, 2019). Dakle, serotonin je ključna signalna molekula unutar

osi mikrobiom–crijeva–mozak koja može utjecati na rad mozga i crijeva (Dalton i suradnici, 2019).

Neurotrofni moždani faktor (eng. *brain derived neurotrophic factor*; BDNF) ima ključnu neuroprotektivnu ulogu u održavanju neurona zdravima i potiče rast i diferencijaciju novih neurona u CNS-u (Adrović, 2019). Najveća aktivnost BDNF-a je zabilježena u hipotalamusu i korteksu mozga, a upravo tamo ima veliku ulogu u učenju, pamćenju i višim kognitivnim procesima (Adrović, 2019). Kronična depresija je povezana sa smanjenom razinom BDNF-a te mnogi antidepresivni lijekovi djeluju na način da povećavaju njegovu ekspresiju u mozgu. Zanimljivo je da butirat utječe na ekspresiju BDNF-a u hipokampusu (Adrović, 2019).

## **5. Mehanizam djelovanja tjelesne aktivnosti na os mikrobiota–crijeva–mozak**

Proliferacija nekih bakterijskih sojeva je moguća putem tjelesne aktivnosti (TA), ali čini se da osnovni crijevni mikrobiom ostaje stabilan od odrasle dobi do starije dobi, dok bi se činilo da 20-60% bakterijske raznolikosti može biti pod utjecajem prehrane i tjelesne aktivnosti (Cataldi i suradnici, 2022). Iako ne postoji zlatni standard za zdravlje crijeva, TA može pogodovati rastu korisnih bakterija i crijevnih stanica koje održavaju cjelovitost crijevne površine, koja djeluje kao prva obrana protiv patogena (Cataldi i suradnici, 2022). Poremećaj crijevne barijere smatra se jednim od mehanizama velike depresije i drugih kognitivnih i bihevioralnih promjena, pri čemu os crijevo-mozak igra ulogu u posredovanju tih procesa. U tom kontekstu, čini se da TA može utjecati na ovu dvosmjernu komunikacijsku interakciju kroz os crijevo-mozak. Dvosmjerna komunikacija između crijeva i mozga ima embriogeno podrijetlo jer CNS i ENS imaju identičnu tkivnu derivaciju (Cataldi i suradnici, 2022). Komunikacija između ova dva sustava postiže se kroz neuroendokrinu, imunološku i neuronsku regulaciju, a posebno je posredovana putem signala koji putuju preko živca vagusa i hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osi, čime promjene u crijevnoj mikrobioti mogu utjecati na komunikaciju koja se odvija između crijeva i mozga (Cataldi i suradnici, 2022). Već je spomenuto da spojevi koje luči crijevna mikrobiota, kao što su SCFA, žučne kiseline i triptofan, mogu utjecati na enteroendokrine stanice i širenje signala na velike udaljenosti te aktiviranje živca vagusa (Cataldi i suradnici, 2022). Na primjer, informacija o neravnoteži sastava crijevne mikrobiote, prenesena CNS-u vagalnim živcem može potaknuti odgovor koji će po zdravlje domaćina djelovati nepovoljno ili, pak, crijevna mikrobiota putem LPS-a može oštetiti crijevnju sluznicu, potaknuti otpuštanje proupalnih citokina koji mogu hiperstimulirati HPA, što je povezano s psihološkim poremećajima (Cataldi i suradnici, 2022).

Redovita tjelovježba se pokazala korisnom u smanjenju razine stresa i također je predložena kao učinkovita antidepresivna metoda, pri čemu dokazi sugeriraju da vježbanje može ublažiti depresiju neuromolekularnim mehanizmima, kao što su povećana dostupnost serotonina, regulacija aktivnosti HPA osi i ekspresija neurotrofnih čimbenika (Donati Zeppa i suradnici, 2022). Utvrđeno je da crijeva i mozak mogu komunicirati ovim putovima, pri čemu na ovu vezu utječe crijevna mikrobiota te se pretpostavlja da tjelesna aktivnost može ublažiti simptome povezane sa stresom i depresiju modifikacijom sastava i funkcije crijevne mikrobiote (Donati Zeppa i suradnici, 2022). Tjelovježba potiče povećanje raznolikosti i bogatstva mikrobiote te obilje korisnih vrsta bakterija. Ove izmjene utječu na os mikrobiota-crijeva-mozak različitim mehanizmima, poput aktivacije živca vagusa, modulacije metabolizma

neurotransmitera (konverzija triptofana i proizvodnja više od 90% serotonina u crijevima), regulacije HPA osi, povećanja proizvodnje SCFA i crijevnih hormona (Donati Zeppa i suradnici, 2022). Dobro je poznato da je normalna proizvodnja neurotransmitera i SCFA povezana s raznolikošću crijevne mikrobiote i zdravom osi između crijeva i mozga. U tom kontekstu, povećana raznolikost mikrobiote izazvana okolišnim čimbenicima poput tjelesne aktivnosti kontrolira oštećenja kod nekoliko metaboličkih bolesti (Cataldi i suradnici, 2022).

Promijenjena aktivacija vagalnog živca često se nalazi u bolesnika s GI (npr. SIC) i psihičkim poremećajima (depresija). Pokazalo se da različiti oblici vježbanja poboljšavaju parasimpatički tonus. Promjene u crijevnom mikrobiomu utječu na vagalnu komunikaciju između crijeva i mozga. Redovita aerobna tjelovježba umjerenog intenziteta sprječava gubitak volumena mozga povezanog s godinama i povećava volumen mozga u područjima odgovornima za kogniciju i kontrolu pažnje i pamćenja (Dalton i suradnici, 2019). Čini se da su pozitivne koristi vježbanja na neuralne funkcije posredovane regulacijom BDNF-a, koji je ključan u rastu i preživljavanju neurona u mozgu, a također igra važnu ulogu u regulaciji poremećaja raspoloženja, zajedno s učenjem i pamćenjem (Dalton i suradnici, 2019). BDNF je poznat po svojoj zaštitnoj ulozi u mozgu odrasle osobe, jer genetska delecija ovog proteina rezultira apoptozom kod miševa. Smanjene razine BDNF-a u hipokampusu su povezane s anksioznošću i depresijom i često su povezane s upalnim bolestima crijeva, a na životinjskim modelima je dokazano da aerobna vježba povećava razinu bifidobakterija u crijevima, a one mogu povećati ekspresiju BDNF-a u mozgu (Dalton i suradnici, 2019).

