

Zespół przewlekłego zmęczenia – choroba, w której mikrobiota jelitowa odgrywa znaczącą rolę

Chronic Fatigue Syndrome – a disease in which the gut microbiota plays a significant role

Patrycja Koprowska, Piotr Czałga, Jakub Husejko, Kornelia Kędziora-Kornatowska

Katedra Geriatrii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu

Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Mikrobiota jelitowa odgrywa kluczową rolę w niemal każdym aspekcie funkcjonowania organizmu. Choć jej znaczenie zostało odkryte stosunkowo niedawno, temat ten pozostaje niezwykle aktualny. Co istotne, człowiek może aktywnie wpływać na skład swojej mikroflory. Prawidłowa równowaga mikroorganizmów stanowi podstawę homeostazy i zdrowia, oddziałując na masę ciała, ilość energii pozyskiwanej z pożywienia, kontrolę głodu i sytości, regulację układu odpornościowego, produkcję hormonów oraz nastrojów. Zaburzenia mikroflory jelitowej uznaje się za jeden z kluczowych czynników patogenезy zespołu przewlekłego zmęczenia. Nowoczesne metody leczenia tego schorzenia koncentrują się na poprawie składu mikroflory jelitowej, co może prowadzić do złagodzenia objawów u pacjentów. Wykazano, że dieta bogata w przeciwzapalne składniki odżywcze wpływa korzystnie na markery stanu zapalnego oraz poziom zmęczenia. Ponadto, różnorodność mikrobiomu jelitowego wiąże się ze zdrowszym funkcjonowaniem całego organizmu. *Geriatrics 2025;19:115-120. doi: 10.53139/G.20251910*

Słowa kluczowe: zespół przewlekłego zmęczenia, probiotyki, mikrobiota jelitowa

Abstract

The gut microbiota plays a crucial role in nearly every aspect of the body's functioning. Although its significance has been discovered relatively recently, this topic remains highly relevant. Importantly, humans can actively influence the composition of their microbiota. A proper balance of microorganisms is fundamental to homeostasis and overall health, affecting body weight, the amount of energy derived from food, hunger and satiety regulation, immune system modulation, hormone production, and mood. Gut microbiota imbalances are considered one of the key factors in the pathogenesis of chronic fatigue syndrome. Modern treatment methods for this condition focus on improving the composition of the gut microbiota, which may lead to symptom relief in patients. Studies have shown that a diet rich in anti-inflammatory nutrients has a beneficial effect on inflammatory markers and fatigue levels. Moreover, a diverse gut microbiome is associated with better overall health. *Geriatrics 2025;19:115-120. doi: 10.53139/G.20251910*

Keywords: chronic fatigue syndrome, probiotics, intestinal microbiota

Wprowadzenie

Zespół przewlekłego zmęczenia (CFS) to zespół złożony, a jego objawy obejmują występowanie przez ponad 6 miesięcy skrajnego zmęczenia, które nie ustępuje wraz z odpoczynkiem [12]. Temu zaburzeniu towarzyszą objawy takie jak: depresja (33,3%) czy zaburzenia lękowe (42,3%), a także ból mięśni i stawów, przypominający fibromialgię. Ponadto stwierdza się także bóle głowy, tkliwość węzłów chłonnych, bóle gardła, zaburzenia

poznawcze, problemy z koncentracją, pamięcią, złe samopoczucie po aktywności fizycznej, zaburzenia snu polegające na występowaniu zmęczenia po przebudzeniu, a także nieprawidłowa reakcja na stres [3]. Innymi słowy zespół ten objawia się w postaci różnych symptomów, od zaburzeń neurokognitywnych, objawów grypopodobnych, po zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego i zaburzeń ze strony układu moczowo-płciowego włącznie [7].

Owe zaburzenia homeostazy, czyli stanu równowagi wewnętrznej organizmu, mogą być wynikiem zakłócenia integralności skomplikowanej sieci drobnoustrojów, szerzej rozumianej jako mikrobiota jelitowa [31,21]. W literaturze opisywana jest ona jako zbiór mikroorganizmów stanowiących fizjologiczną mikroflorę, do której należą: bakterie, grzyby, archeony, pierwotniaki, wirusy czy mikroorganizmy eukariotyczne [27].

