

Wpływ czynników prenatalnych i postnatalnych na mikrobiotę jelitową noworodków

The impact of perinatal and postnatal factors on composition of the intestinal microbiota in infants

Anna Bartnicka¹, Mirosława Gałęcka¹, Jan Mazela²

¹ Instytut Mikrobiologii, Poznań

² Klinika Zakażeń Noworodka, Uniwersytet Medyczny, Poznań

STRESZCZENIE

Mikrobiota jelitowa jest kluczowym elementem zapewniającym utrzymanie zdrowia. Odpowiednie kształtowanie się jej składu już od narodzin stanowi istotny czynnik determinujący prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Przyjmuje się, że przewód pokarmowy zdrowego noworodka jest jałowy, a kolonizacja rozpoczyna się w momencie przyjścia dziecka na świat. Niemniej jednak aktualne dane zwracają uwagę na fakt, iż środowisko *in utero* nie jest sterylne i istnieje szereg czynników, które jeszcze w życiu płodowym mogą wywierać wpływ na organizm płodu, w tym skład mikrobioty. Tym samym mogą determinować jego dalszy rozwój. Znajomość zarówno czynników prenatalnych, jak i postnatalnych wpływających na kolonizację dziecka jest ważna, przede wszystkim z uwagi na oddziaływanie mikroflory jelitowej w aspekcie długofalowym. Dysbioza jelitowa może być podłożem szeregu jednostek chorobowych. Odpowiednie modulowanie mikrobioty jelitowej (za pomocą probiotyków, prebiotyków) może stanowić ważną strategię terapeutyczną w profilaktyce wielu chorób. **Standardy Medyczne/Pediatrics** ■ 2016 ■ T. 13 ■ 165-172

SŁOWA KLUCZOWE: ■ MIKROBIOTA JELITOWA ■ MIKROFLORA NOWORODKÓW ■ MIKROBIOM ■ PROBIOTYKI

ABSTRACT

Intestinal microbiota is a key factor influencing human's health. Proper colonization at birth, or even during prenatal period plays a crucial role in optimal functioning of a human body. It has been believed that infant's gut is sterile until delivery. Currently there is more and more evidence that newborns immediately after delivery are already colonized, which is the proof for the presence of bacteria in the intrauterine environment. Thus proper intrauterine health conditions may influence the microbiota and thus fetal development before birth. Knowledge about role of both, prenatal and postnatal factors on the composition of the intestinal microbiota in infants is important, due to the long-term impact on a child. It is known that dysbiosis is a risk factor for several diseases. Modulation of the intestinal microbiota by pre- and probiotics can be an important therapeutic strategy in the prevention of these conditions. **Standardy Medyczne/Pediatrics** ■ 2016 ■ T. 13 ■ 165-172

KEY WORDS: ■ INTESTINAL MICROBIOTA ■ MICROFLORA IN INFANTS ■ MICROBIOM ■ PROBIOTICS

Rola i znaczenie mikrobioty przewodu pokarmowego

Powszechnie przyjmuje się, że przewód zdrowego noworodka jest jałowy, a kolonizacja rozpoczyna się dopiero w momencie porodu. Czy w świetle aktualnych badań można już zakwestionować ten paradigmat¹⁻⁴?

Dzięki rozwojowi zaawansowanych metod molekularnych pojawiły się dane potwierdzające, że środowisko wewnątrzmaciczne w stanie fizjologicznym nie jest sterylne. Zatem mikroflora ciężarnej może oddziaływać na dziecko jeszcze przed narodzi-



GŁÓWNE TEZY

1. Kolonizacja przewodu pokarmowego noworodka jest ważnym procesem warunkującym późniejsze zdrowie.
2. Najważniejsze czynniki determinujące skład mikrobioty jelitowej to rodzaj porodu, sposób karmienia i wiek ciążowy. Niemniej jednak pojawiają się dowody na to, że również czynniki prenatalne mogą wpływać na skład mikrobioty jelitowej noworodków.
3. Probiotyki i prebiotyki mogą modulować skład flory bakteryjnej przewodu pokarmowego, a tym samym wpływać na homeostazę organizmu.

nami i determinować jego zdrowie bądź chorobę. Wpływ mikrobioty jelitowej na zdrowie człowieka jest ogromny. Prawidłowy skład flory bakteryjnej warunkuje odpowiednie funkcjonowanie całego organizmu. Zatem poznanie wszelkich czynników mogących modyfikować mikroflorę jelit już na poziomie prenatalnym jest niezmiernie ważne.