U zdravoj osi crijeva-mozak, tjelesna aktivnost potiče raznolikost mikrobiote i održavanje čitavog sloja mucina i crijevne barijere. Umjerena tjelesna aktivnost pozitivno modulira os crijeva-mozak kroz normalnu proizvodnju neurotransmitera i SCFA koji moduliraju moždane funkcije, ponašanje i kogniciju (Royes, 2020). Dokazano je da umjereno aerobno trčanje povećava razinu serotonina u mozgu i smanjuje depresivno i anksiozno ponašanje (Dalton i suradnici, 2019). Također, SCFA igraju važnu ulogu u održavanju integriteta BBB, koji je usko povezan s kontroliranim prolazom molekula i hranjivih tvari iz cirkulacije u mozak, igrajući središnju ulogu u razvoju mozga i očuvanju homeostaze CNS-a (Nay i suradnici, 2021).

Suprotno tome, disbioza crijeva izazvana hiperreaktivnom HPA osi tijekom napornog (stresnog) vježbanja izaziva crijevnu propusnost, povećanje LPS-a i proizvodnju citokina.

Promijenjena crijevna propusnost i upala crijeva uzrokuju sustavne upalne reakcije koje pridonose neurološkim poremećajima (Royes, 2020).

### **5.1. Uključenost osi crijevo-mozak u stres izazvan vježbanjem**

Važno je napomenuti da područja mozga poput hipotalamusa i moždanog debla komuniciraju s crijevima i reagiraju na intenzitet stresa. Crijevni poremećaj izazvan aktivacijom HPA osi uočen kod sportaša prije natjecanja i/ili kada tjelesna vježba prelazi 60% maksimalnog primitka kisika ( $VO_{2max}$ ), pojačava pretpostavku da psihološko stanje i intenzitet TA mogu utjecati na regulaciju osi crijevo-mozak (Royes, 2020). Psihološki stres, kakav doživljavaju sportaši prije natjecanja, dovodi do povećane aktivacije HPA osi i većeg poremećaja crijeva (Cataldi i suradnici, 2022). Hiperreaktivna HPA os je pod utjecajem raznolikosti mikrobioma crijeva gdje je nedostatak ili odsutnost bakterija uzrokovao snažnu aktivaciju HPA kao odgovor na psihološki stres (Royes, 2020).

Tijekom vježbi visokog intenziteta ( $<70\% VO_{2max}$ ), smanjuje se sinteza serotonina, mijenja se propusnost crijeva i dovodi do pojave umora i depresije. Pokazalo se da sniženje glutamina u mozgu tijekom dugotrajnog intenzivnog vježbanja čini enterocite osjetljivijima na crijevnu propusnost i negativno utječe na homeostazu neurotransmitera GABA-glutamat, uzrokujući umor (Royes, 2020). Dakle, mehanizmi povezanosti crijeva i mozga koji moduliraju metabolizam neurotransmitera nakon naporne aktivnosti uključuju nusprodukte crijeva čime stresne situacije intenzivnih perioda treninga ili različiti trenažni protokoli mogu promijeniti mikrobnii sastav crijeva i potaknuti niz neuroloških disfunkcija koje mogu rezultirati umorom, ali i progresijom psihijatrijskih poremećaja (Royes, 2020). Dakle, čini se da psihološko stanje vježbanja utječe na mikrobiom, a te promjene mogu dodatno utjecati na regulaciju HPA osi i simptome poremećaja raspoloženja (Dalton, 2019).



## **6. Medijatorska uloga tjelesne aktivnosti u utjecaju osi mikrobiota-crijeva-mozak na mentalno zdravlje**

### **6.1. Tjelesna aktivnost u djetinjstvu i adolescenciji**

Prema Mika i Fleshner (2016) mikrobna kolonizacija crijeva ubrzo nakon rođenja ključna je za pravilan razvoj imunološkog, neuralnog i metaboličkog sustava, dok je održavanje uravnotežene, raznolike crijevnne flore naseljene korisnim bakterijama neophodno za održavanje optimalne funkcije ovih sustava. Vježbanje započeto u ranom životu povećava broj crijevnih bakterijskih vrsta uključenih u promicanje psihološkog i metaboličkog zdravlja. Mikrobna raznolikost progresivno raste s godinama, a mikrobni ekosustav djece je promjenjiviji te manje stabilan i raznolik od odraslih (Mika i Fleshner, 2016). Stoga tjelovježba u ranom životu može povećati korisne bakterijske vrste uključene u poboljšanje metaboličke funkcije i raspoloženja, te potencijalno stvoriti trajne prilagodbe nemasne mase i psihološkog blagostanja. Pokazalo se da tjelovježba u ranoj životnoj dobi povećava rodove bakterija koje su sposobne proizvoditi butirat, utječući na metaboličke putove uključene u nakupljanje masti, izgradnju i održavanje nemasne mase i reguliranje emocionalnog ponašanja, dok tjelovježba koja je počela u odrasloj dobi također utječe na crijevnu mikrobiotu, ali ipak na ograničeniji način (promjene na razini roda, ali ne i na vrsti) (Mika i Fleshner, 2016). Dakle, crijevna mikrobiota u ranijoj dobi je osjetljivija na promjene korisnih bakterija izazvane vježbanjem. Nadalje, studije na ljudima i glodavcima pokazuju da tjelovježba započeta tijekom djetinjstva i adolescencije može zaštititi mozak od psihijatrijskih poremećaja izazvanih stresom, kao što su depresija i tjeskoba (Mika i Fleshner, 2016). Na primjer, studije na glodavcima pokazuju da tjelovježba u ranijoj dobi može poništiti trajne štetne učinke stresa ranog života na mozak i ponašanje, uključujući ponašanje nalik depresiji, a u ljudi je utvrđeno da su pojedinci koji su bili uobičajeno aktivni od djetinjstva imali značajno manju vjerojatnost da će razviti depresiju u odrasloj dobi u usporedbi s njihovim neaktivnim kolegama (Mika i Fleshner, 2016). Tjelesna aktivnost tijekom juvenilnog razdoblja može povećati *Lactobacillus* kao i bakterije koje proizvode butirat, što može pojačati integritet crijevnne barijere i spriječiti upalu povezanu s bakterijskom translokacijom, a za *Lactobacillus* je utvrđeno da može smanjiti anksioznost i ponašanje nalik depresiji, promijeniti kemiju mozga i spriječiti nakupljanje masti (Mika i Fleshner, 2016). Iako se dosta govori o razdoblju djetinjstva i adolescencije kao periodu u kojem je crijevna mikrobiota osjetljiva na promjene izazvane vježbanjem, Lee i suradnici (2022) ističu još jedno razdoblje kao vrlo ranjivo u kontekstu HPA osi i osjetljivo na

hormonalne promjene, sazrijevanje crijevnog mikrobioma, razvoj mozga i pojavu mentalnih bolesti, a to je razdoblje prelaska u odraslu dob (od 18 do 25 godina). Navode kako dokazi pokazuju da modulacija crijevnog mikrobioma može biti utjecajnije tijekom ove životne faze nego u drugim životnim fazama, a ukoliko se doista može identificirati optimalno razdoblje za razvoj zdrave mikrobiote, to bi moglo pružiti priliku za sprječavanje mentalnih bolesti (depresija, anksioznost) za koje dokazi pokazuju da su pod utjecajem osi mikrobiota-crijeva-mozak (Lee i suradnici, 2022). Dakle, tjelovježba je od posebne važnosti u ovoj dobnoj skupini zbog utjecaja na neuroendokrine funkcije, neurogenezu, oksidativni stres, autoimune i kortikalne strukturne promjene, kao i na regulaciju HPA osi, a povezana je i s poboljšanjem pokazatelja mentalnog zdravlja kao što su samopoimanje, anksioznost i depresija (Lee i suradnici, 2022).