Materiały i metody

W pracy tej zastosowano metody polegające na kwerendowaniu artykułów wyszukanych w bazie PUBMED, Google Scholar, Web of Science, Scopus (lata 2016-2024) z wykorzystaniem następujących słów kluczowych: zespół przewlekłego zmęczenia (ang. *chronic fatigue syndrome*), probiotyki (ang. *probiotics*), mikrobiota jelitowa (ang. *intestinal microbiota*). Uwzględniono artykuły w języku polskim i angielskim.

Wyniki

Etiologia

Etiologia zespołu przewlekłego zmęczenia nie została jeszcze do końca poznana. Na chwilę obecną za kluczowy element uznano dysfunkcję immunologiczną [8]. CFS może mieć również podłoże genetyczne, epigenetyczne czy hormonalne [4]. Wykazano związek między występowaniem tego zespołu a wcześniejszymi infekcjami wirusowymi (np. Human herpesvirus-6, wirusem Epsteina-Barr czy enterowirusami [25,2]), bakteryjnymi oraz czynnikami środowiskowymi osłabiającymi układ odpornościowy [3].

Zespół można zdiagnozować dopiero po wykluczeniu innej etiologii zmęczenia. Częstość występowania waha się od 0,4 do 4% w populacji ogólnej, a według Institute of Medicine w 2015 roku w USA i Wielkiej Brytanii dotkniętych tym zespołem było 836 000 – 2 500 000 osób [3,32]. Choroby najczęściej ujawnia się w wieku 30-40 lat i coraz częściej jest rozpoznawana również u dzieci [32].

Patogeneza

Zespół chronicznego zmęczenia (CFS) charakteryzuje się złożoną patogenезą, obejmującą dysfunkcje w wielu układach organizmu. Jedną z dominujących hipotez dotyczących jego patomechanizmu wskazuje na zmiany w mikrobiomie jelitowym [33]. Niemniej jednak, zakres tych zaburzeń jest znacznie szerszy i obejmuje dysregulację szlaków immunologicznych i zapalnych, dysfunkcje autonomiczne i neurologiczne, niepraw-

dłowości w funkcjonowaniu mięśni i mitochondriów oraz zaburzenia metabolizmu. Wspomniane procesy patofizjologiczne przyczyniają się do daleko idącego zaburzenia homeostazy na poziomie molekularnym [23].

Zaburzenia mikrobioty jelitowej w CFS wiążą się z nieprawidłowościami w funkcjonowaniu układu immunologicznego, rozregulowaniem równowagi między komórkami pomocniczymi Th1 i Th2, nasilonym stresem oksydacyjnym, obniżonym poziomem antyoksydantów oraz poważną dysfunkcją mitochondriów. W przebiegu CFS obserwuje się upośledzoną odpowiedź immunologiczną, w szczególności zmniejszoną aktywność komórek NK [9, 15]. Ponadto zaburzona zostaje równowaga między populacjami komórek Th1 i Th2, co skutkuje wzrostem aktywności Th2, obniżoną cytotoxicznością neutrofilów oraz zmianami w funkcjonowaniu subpopulacji komórek B [30].

Strukturalne i funkcjonalne zaburzenia mitochondrialne u pacjentów z CFS prowadzi do nasilenia stresu oksydacyjnego w odpowiedzi na wysiłek fizyczny lub stan zapalny, a także do wyczerpania rezerw antyoksydacyjnych. W niektórych przypadkach suplementacja przeciwutleniaczami może przyczynić się do łagodzenia objawów [32,26]. Dysfunkcje immunologiczne i oksydacyjne są również powiązane z przewlekłym stanem zapalnym przewodu pokarmowego, w tym blaszki właściwej błony śluzowej jelit, oraz z nieszczelnością bariery jelitowej, translokacją bakteryjną i zmianami w kompozycji mikroflory. Patogenne bakterie mogą wpływać na funkcje układu odpornościowego i oksydacyjnego, a podawanie określonych probiotyków może poprawiać integralność bariery śluzówkowej oraz modulować produkcję cytokin prozapalnych [11].

Deregulacja układu immunologicznego może być powiązana z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, ponieważ większość limfocytów i przeciwciał jest syntetyzowana w jelitach, a krezkowe węzły chłonne odgrywają kluczową rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Zaburzenie funkcji bariery jelitowej może skutkować aktywacją procesów zapalnych i rozwojem chorób autoimmunologicznych [19]. Dlatego zakłada się, że CFS może wynikać z rozregulowanej odpowiedzi immunologicznej błony śluzowej wywołanej przez czynniki etiologiczne u podatnych genetycznie osób.