## **6.2. Tjelesna aktivnost i raznolikost crijevne mikrobiote**

Prema Schlegelu i suradnicima (2019) stabilan i raznolik mikrobiom je neophodan za normalnu funkciju gastrointestinalnog trakta, što zauzvrat pozitivno utječe na os crijevo–mozak i doprinosi ukupnom stanju zdrave osobe.

Gubert i suradnici (2020) ističu da su *Firmicutes* i *Actinobacteria* nedavno identificirane kao glavne vrste koje reagiraju na tjelovježbu, koja ima pozitivan učinak na mikrobiotu. Osim toga, vježbanje također može smanjiti prolazno vrijeme stolice u gastrointestinalnom traktu, što smanjuje kontakt patogena sa slojem gastrointestinalne sluzi i posljedično s krvožilnim sustavom, smanjujući djelovanje ove neželjene populacije čak i kada su prisutni (Gubert i suradnici, 2020). Pozitivni učinci vježbanja na zdravlje crijeva pridonose razumijevanju općeg poboljšanja dobrobiti i kvalitete života koje vježbanje fiziološki potiče, kao i poznatoj primarnoj prevenciji i poboljšanju nekoliko patologija, uključujući neurodegenerativne bolesti. Prema Cammisuli i suradnicima (2022), pokazalo se da su sportaši (igrači ragbija) imali veću varijabilnost crijevne mikrobiote od neaktivnih osoba, a veća varijabilnost djeluje na opće poboljšanje zdravlja. *Firmicutes* i *Lactobacillales* dvije su klase mikroba na koje se čini da utječu pozitivne promjene izazvane vježbama izdržljivosti. Također, studije na životinjama pokazuju da trening otpora promiče raznolikost i sastav crijevne mikrobiote, a istraživanja na ljudima ukazuju da šest tjedana treninga otporom može poboljšati integritet crijevne barijere u skupini starijih ispitanika modulacijom crijevnih mikroba (Cammisuli i suradnici, 2022). Zanimljivo je da su neke studije pokazale da pravilan sastav crijevne mikrobiote poboljšava sportsku izvedbu.

Pokazalo se da crijevna mikrobiota profesionalnih igrača ragbija ima veću alfa raznolikost i veću relativnu zastupljenost 40 različitih bakterijskih taksona nego crijevna mikrobiota kontrolne skupine koju čine mršavi ljudi koji žive sjedilačkim načinom života, a sportaši su također imali manju zastupljenost vrsta *Bacteroides* i *Lactobacillus* nego mršavi sjedilački ispitanici (Mailing i suradnici, 2019). U usporedbi aktivnih žena sa sjedilačkim kontrolnim skupinama utvrđeno je da su žene koje su vježbale najmanje tri sata tjedno imale povećane razine *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis* i *Akkermansia muciniphila*. *F. prausnitzii* i *R. hominis* (proizvođači butirata), a *A. muciniphila* se povezuje s niskim BMI-om i poboljšanim metaboličkim zdravljem (Mailing i suradnici, 2019).

Pokazalo se i da kratkotrajni protokoli trčanja štakora dovode do porasta rodova *Lactobacillus* i *Blautia coccoides-Eubacterium rectale* iz koljena *Firmicutes* te roda *Bifidobacterium* iz koljena *Actinobacteria* koji proizvode SCFA, što se može smatrati funkcionalnom promjenom crijevnog mikrobioma uslijed vježbanja (Dalton i suradnici, 2019). U životinja je uočena i pozitivna povezanost između *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* i serumskih razina leptina, hormona koji se izlučuje iz masnog tkiva i pomaže u kontroli apetita i ponašanja u ishrani, čime se ukazuje na to da su promjene izazvane tjelovježbom u crijevnom mikrobiomu povezane s unosom hrane i mogu ukazivati na vezu između tjelovježbe, crijeva i promjena u ponašanju (Dalton i suradnici, 2019). Prva poznata studija vježbanja na ljudima u kojoj se uspoređuju promjene mikrobiote između mršavih i pretilih ljudi prije i nakon šestotjednog programa aerobnog vježbanja i promjene nakon razdoblja prekida treninga ukazuje na promjene u raznolikosti crijevnih mikrobioma i mikrobnj proizvođenju SCFA među mršavim i pretilim ispitanicima (Allen i suradnici, 2018). Skupine bakterija koje su reagirale na vježbanje su rodovi *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Clostridia* i *Roseburia* (dio koljena *Firmicutes*), proizvođači SCFA, točnije butirata koji je povezan s poboljšanjem funkcije mozga (Allen i suradnici, 2018). Navedeni rodovi su se značajno povećali kao odgovor na vježbanje, ali i vratili na početnu vrijednost nakon prestanka, a promjene u crijevima bile su povezane s promjenama u nemasnoj masi i smanjenju masne mase (Allen i suradnici, 2018). Prema tome, potvrđuje se da aerobna tjelovježba utječe na sadržaj i raznolikost crijevnog mikrobioma u ljudi, a prema Cammisuli i suradnicima (2022) uz pravilnu uravnoteženu prehranu, TA može modulirati mikrobne vrste unutar gastrointestinalnog trakta, što zauzvrat regulira upalu i oksidativni stres s pozitivnim implikacijama na rad mišića i zdravlje mozga.

### 6.3. Tjelesna aktivnost i kratkolančane masne kiseline

Prema Daltonu i sur. (2019), sportaši imaju raznolikiji profil kratkolančanih masnih kiselina (SCFA) koji uključuje acetat, propionat i butirat, koje crijevni mikrobi proizvode iz proteina, vlakana i neprobavljivog škroba. Izgleda da je u osoba s višom razinom aerobnih sposobnosti stopa proizvodnje SCFA veća, sudeći prema značajnoj povezanosti između maksimalnog primitka kisika i fekalnih SCFA (Dalton i suradnici, 2019). Ukupni unos proteina u prehrani također značajno pridonosi raznolikosti i funkcionalnim promjenama (proizvodnja SCFA) u crijevima, dodatno naglašavajući ulogu prehrane (Dalton i suradnici, 2019). Opisane su zdravstvene dobrobiti veće proizvodnje SCFA poput zaštite od upala i ateroskleroze, a izgleda da SCFA proizvedene iz mikrobioma također osiguravaju hranjive tvari za mikrogliju mozga (Dalton i suradnici, 2019). Prema Schlegelu i sur. (2019) SCFA služe kao izvor energije za različita tkiva, poboljšavaju osjetljivost na inzulin i mijenjaju morfologiju središnjeg živčanog sustava. Nadalje, u radu Cammisuli i sur. (2022) također se ističe da proizvedeni SCFA kod sportaša djeluju kao nutritivni supstrat za podršku funkciji mikroglije, a to dovodi do poboljšanja mentalnih sposobnosti.

Prema Daltonu i sur. (2019) butirat i drugi SCFA poznati su energetske supstrati za kolonocite, a butirat je primarni izvor energije za GI epitel, čime se može objasniti zašto vježbanje poboljšava simptome i smanjuje rizik od SIC-a i raka debelog crijeva. Pokazalo se da butirat stimulira neuralnu proliferaciju u regijama mozga *gyrus dentatus* kod miševa, a također se koristi za induciranje neurogeneze nakon ishemijskog moždanog udara kod odraslih glodavaca (Dalton i suradnici, 2019). Navedeno objašnjava vezu između vježbanjem izazvane proizvodnje mikrobnih SCFA i pozitivnih učinaka na rad mozga i probavnog sustava, odnosno, pozitivne navike vježbanja i zdrave prehrane rezultiraju pozitivnim funkcionalnim nusproizvodima crijevnog mikrobioma (SCFA) (Dalton i suradnici, 2019).

Nadalje, prema Mailingu i sur. (2019) pokazalo se da sam butirat pojačava ekspresiju moždanog neurotrofnog faktora u hipokampusu i frontalnom korteksu miševa, koji pomaže u održavanju opstanka postojećih neurona i potiče stvaranje novih neurona i sinapsi te da regulira aktivaciju specijaliziranih imunoloških stanica mikroglije. Poput tjelovježbe, čini se da butirat također povećava neuroplastičnost i ima antidepresivno djelovanje, podižući razinu serotonina u mozgu (Mailingu i suradnici, 2019).

#### 6.4. Umjerena i intenzivna tjelesna aktivnost

Prema Cammisuli i sur. (2022) tjelesna aktivnost umjerenog intenziteta (tj.  $<70\% \text{ VO}_{2\text{max}}$ ) ima korisne učinke na ljudsko tijelo, dok intenzivna TA (tj.,  $>70\% \text{ VO}_{2\text{max}}$ ) može poremetiti homeostazu crijevne mikrobiote povećanjem propusnosti i smanjenjem gustoće crijevne sluzi, potencijalno pogodujući patogenima da uđu u krvotok, čime se povećava razina upale. Dakle, umjerena tjelovježba se pokazala korisnom u podržavanju afektivnog stanja, dok intenzivna tjelovježba može dovesti do njegovog pogoršanja. Adekvatna razina tjelesne aktivnosti povećava sinaptički prijenos monoamina, oslobađa endorfine i poboljšava pozitivne emocije nakon vježbanja (Cammisuli i suradnici, 2022). Kombinirani trening s otporom i aerobni trening ili sam aerobni trening mogu imati pozitivan učinak na mikrobiotu, povećavajući neke vrste bakterija (tj. *Bacteroidetes*, *Firmicutes* i *Proteobacteria*) (Cammisuli i suradnici, 2022). Nadalje, u svom su istraživanju Morishima i sur. (2021) istražili odnos između intenzivnog vježbanja i stanja crijevne mikrobiote. U tu svrhu usporedili su dvije grupe, trkačice na duge staze i zdravu žensku skupinu koja nije tjelesno aktivna. Analiza crijevne mikrobiote pokazala je da su, za razliku od kontrolnih ispitanica, kod trkačica u većem broju pronađene neke bakterije koje su vjerojatno uključene u upalu crijeva. Dakle, autori sugeriraju da su crijevne mikrobiote trkačica naizgled disbiotične u usporedbi s kontrolnom skupinom (Morishima i suradnici (2021). Također, prema Camisulli i sur. (2022) dugotrajno i naporno vježbanje povećava propusnost crijeva, a takav mehanizam uzrokuje prolaz bakterija iz debelog crijeva s posljedičnim rizikom od gastrointestinalnih problema. Upravo o takvim disbiotičkim problemima pišu Halverson i Alagiakrishnan (2020) i u svom radu potvrđuju da crijevni mikrobiom i mikrobna disbioza doprinose nekim od prevladavajućih poremećaja mentalnog zdravlja i neurokognitivnih poremećaja, kao što su depresija, tjeskoba, opsesivno-kompulzivni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, shizofrenija, bipolarni poremećaj i demencija kao i bihevioralni i psihološki simptomi demencije kroz os mikrobiota-crijeva-mozak.

#### 6.5. Utjecaj tjelesne aktivnosti na raspoloženje i ponašanje

Xie i suradnici (2022) su u svom istraživanju uz pomoć životinjskih modela dokazali da plivanje može ublažiti simptome slične depresiji. Za svoje istraživanje su koristili C57/BL6J miševe koji su bili izloženi kroničnom nepredvidivom blagom stresu (eng. *chronic unpredictable mild stress*; CUMS) tijekom 6 tjedana, a zatim su podvrgnuti petotjednom (1 tjedan prilagodba, 4 tjedna trening) programu plivanja. CUMS je klasična metoda za modeliranje depresije kod glodavaca koja se sastoji od različitih stresora, a može dovesti do ponašanja sličnog depresiji i promijeniti raznolikost i sastav crijevne mikrobiote. Nakon

protokola plivanja miševi su podvrgnuti nekolicini biheviornalnih testova kako bi se procijenila ponašanja slična anksioznosti i depresiji. Rezultati su pokazali da su ponašanja slična depresiji izazvana CUMS-om poništena četverotjednim programom plivanja (Xie i suradnici, 2022). Dakle, promjena sastava crijevne mikrobiote i regulacija metaboličkih putova mikrobiote povezani su s ponašanjem sličnim depresiji i antidepresivnim mehanizmima vježbanja. Ding i Du (2022) u svojem radu su također pretpostavili da plivanje poboljšava različite vrste ponašanja nalik depresiji i da su ti učinci povezani s reguliranjem osi mikrobiota-crijeva-mozak i poboljšanim imunološkim i upalnim odgovorom. U ovoj studiji depresija na mišjim modelima izazvana je kroničnim nepredvidivim stresom i unosom lipopolisaharida, a promjene u sastavu mikrobiote bile su značajne, osobito smanjenje laktobacila i povećanje *Escherichie coli* što je poništeno plivanjem. Studija je pokazala da plivanje ima veliki antidepresivni učinak, a crijevna mikrobiota igra važnu ulogu u regulaciji upale (Ding i Du, 2022).