Wyniki badań dodatkowych

W przebiegu zespołu przewlekłego zmęczenia odnotowuje się obniżony poziom bakterii Bifidobacterium

spp. i *Escherichia coli* oraz wzrost ilości *Enterococcus* spp, co wskazuje na istotne zaburzenia mikrobioty jelitowej [32]. Ponadto wykazano, że CFS jest powiązany z dysregulacją osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, skutkującą nieprawidłowym stężeniem hormonów i neuroprzekazników regulujących procesy fizjologiczne, takie jak sen, czuwanie i reakcja na stres. Pacjenci z CFS wykazują obniżone stężenie serotoniny w mózgu oraz niski poziom dopaminy, a także zmniejszone stężenie kortyzolu w osoczu i moczu [10].

Wpływ stylu życia na leczenie CFS

Wiedza na temat roli zmienionej mikroflory jelitowej, dysfunkcji bariery śluzówkowej oraz nieprawidłowej odporności jelitowej w patogenezie zespołu przewlekłego zmęczenia (CFS) wskazuje na możliwość zastosowania strategii terapeutycznej opartej na modyfikacji mikrobioty jelitowej. Interwencja ta może stanowić istotny element kontroli rozwoju oraz progresji tego schorzenia.

Terapia probiotyczna w CFS ma charakter wielosystemowy. Probiotyki wspierają funkcję bariery śluzówkowej, zmniejszając przewlekły stan zapalny i ograniczając translokację bakteryjną. Ponadto wykazują zdolność modulowania osi neuroendokrynej jelito-mózg, co przyczynia się do redukcji objawów klinicznych, poprawy nastroju oraz funkcji poznawczych. Dodatkowo wpływają na zmniejszenie stresu oksydacyjnego, wzmacniają mechanizmy antyoksydacyjne, usprawniają funkcjonowanie mitochondriów oraz regulują odpowiedź immunologiczną [17].

W związku z powyższym modulacja mikrobioty jelitowej stanowi obiecującą strategię terapeutyczną w leczeniu zespołu przewlekłego zmęczenia, przynosząc szereg korzystnych efektów [24]. Istnieje również coraz więcej dowodów na ścisły związek mikroflory jelitowej z chorobami układu nerwowego. U osób cierpiących na ciężkie zaburzenia depresyjne obserwuje się obniżoną liczebność bakterii z rodzaju *Bacteroides* i *Lactobacillus*. Współzależność między dysbiozą jelitową a funkcjonalnymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi oraz ośrodkowymi zaburzeniami neurologicznymi wskazuje na kluczową rolę osi mikrobiota-jelito-mózg (MGBA) w patogenezie CFS [33].

Mikroorganizmy jelitowe mogą także wpływać na strukturę i funkcję mózgu m.in. poprzez regulację procesu mielinizacji. Oddziałują one na ekspresję genów w określonych obszarach mózgu, w tym na geny kodujące białka uczestniczące w tworzeniu osł-

nek mielinowych aksonów w istocie białej. Ponadto mikrobiota jelitowa odgrywa istotną rolę w regulacji rytmów dobowych, cyklu snu i czuwania oraz w syntezie hormonów związanych z regulacją tych procesów. Do najistotniejszych związków pochodzenia mikrobiotycznego zaliczają się krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe oraz niesprężone kwasy żółciowe [14].

Badania wykazały, że suplementacja *Bifidobacterium infantis* prowadzi do istotnego obniżenia poziomu cytokin zapalnych (IFN- γ , TNF- α , IL-6) oraz jednoczesnego wzrostu stężenia tryptofanu, co może sprzyjać łagodzeniu objawów depresyjnych. Natomiast *Lactobacillus casei* Shirota wpływa korzystnie na samopoczucie, redukując objawy grypopodobne oraz obniżając stężenie kortyzolu. Oba te gatunki są składnikami zdrowej mikroflory jelitowej, jednak ich liczebność u pacjentów z CFS jest istotnie obniżona.

Dodatkowo wykazano, że suplementacja szczepów *B. bifidum* W23, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24, *L. lactis* W19 oraz W58 może przyczyniać się do poprawy funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego oraz ogólnego samopoczucia. Z kolei *Lactobacillus helveticus* R0052 i *Bifidobacterium longum* R0175 wpływają na obniżenie poziomu kortyzolu w moczu oraz redukcję objawów lękowych, depresyjnych i somatycznych [29].