Prema Farioli-Vecchioli i sur. (2019) veliki depresivni poremećaj (eng. *Major Depressive Disorder*; MDD) karakterizira depresivno raspoloženje, nesanica ili hipersomnija, smanjeni interes ili smanjeno zadovoljstvo u gotovo svim aktivnostima, značajan gubitak ili dobitak na težini bez dijete, psihomotorna agitacija ili retardacija, umor, osjećaj krivnje, smanjena sposobnost razmišljanja ili koncentracija, i ponavljajuće misli o smrti. Neurotrofni moždani faktor, koji regulira neurogenezu, preživljavanje neurona i neuroplastičnost, smanjen je u bolesnika s depresijom, a najsnažnije djelovanje tjelesne aktivnosti na mozak predstavlja vrlo visok porast razine BDNF-a (Farioli-Vecchioli i suradnici, 2019). Nadalje, jedna od glavnih anatomskih manifestacija povezanih s depresijom predstavljena je smanjenjem volumena hipokampusa. Međutim, brojna klinička ispitivanja su pokazala povećanje volumena hipokampusa nakon tjelesne aktivnosti. Primijećeno je da je šestomjesečni program vježbanja mogao povećati volumen hipokampusa za oko 2% kod zdravih starijih odraslih osoba, a istraživanja ukazuju na izravnu korelaciju između povećanja volumena hipokampusa i aerobne vrste aktivnosti (Farioli-Vecchioli i suradnici, 2019). Opisuje se i da je povećanje volumena hipokampusa usko povezano s poboljšanim maksimalnim primitkom kisika, povećanim BDNF-om i boljim prostornim i verbalnim pamćenjem (Farioli-Vecchioli i suradnici, 2019). Što se tiče uloge tjelesne aktivnosti u povećanju volumena hipokampusa pacijenata s depresijom, u jednoj studiji dobiveni rezultati ukazuju da tjelesna aktivnost nije mogla povećati volumen hipokampusa kod pacijenata koji pate od blagog do umjerenog MDD-a (Krogh i suradnici, 2014).

Dalton i sur. (2019) ističu da vježbanje promiče kogniciju i poboljšava simptome poremećaja raspoloženja i psihičkih poremećaja u ljudi. Uočena su kognitivna poboljšanja među pacijentima s moždanim udarom, dok su se simptomi depresije i shizofrenije također poboljšali nakon aerobnog treninga (Dalton i suradnici, 2019). Nadalje, poboljšanja uočena među osobama sa SIC-om nakon vježbanja bila su povezana s promjenama u mentalnom zdravlju i emocijama. Dokazi upućuju na to da crijevna disbioza pridonosi nastanku gastrointestinalnih poremećaja negativno utječući na GI funkciju i psihološko stanje, a mijenjanje mikrobioma putem probiotičkih dodataka poboljšava i GI integritet i raspoloženje u pacijenata sa SIC-om (Dalton i suradnici, 2019). Također se pokazalo da redovita aerobna tjelovježba sprječava globalnu atrofiju mozga uzrokovanu starenjem i povećava volumen mozga u frontalnim režnjevima i lijevom gornjem temporalnom režnju, a oni su važni za spoznaju i kontrolu pažnje i pamćenja. Trening aerobnog vježbanja umjerenog intenziteta također je promovirao poboljšanje (kod starijih osoba u dobi od 60 do 79 godina) u funkcionalnoj aktivaciji u mozgu što omogućuje povećanu učinkovitost pri izvršavanju zadataka, kao i reguliranje ponašanja i raspoloženja (Dalton i suradnici, 2019). Nadalje, prema Gubertu i sur. (2020) tjelovježba također može biti terapijska intervencija za sprječavanje postoperativnog kognitivnog pada, neuroinflamacije i za poboljšanje raznolikosti i stabilnosti crijevnog mikrobioma. Zanimljivo je da je preoperativno vježbanje, izvedeno šest tjedana prije otvorenog prijeloma tibije u štakorskom modelu metaboličkog sindroma, uspjelo spriječiti očekivano postoperativno akutno kognitivno opadanje zajedno s poboljšanjem  $\alpha$  i  $\beta$  raznolikosti u crijevnom mikrobiomu i povećanjem obilja *Firmicutes* te smanjenjem broja *Bacteroidetes*, što ukazuje na poboljšanje disbioze izazvane operacijom (Gubert i suradnici, 2020). Nadalje, primijećeno je slabljenje postoperativnog neuropalnog stanja i postojano kognitivno poboljšanje uslijed tjelovježbe tri mjeseca nakon operacije, čime se podupire hipoteza da je raznolikija crijevna mikrobiota možda doprinijela modulaciji upale i sugerira se mogući medijatorski učinak vježbanja kod kognitivnih poremećaja (Gubert i suradnici, 2020).

## **6.6. Tjelesna aktivnost i neurodegenerativne bolesti**

Prema Naya i sur. (2021) Parkinsonova bolest (PB) je progresivni poremećaj živčanog sustava povezan s oštećenjem stanica u mozgu koji utječe na motoričku kontrolu i kognitivnu funkciju, pri čemu su najočitiji rani simptomi tremor, ukočenost, usporenost pokreta i poteškoće pri hodanju. Kliničke studije su pokazale da tjelesno vježbanje poboljšava simptome kod bolesnika s PB. Alzheimerova bolest (AB) još je jedna progresivna neurodegenerativna bolest koju karakterizira degeneracija i uništenje neurona i sinapsi u moždanoj kori i određenim

subkortikalnim regijama, dominantno uzrokujući gubitak pamćenja, tjeskobu i zbunjenost. Poznato je da sjedilački način života može dovesti do ranije pojave AB, a dokazano je da su intervencije tjelesnom aktivnošću bile sposobne ublažiti simptome neurodegeneracije pacijenata s AB-om (Nay i suradnici, 2021).