Istnieją również dowody wskazujące, że liczne bakterie jelitowe syntetyzują neuroaktywne związki podobne do tych, które naturalnie występują w mózgu gospodarza. Na przykład ludzkie szczepy *L. brevis* DPC6108 i *Bifidobacterium dentium* obecne w jelitach produkują znaczne ilości kwasu γ -aminomasłowego (GABA), kluczowego neuroprzekaznika mózgu, który wykazuje działanie anksjolityczne i przeciwdepresyjne [28].

Znaczenie prawidłowej diety

Leczenie farmakologiczne zespołu przewlekłego zmęczenia (CFS) obejmuje immunomodulatory, kortykosteroidy i leki psychiatryczne. Mimo obiecujących wyników niektórych immunomodulatorów, ich stosowanie jest ograniczone ze względu na działania niepożądane i brak jednoznacznych dowodów skuteczności. Terapia hydrokortyzonem i fludrokortyzonem, mająca modulować oś HPA, nie wykazała spójnej skuteczności. Leki psychiatryczne, zwłaszcza przeciwdepresyjne, są szeroko stosowane, choć nie rozwiązują problemu, ponieważ depresja jest raczej objawem współistniejącym niż przyczyną CFS [18].

Wśród interwencji niefarmakologicznych istotną rolę odgrywa terapia poznawczo-behawioralna (CBT) oraz terapia stopniowanego wysiłku (GET). CBT stosuje się w wielu chorobach psychiatrycznych, natomiast GET polega na stopniowym zwiększaniu aktywności fizycznej. Obie metody budzą kontrowersje, gdyż opierają się na psychiatrycznym modelu choroby, podczas gdy coraz więcej dowodów wskazuje na fizyczne podłoże CFS [5].

Coraz większą uwagę zwraca się na rolę diety w łagodzeniu objawów CFS. Przeciwwzapalne składniki odżywcze mogą wpływać na markery zapalne i zmniejszać zmęczenie. Kluczowe znaczenie mają kwasy tłuszczowe omega-3, których niedobór i zaburzony stosunek do omega-6 są obserwowane u pacjentów z CFS. Stwierdzono także istotną korelację między stosunkiem n-3 do n-6 a poziomem cynku, wskaźnika odpowiedzi zapalnej. Ponadto EPA, należący do omega-3, może łagodzić objawy depresji [30,13].

Istotną rolę w metabolizmie pacjentów z CFS odgrywają glutation i glutamina. Glutation, którego poziom w tej jednostce chorobowej jest obniżony, wspiera funkcje immunologiczne. Glutamina jest kluczowym aminokwasem wykorzystywanym w glukoneogenezie i produkcji białek oraz odgrywa rolę w transporcie azotu i modulacji reakcji zapalnych [13].

Pacjenci z CFS często wykazują zwiększony stres oksydacyjny i są bardziej podatni na peroksydację lipidów, co uzasadnia stosowanie suplementacji diety. Wykazano, że witamina A działa przeciwwzapalnie, redukując aktywność prozapalnych cytokin T, co przekłada się na zmniejszenie zmęczenia [1]. Polifenole, zwłaszcza izoflawony i EGCG, wykazują działanie przeciwutleniające i przeciwwzapalne. EGCG, obecny w zielonej herbacie, redukuje stres oksydacyjny indukowany lipopolisacharydami (LPS), co może przyczyniać się do zmniejszenia zmęczenia. Kwercetyna, występująca w owocach i ziołach, moduluje szlaki zapalne poprzez inhibicję NF- κ B, choć jej wpływ na objawy CFS nie został jednoznacznie potwierdzony [6].

Spożycie polifenoli, takich jak *Astragalus membranaceus* (AMF), EGCG i naryngina, może redukować stres oksydacyjny i stan zapalny. AMF zwiększa wytrzymałość, EGCG poprawia wydolność, a naryngina podnosi poziom glutationu. Korzystny wpływ wykazano także dla suplementacji żeń-szeniem, magnezem i wapniem, które wspomagają redukcję zmęczenia. Składniki żeń-szenia, m.in. ginsenozydy i polisacharydy, mogą wpływać na stan zapalny i mikrobiotę jelitową, co może mieć znaczenie w CFS [13]. Również imbir, bogaty w gin-

gerol i shogaol, wykazuje silne działanie przeciwwzapalne i przeciwutleniające [22].