Prema Gubertu i sur. (2020) također postoje dokazi da mnoge različite vrste tjelovježbe mogu promicati poboljšane kognitivne funkcije u zdravlju i bolesti, što je obećavajuće s aspekta neurodegenerativnih bolesti. Pokazalo se da redovita tjelovježba koju provode starije osobe štiti od AB, usporavajući pad kognicije, a smatra se dobrom intervencijom za AB koja se može koristiti istodobno s farmakoterapijom (Gubert i suradnici, 2020). Osim za AB, korisni kognitivni učinci potaknuti tjelovježbom također su predloženi za PB, što je pokazano u pretkliničkim studijama i randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je vježbanje pokazalo dobrobit u poboljšanju fizičkih kapaciteta, kao što je hod, ali i kognitivna poboljšanja kod pacijenata s PB-om (Gubert i suradnici, 2020). Čak i za genetski uvjetovane bolesti kao što je Huntingtonova bolest, postoji pretklinička i klinička potpora za dobrobiti vježbanja u smislu motoričkih funkcija, hoda i kognitivnih ishoda (Gubert i suradnici, 2020). Postoje značajni dokazi da tjelovježba povećava razine neurotrofnih čimbenika (npr. BDNF), neurogenezu hipokampusa i volumen hipokampusa, identificirajući vježbanje kao promotor neuroplastičnosti (Gubert i suradnici, 2020). Murphy i LeVine (2010) su, koristeći transgene miševe koji oponašaju model AB, podvrgnute 20-tjednom protokolu vježbanja na traci za trčanje, zabilježili značajno poboljšanje u *Morris Maze* testu, koji procjenjuje prostornu memoriju i smanjenje beta amiloidnih plakova, jednog od glavnih pokazatelja bolesti. Kognitivni učinci vježbanja mogu biti posredovani kroz promjene crijevnog mikrobioma, smanjujući razine mikroba uključenih u pogoršanje bolesti i promicanje obilja onih bakterija sposobnih za proizvodnju SCFA koje se čine korisnima (*Eubacteria*, *Roseburia*, *Clostridia*) (Cataldi i suradnici, 2022). Neravnoteža mikrobiote može izazvati oslabljenu proizvodnju SCFA i promijenjenu funkciju imuniteta. Stoga, promjena crijevne mikrobiote se može smatrati okolišnim okidačem patološkog procesa PB-a i pridonijeti njegovu razvoju, a dobrobiti tjelovježbe uočene kod PB-a mogu biti djelomično posljedica njezine sposobnosti obnavljanja crijevne mikrobiote (Cataldi i suradnici, 2022).

Također, prema Schlegelu i sur. (2019) negativne kvalitativne i kvantitativne promjene u sastavu crijevne mikrobiote mogu potencijalno doprinijeti patofiziologiji AB. Proučava se povezanost ljudskih crijevnih mikroorganizama i niza autoimunih, neurodegenerativnih ili



psihijatrijskih bolesti kao što su multipla skleroza, poremećaji iz spektra *neuromyelitis optica*, Parkinsonova bolest, amiotrofična lateralna skleroza, depresija, anksioznost, shizofrenija i autizam, a zanimljivo je da neurodegenerativne bolesti, uključujući AB, imaju visoku stopu gastrointestinalnih komorbiditeta, pa stoga postoji pretpostavka da bi liječenje crijevne disbioze probioticima/sinbioticima/eubioticima moglo spriječiti ili ublažiti simptome ovih kroničnih bolesti (Schlegel i suradnici, 2019).

S obzirom na navedeno, prema Gubertu i sur. (2020), korisno je za naglasiti da je prehrana bogata masnoćama povezana s povećanim rizikom za razne neurodegenerativne bolesti, uključujući AB i PB, dok je mediteranska prehrana, koja je bogata mononezasićenim i polinezasićenim mastima, povezana sa smanjenim rizikom od AB i PB.

Također, postoje značajni dokazi da stres (okolišni, fizički i psihološki) može modulirati patogenezu raznih neurodegenerativnih bolesti, a pretkliničke i kliničke studije pokazale su da stres može ubrzati nastanak AB i pogoršati patologiju, a također je relevantan i za PB (Schlegel i suradnici, 2019).

Na temelju pozitivnih rezultata različitih istraživanja, prema Schlegelu i sur. (2019), moguće je predložiti konkretne postupke koje bi trebalo primijeniti u radu s bolesnicima koji pate od AB, te se mogu preporučiti sljedeće opće smjernice TA: dugotrajna intervencija, najmanje 3-4 puta tjedno; kombinacija aerobne aktivnosti (30-60 minuta srednjeg intenziteta, uključujući hodanje) i vježbi snage (20-30 minuta koje sadrže vježbe vlastitim tijelom, vježbe otpora s ekspanderom ili lagano vanjsko opterećenje); uključivanje dvostrukih zadataka (skupljanje predmeta, hodanje i pričanje, stajati/hodati s punom čašom itd.); stvoriti socijalno (članovi obitelji, obučeni njegovatelji) i emocionalno (glazba, kretanje u prirodi, dekoracije) ugodno okruženje; kreativno koristiti mogućnosti (materijalne, financijske i dr.) za aktivnosti kao što su ples, ritmičke aktivnosti, bingo ili slične igre. Interdisciplinarni pristup, odnosno odnos između pacijenta, liječnika i fizioterapeuta/osobnog trenera trebao bi biti najvažniji u ovakvim situacijama.

## **6.7. Utjecaj tjelesne aktivnosti na kognitivne disfunkcije izazvane prehranom bogatom masnoćama**

Kang i suradnici (2014) u svom radu ističu kako konzumacija prehrane bogate masnoćama (eng. *high-fat diet*; HFD) i rezultirajuće stanje pretilosti mogu izazvati mnoštvo stresora na

pojedince, uključujući anksioznost i kognitivnu disfunkciju. Stoga je veća vjerojatnost da će pretila djeca i odrasli imati nižu temeljnu samoprocjenu i patiti od anksioznosti i depresije, a tjelovježba je jedan dokazani pristup u borbi protiv pretilosti i u ljudi i u modela glodavaca. Autori su u svojoj studiji nastojali utvrditi interakciju HFD-a i tjelovježbe na ishode u ponašanju, kao i na strukturu crijevne mikrobne zajednice i definirati njihove odnose u odraslih miševa te su pretpostavili da bi HFD uzrokovao probleme u ponašanju i promijenio crijevni mikrobiom, ali da bi učinci na oboje bili ublaženi tjelovježbom (Kang i suradnici, 2014). Neočekivano, otkrili su da su i HFD i tjelovježba značajno promijenili ponašanje i zajednicu crijevnih mikroba, ali sama tjelovježba nije normalizirala odnosno spasila učinke HFD-a, sa zaključkom da samo vježbanje nije u stanju poništiti u potpunosti sve učinke HFD-a (Kang i suradnici, 2014). Ovo otkriće ima veliku važnost s obzirom na to da neki ljudi vjerojatno vježbaju pod pretpostavkom da tjelovježba može u potpunosti preokrenuti negativan učinak HFD-a i mijenja način na koji gledamo na gubitak težine koji se provodi samo tjelovježbom i na utjecaj na probleme ponašanja poput anksioznosti ili oslabljene kognicije (Kang i suradnici, 2014). Dakle, prehrana i tjelovježba utječu na domene ponašanja i crijevni mikrobiom, ali na nepovezane načine. Autori su također izvijestili da miševi podvrgnuti 16-tjednom protokolu treninga (prisilno trčanje u kotaču 5 dana/tjedno) imaju poboljšano pamćenje i značajnu promjenu u mikrobnoj zajednici crijeva. Konkretno, vježbanje je uspjelo povećati brojnost *Firmicutes* i smanjiti brojnost *Bacteroidetes* i *Tenericutes* (Kang i suradnici, 2014). Nasuprot tome, Evans i sur. (2014) dobili su suprotne nalaze s nižim *Firmicutes* i višim *Bacteroidetes* nakon 12 tjedana dobrovoljnog trčanja u kotaču te su predložili tjelovježbu kao mehanizam promjene mikrobiota za sprječavanje pretilosti povezane s prehranom s visokim udjelom masti. Različiti rezultati između skupina u dva navedena istraživanja mogu se pripisati protokolima prisilnog naspram dobrovoljnom vježbanju. Zanimljivo je da su *Bacteroidetes* u crijevnom mikrobiomu izravno povezani s nemasnom tjelesnom masom, razine se smanjuju s pretilošću, a povišene su kada pretile osobe izgube težinu (Dalton i suradnici, 2019). Bogatstvo i raznolikost crijevnog mikrobioma u korelaciji je s različitim metaboličkim markerima pri čemu smanjena raznolikost odgovara višoj adipoznosti, inzulinskoj rezistenciji i dislipidemiji. Tjelovježba je utvrđeni tretman za metaboličke poremećaje, a ovi rezultati mogu ukazivati na to da promjene u crijevnom mikrobiomu povezane s tjelovježbom mogu podržati zdravlje metabolizma (Dalton i suradnici, 2019).