Innym istotnym aspektem terapii żywieniowej jest rola koenzymu Q10 oraz witamin z grupy B, zwłaszcza B12, które wspomagają funkcjonowanie mitochondriów i transportery energetyczne, potencjalnie zmniejszając objawy zmęczenia [13]. Ponadto zakłada się, że skuteczniejsze jest stosowanie całej diety przeciwwzapalnej niż pojedynczych suplementów.

Dieta śródziemnomorska, bogata w ryby, orzechy, oliwę z oliwek, pełne ziarna, owoce i warzywa, jest uważana za szczególnie korzystną w CFS. Łagodzi stan zapalny, poprawia mikrobiotę jelitową i dostarcza wysokiej jakości tłuszczów, błonnika oraz polifenoli. Kluczowe znaczenie przypisuje się oliwie z oliwek, zawierającej kwas oleinowy (omega-9), który może działać przeciwwzapalnie, podobnie jak EPA z oleju rybnego [13,16].

Dieta nordycka, choć mniej popularna, wykazuje podobne właściwości. Opiera się na spożyciu pełnych ziaren, ryb, chudego mięsa, warzyw oraz oleju rzepakowego. Różnice regionalne dotyczą ilości i rodzaju spożywanej żywności, jednak jej wzór żywieniowy również może przyczyniać się do redukcji stanu zapalnego i poprawy markerów odpornościowych [20].

Podsumowując, właściwie zbilansowana dieta, bogata w ryby, pełne ziarna, warzywa, witaminy antyoksydacyjne i kwasy omega-3, może łagodzić objawy CFS. Jednak ze względu na ograniczone badania dotyczące skuteczności poszczególnych składników odżywczych, zaleca się holistyczne podejście obejmujące dietę przeciwwzapalną, aktywność fizyczną i wsparcie psychologiczne [13].

Wnioski

Ze względu na brak znajomości patomechanizmu powstawania CFS potrzebne jest narzędzie wpływające na cały organizm. Tak właśnie działa dieta. Badania dotyczące wpływu diety na leczenie zespołu były odzwierciedleniem potrzeby złagodzenia lub nawet wyeliminowania objawów. Konieczne było znalezienie długotrwałego rozwiązania, umożliwiającego możliwość normalnego funkcjonowania chorych. Co więcej prawidłowa dieta może zapobiegać powstawaniu zespołu. Jednak cały czas potrzeba większej ilości badań by skutecznie móc zapobiegać i leczyć zespół przewlekłego zmęczenia. Wielowymiarowa problematyka, a co za tym idzie trudność postawienia diagnozy, przyczynia się do postępu choroby, co wiąże się z mniejszą skutecz-

nością leczenia niż w początkowym etapie choroby. Ważną kwestią do rozwiązania pozostaje również ustalenie związku przyczynowo-skutkowego. Do dziś bowiem nie jest jasne czy stan zapalny jest konsekwencją zaburzeń homeostazy, czy odwrotnie.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jakub Husejko

Katedra Geriatrii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu
Mikołaja Kopernika w Toruniu

ul. Chodkiewicza 19e/9, 95-065 Bydgoszcz

☎ (+48) 725 465 576

✉ kubahusejko@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Abdolahi M, Yavari P, Honarvar NM, et al. Molecular Mechanisms of the Action of Vitamin A in Th17/Treg Axis in Multiple Sclerosis. *J. Mol. Neurosci.* 2015;57(4):605-13.
2. Agliari E, Barra A, Vidal KG, Guerra F. Can persistent Epstein-Barr virus infection induce chronic fatigue syndrome as a Pavlov reflex of the immune response? *J. Biol. Dyn.* 2012;6:740-62.
3. Bjørklund G, Dadar M, Pen JJ, et al. Chronic fatigue syndrome (CFS): Suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach, *Biomed. Pharmacother.* 2019;109:1000-7.
4. Blomberg J, Gottfries CG, Elfaitouri A, et al. Infection elicited autoimmunity and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an explanatory model, *Front. Immunol.* 2018;15(9):229.
5. Bystritsky A, Khalsa S, Cameron M, Schiffman J. Current Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *P T.* 2013;38(1):30-38,41-44.
6. Carullo G, Cappello AR, Frattaruolo L, et al. Quercetin and derivatives: useful tools in inflammation and pain management, *Future Med. Chem.* 2017;9(1):79-93.
7. Corbitt M, Cabanas H, Eaton N, et al. A systematic review of enteric dysbiosis in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Syst. Rev.* 2018;7(1):241.
8. De Korwin J.D, Chiche L, Banovic I, et al. Chronic fatigue syndrome: a new disorder? *Rev. Med. Interne* 2016;37(12):811-9.
9. Fletcher MA, Zeng XR, Maher K. Biomarkers in chronic fatigue syndrome: evaluation of natural killer cell function and dipeptidyl peptidase IV/CD26, *PLoS One* 2010;25:5.
10. Frith J, Zalewski P, Klawe JJ, et al. Impaired blood pressure variability in chronic fatigue syndrome – a potential biomarker, *QJM: An International Journal of Medicine* 2012;105:831-8.
11. Galland L. The gut microbiome and the brain, *Journal of Medicinal Food* 2014;17(12):1261-72.
12. Günther OP, Gardy JL, Stafford P, et al. Immunosignature Analysis of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS), *Mol. Neurobiol.* 2019;56(6):4249-57.
13. Haß U, Herpich C, Norman K. Anti-Inflammatory Diets and Fatigue, *Nutrients*, 2019;11(10):2315.
14. Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota, *Translational Psychiatry* 2016;5:6.
15. Huth TK, Staines D, Marshall-Gradisnik S. ERK1/2, MEK1/2 and p38 downstream signalling molecules impaired in CD56dimCD16+ and CD56brightCD16dim/– natural killer cells in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis patients, *Journal of Translational Medicine* 2016;14:97.
16. Inglis JE, Lin PJ, Kerns SL, et al. Nutritional Interventions for Treating Cancer-Related Fatigue: A Qualitative Review. *Nutr. Cancer* 2019;71(1):21-40.
17. Jakobsdottir G, Nyman M, Fåk F. Designing future prebiotic fiber to target metabolic syndrome, *Nutrition* 2014;30(5):497-502.
18. Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, et al. Health Benefits of Probiotics: A Review, *ISRN Nutrition* 2013;1-7.
19. Lakhan S. E, Kirchgessner A. Gut inflammation in chronic fatigue syndrome, *Nutrition & Metabolism* 2010;12:7-79.
20. Lankinen M, Uusitupa M, Schwab U. Nordic Diet and Inflammation-A Review of Observational and Intervention Studies, *Nutrients* 2019;18:11.
21. Liang D, Leung RK-K, Guan W, Au WW. Involvement of gut microbiome in human health and disease: brief overview, knowledge gaps and research opportunities, *Gut. Pathog.* 2018;10:3.
22. Mao QQ, Xu XY, Cao SY, et al. Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger, *Foods* 2019;30:8.
23. Missailidis D, Annesley SJ, Fisher PR. Pathological Mechanisms Underlying Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, *Diagnostics (Basel)* 2019;9:3.
24. Miqdady M, Al Mistarihi J, Azaz A, Rawat D. Prebiotics in the Infant Microbiome: yhe Past, Present, and Future. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2020;23(1):1-14.
25. Montoya JG, Kogelnik AM, Bhangoo M, et al. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of valganciclovir in a subset

- of patients with chronic fatigue syndrome, *J. Med. Virol.* 2013;85(12):2101-9.
26. Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction, *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2009;2:1-16.
27. Sha S, Ni L, Stefil M, et al. The human gastrointestinal microbiota and prostate cancer development and treatment, *The Korean Urological Association* 2020;61:43-50.
28. Sotzny F, Blanco J, Capelli E. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome – evidence for an autoimmune disease, *Autoimmunity Reviews* 2018;17(6):601-9.
29. Steenbergen L, Sellaro R, Hemert S, et al. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood, *Brain, Behavior, and Immunity* 2015;48:258-64.
30. Sweetman E, Ryan M, Edgar C, et al. Changes in the transcriptome of circulating immune cells of a New Zealand cohort with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2019;33:2058738418820402.
31. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem. J.* 2017;474(11):1823-36.
32. Venturini L, Bacchi S, Capelli E, et al. Modification of Immunological Parameters, Oxidative Stress Markers, Mood Symptoms, and WellBeing Status in CFS Patients after Probiotic Intake: Observations from a Pilot Study, *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019;23:19.
33. Wenyan L, Guo J, Shen Y, et al. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the treatment of dementia, *Medicine* 2020;99:5.