## 6.8. Važnost prehrane

Zanimljivo je spomenuti da sve veći broj studija na životinjama i ljudima ukazuje da su niske razine omega-3 masnih kiselina uključene u razvoj poremećaja raspoloženja, dok je unos omega-3 masnih kiselina povezan sa smanjenom depresivnom simptomatologijom, čak i u starijoj dobi (Farioli-Vecchioli i suradnici, 2019). Nedostatak omega-3 masnih kiselina u prehrani dovodi do smanjene ekspresije BDNF-a, dok dodatak omega-3 masnih kiselina u prehrani dovodi do njegove povećane ekspresije. Na primjer, odrasli mužjaci miševa podvrgnuti društvenoj izolaciji i zatim suplementirani dokozaheksaenoičnom kiselinom (DHA) pokazali su smanjenu anksioznost i depresivno ponašanje popraćeno promjenama u sastavu komenzalne mikrobiote (Farioli-Vecchioli i suradnici, 2019). Nadalje, neurobihevioralni razvoj uvelike ovisi o dostupnosti omega-3 masnih kiselina tijekom gestacije i tijekom života, s implikacijama na sastav crijevne mikrobiote, aktivnost HPA osi i upalu, pa miševi hranjeni prehranom s nedostatkom omega-3 masnih kiselina od gestacije pokazuju depresivno ponašanje popraćeno disfunkcionalnim promjenama u sastavu crijevne mikrobiote (povećani omjer *Firmicutes:Bacteroidetes*) i oslabljenim sustavnim odgovorom na LPS, dok miševi hranjeni prehranom s dodatkom omega-3 pokazuju poboljšane bihevioralne sposobnosti zajedno s povoljnim učinkom na crijevnu mikrobiotu (povećane razine fekalnih bifidobakterija i laktobacila) i oslabljenu aktivnost HPA osi (Farioli-Vecchioli i suradnici, 2019). Dakle, sve više dokaza pokazuje da tjelovježba i prehrana imaju blagotvoran učinak na depresiju. Studije na životinjama pokazale su da suplementacija DHA, tj. omega-3 masnom kiselinom, povezana s dobrovoljnim vježbanjem pojačava blagotvorne učinke svake pojedinačne intervencije (Farioli-Vecchioli i suradnici, 2019). Kombinacija tjelovježbe i složenog dodatka prehrani (koji sadrži ulje sjemenki lana kao izvor omega-3 masnih kiselina) povećala je neurogenezu hipokampusa i neurotrofne čimbenike kod miševa pod kroničnim stresom, dok te dobrobiti nisu primijećene ako su životinje bile izložene svakoj intervenciji zasebno (Farioli-Vecchioli i suradnici, 2019).

## **7. Zaključak**

Trenutni dokazi ukazuju da tjelovježba može posredovati u dvosmjernom odnosu između crijeva i mozga kroz promjene u mikrobiomu. Ovaj odnos može objasniti zašto tjelovježba može biti terapijski čimbenik i strategija za psihološke i gastrointestinalne poremećaje. Tjelesna aktivnost može povećati brojnost i raznolikost korisnih bakterija u crijevima i pozitivno modulirati crijevno-mozgovnu os putem proizvodnje neurotransmitera i kratkolančanih masnih kiselina koje pozitivno utječu na moždane funkcije. Osim toga može imati veće i trajnije koristi ako se poduzima u ranijoj dobi, dok u odrasloj dobi dolazi do ograničenijih promjena. Nadalje, tjelesna aktivnost koja se izvodi dobrovoljno ublažava crijevnu upalu za razliku od prisilne aktivnosti koja to stanje povećava, a upalna stanja u crijevima su povezana sa brojnim psihičkim poremećajima. Također za razliku od vježbi umjerenog intenziteta koje pozitivno utječu na mikrobiom i mentalno zdravlje, vježbe visokog intenziteta smanjuju sintezu serotonina, mijenja se propusnost crijeva i dolazi do umora i depresije. Dakle, čini se da tjelesna aktivnost, modifikacijom sastava crijevne mikrobiote, može pozitivno utjecati na različite gastrointestinalne poremećaje, regulirati kognitivna stanja (tjeskoba, depresija i dr.), ali i pozitivno utjecati na neurodegenerativne bolesti (npr. Alzheimerovu i Parkinsonovu bolest).

## 8. Literatura

- Adrović, E. (2019). *Utjecaj crijevnog mikrobioma na funkcioniranje mozga i ponašanje* (Doctoral dissertation, University of Zagreb. Faculty of Science. Department of Biology).
- Allen, J.M., Mailing, L.J., Niemi, G.M., Moore, R., Cook, M.D., White, B.A., Holscher, H.D., & Woods, J.A. (2018). Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Medicine and science in sports and exercise*, 50(4), 747–757. doi: 10.1249/MSS.0000000000001495
- Antal, I., Jelić, M., Sila, S., Kolaček, S., & Tambić Andrašević, A. R. J. A. N. A. (2019). Ljudska mikrobiota i mikrobiom. *Acta medica Croatica: Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske*, 73(1), 3-11. <https://hrcak.srce.hr/218931>
- Appleton, J. (2018). The gut-brain axis: Influence of microbiota on mood and mental health. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 17(4), 28-32. PMID: 31043907
- Bačić, V. (2021). *Povezanost tjelesne aktivnosti i sastava crijevne mikrobiote u ispitanika s različitim stupnjem uhranjenosti* (Doctoral dissertation, University of Zagreb. Faculty of Food Technology and Biotechnology. Department of Food Quality Control. Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry).
- Belamarić, A. (2020). *Uloga crijevnog mikrobioma u ljudskom zdravlju s posebnim osvrtom na arheje* (Doctoral dissertation, University of Zagreb. Faculty of Science. Department of Biology).
- Bokan, M., & Hauser, G. (2018). Debljina i mikrobiota. *Medicus*, 27(1 Debljina i komorbiditeti), 21-27. <https://hrcak.srce.hr/199414>
- Bonaz, B., Bazin, T., & Pellissier, S. (2018). The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in neuroscience*, 12, 49. doi: 10.3389/fnins.2018.00049
- Cammisuli, D. M., Fusi, J., Scarfò, G., Daniele, S., Castelnovo, G., & Franzoni, F. (2022). A Minireview Exploring the Interplay of the Muscle-Gut-Brain (MGB) Axis to Improve Knowledge on Mental Disorders: Implications for Clinical Neuroscience Research and Therapeutics. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 8806009-8806009. doi: 10.1155/2022/8806009
- Cataldi, S., Poli, L., Şahin, F. N., Patti, A., Santacroce, L., Bianco, A., ... & Fischetti, F. (2022). The Effects of Physical Activity on the Gut Microbiota and the Gut–Brain Axis in Preclinical and Human Models: A Narrative Review. *Nutrients*, 14(16), 3293. doi: 10.3390/nu14163293

- Dalton, A., Mermier, C., & Zuhl, M. (2019). Exercise influence on the microbiome–gut–brain axis. *Gut microbes*, 10(5), 555-568. doi: 10.1080/19490976.2018.1562268
- Ding, Z., & Du, L. (2022). Swimming exercise ameliorates depressive-like behavior by anti-inflammation activity, rebalancing gut *Escherichia coli* and *Lactobacilli*. *Brain Research*, 1797, 148113. doi: 10.1016/j.brainres.2022.148113
- Donati Zeppa, S., Ferrini, F., Agostini, D., Amatori, S., Barbieri, E., Piccoli, G., ... & Stocchi, V. (2022). Nutraceuticals and physical activity as antidepressants: The central role of the gut microbiota. *Antioxidants*, 11(2), 236. doi: 10.3390/antiox11020236
- Evans, C.C., LePard, K.J., Kwak, J.W., Stancukas, M.C., Laskowski, S., Dougherty, J., Moulton, L., Glawe, A., Wang, Y., Leone, V., i suradnici. (2014). Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One*, 9(3), e92193. doi: 10.1371/journal.pone.0092193
- Farioli-Vecchioli, S., Sacchetti, S., di Robilant, N. V., & Cutuli, D. (2018). The role of physical exercise and omega-3 fatty acids in depressive illness in the elderly. *Current neuropharmacology*, 16(3), 308-326. doi: 10.2174/1570159X15666170912113852
- Grčić, A., Batičić, L., Detel, D., Kučić, N., Bedoić, E., & Varljen, J. (2022). Crijevno-mozgovna os. *Medicina Fluminensis*, 58(1), 4-19. doi: 10.21860/medflum2022\_271148
- Gubert, C., Kong, G., Renoir, T., & Hannan, A. J. (2020). Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiology of disease*, 134, 104621. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104621
- Halverson, T., & Alagiakrishnan, K. (2020). Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders. *Annals of Medicine*, 52(8), 423-443. doi: 10.1080/07853890.2020.1808239
- Kang, S. S., Jeraldo, P. R., Kurti, A., Miller, M. E. B., Cook, M. D., Whitlock, K., ... & Fryer, J. D. (2014). Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Molecular neurodegeneration*, 9(1), 36. doi: 10.1186/1750-1326-9-36
- Krogh, J., Rostrup, E., Thomsen, C., Elfving, B., Videbech, P., & Nordentoft, M. (2014). The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophins in patients with major depression--a randomized clinical trial. *Journal of affective disorders*, 165, 24-30. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.041
- Lee, J. E., Walton, D., O'Connor, C. P., Wammes, M., Burton, J. P., & Osuch, E. A. (2022). Drugs, guts, brains, but not rock and roll: The need to consider the role of gut microbiota

- in contemporary mental health and wellness of emerging adults. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(12), 6643. doi: 10.3390/ijms23126643
- Ma, Q., Xing, C., Long, W., Wang, H. Y., Liu, Q., & Wang, R. F. (2019). Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *Journal of neuroinflammation*, 16(1), 53. doi: 10.1186/s12974-019-1434-3
- Mailing, L. J., Allen, J. M., Buford, T. W., Fields, C. J., & Woods, J. A. (2019). Exercise and the gut microbiome: a review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health. *Exercise and sport sciences reviews*, 47(2), 75-85. doi: 10.1249/JES.0000000000000183
- Mika, A., & Fleshner, M. (2016). Early-life exercise may promote lasting brain and metabolic health through gut bacterial metabolites. *Immunology and cell biology*, 94(2), 151-157. doi: 10.1038/icb.2015.113
- Morishima, S., Aoi, W., Kawamura, A., Kawase, T., Takagi, T., Naito, Y., ... & Inoue, R. (2021). Intensive, prolonged exercise seemingly causes gut dysbiosis in female endurance runners. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 68(3), 253-258. doi: 10.3164/jcbtn.20-131
- Murphy, M.P., & LeVine, H., 3rd. (2010). Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *Journal of Alzheimer's disease*, 19(1), 311–323. doi: 10.3233/JAD-2010-1221
- Nay, K., Smiles, W. J., Kaiser, J., McAloon, L. M., Loh, K., Galic, S., ... & Scott, J. W. (2021). Molecular mechanisms underlying the beneficial effects of exercise on brain function and neurological disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4052. doi: 10.3390/ijms22084052
- Ottman, N., Smidt, H., De Vos, W. M., & Belzer, C. (2012). The function of our microbiota: who is out there and what do they do?. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2, 104. doi: 10.3389/fcimb.2012.00104
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14. doi: 10.3390/microorganisms7010014
- Royes, L. F. F. (2020). Cross-talk between gut and brain elicited by physical exercise. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1866(10), 165877. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165877
- Schlegel, P., Novotny, M., Klimova, B., & Valis, M. (2019). “Muscle-gut-brain axis”: can physical activity help patients with Alzheimer's disease due to microbiome

modulation? *Journal of Alzheimer's Disease*, 71(3), 861-878. doi: 10.3233/JAD-190460

Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M., & Finlay, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*, 90(3), 859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009

Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical journal*, 474(11), 1823-1836. doi: 10.1042/BCJ20160510

Xie, Y., Wu, Z., Zhou, L., Sun, L., Xiao, L., & Wang, G. (2022). Swimming exercise modulates gut microbiota in CUMS-induced depressed mice. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 18, 749-760. doi: 10.2147/NDT.S355723