Mikrobiota przewodu pokarmowego jest aktualnie jednym z najczęściej podejmowanych tematów badawczych w różnych dziedzinach medycznych. Mikroorganizmy jelitowe odgrywają zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu. Oddziaływanie na zdrowie i fizjologię gospodarza jest wielokierunkowe – zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie⁵. Do najważniejszych funkcji mikroflory jelitowej należą m.in.: stymulacja rozwoju układu immunologicznego, oporność na kolonizację mikroorganizmami patogennymi, funkcja metaboliczna i troficzna. Z perspektywy okresu noworodkowego szczególną uwagę należy zwrócić na rozwój i koordynowanie funkcjonowania układu immunologicznego gospodarza. Pionierskie mikroorganizmy zasiedlające organizm noworodka podczas porodu są pierwszymi antygenami, z którymi ma styczność układ odpornościowy⁶. To one stymulują jego aktywację i dalszy rozwój. Doświadczenia na zwierzętach laboratoryjnych *germ-free* (jałowych, pozbawionych mikroflory) potwierdziły, iż brak mikroorganizmów uniemożliwia wykształcenie prawidłowego systemu odpornościowego^{7,8}. U zwierząt tych wykazano obniżoną odporność nieswoistą oraz immunologiczną, zmniejszenie ilości kępek Peyera, spadek stężenia sIgA oraz zaburzenia w wytwarzaniu mikroosmków⁹⁻¹². Co więcej, zasiedlanie myszy *germ-free* mieszaną 3 szczepów bakterii z rodzaju *Lactobacillus* istotnie wpływało na wzrost integralności błony śluzowej jelita cienkiego oraz indukcję wytwarzania przeciwciał IgA¹². Liczne badania wskazują, iż dysbioza jelitowa, czyli jakościowo-ilościowe zaburzenia w składzie mikroflory, może być jednym z czynników biorących udział w patogenezie szeregu chorób, takich jak: martwicze zapalenie jelit noworodków (NEC), celiakia, nieswoiste zapalenie jelit, zespół jelita nadwrażliwego, atopowe zapalenie skóry, choroby alergiczne, depresja, nowotwory i inne¹³⁻¹⁸. Warto zwrócić uwagę na coraz więcej dowodów potwierdzających zależność między składem mikrobioty jelitowej a zaburzeniami ze spektrum autyzmu¹⁹. Odsetek występowania autyzmu nieustannie wzrasta, a w USA choroba ta stanowi już istotny problem epidemiologiczny i społeczny. Postuluje się, iż mikrobiota może oddziaływać na mózg oraz zachowanie za pomocą tzw. osi jelitowo-mózgowej²⁰. Na modelu autystycznej myszy wykazano, że podaż *Bacteroides fragilis* istotnie redukowała przepuszczalność jelitową, jak

również wpływała na łagodzenie zaburzeń komunikacji, niepokoju oraz zaburzeń sensomotorycznych²¹. Co więcej, nieprawidłowy profil mikrobioty jelitowej być może będzie w przyszłości swego rodzaju markerem progresji choroby lub zaburzeń stanu fizjologicznego jeszcze przed wystąpieniem objawów. Mai i wsp.²² przeanalizowali, czy badanie kału noworodków z grupy ryzyka NEC może być narzędziem diagnostycznym pozwalającym szybko zidentyfikować jednostki, u których rozwinie się choroba. W tym celu porównali mikrobiotę jelitową 9 przedwcześnie urodzonych noworodków, u których rozwinęło się NEC, i 9 odpowiednio dobranych dzieci, u których nie doszło do rozwoju choroby. Próbkę stolca zbierane były cyklicznie, co tydzień, począwszy od smółki aż do momentu wypisu ze szpitala. Badacze wykazali zmianę mikrobioty na tydzień przed wystąpieniem NEC w grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowano znaczący wzrost liczebności *Proteobacteria* oraz spadek liczby *Firmicutes*. Opisane powyżej różnice nie były już widoczne mniej niż 72 godz. przed wystąpieniem NEC. Badacze podkreślają, iż nieprawidłowa kolonizacja jelit na wczesnym etapie może być przyczyną rozwinienia się NEC. W prezentowanej analizie wykazano, że zmiany w mikroflorze przewodu pokarmowego mogą być przesłanką poprzedzającą wystąpienie objawów chorobowych. Okres noworodkowy jest decydujący dla prawidłowego zasiedlenia się mikroorganizmów w jelicie i przekłada się na wiele aspektów, w tym rozwój tolerancji immunologicznej^{23,24}, angiogenezę²⁵ oraz odpowiedź na stres²⁶. Ponadto zaburzenia mikroflory jelitowej we wczesnym okresie życia mogą skutkować rozwojem m.in. alergii oraz atopii w wieku późniejszym^{27,28}. W analizie przeprowadzonej przez Sjögren i wsp. wykazano, iż zmniejszenie bioróżnorodności mikroflory jelitowej w pierwszych 2 miesiącach życia było związane z większym odsetkiem występowania alergii w pierwszych 5 latach życia dziecka. Szczególnie skorelowane było to ze zmniejszeniem liczby bakterii z rodzaju *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium* u dzieci, u których rozwinęła się alergia. Co jest interesujące, pomimo predyspozycji genetycznej ze strony obojga rodziców wczesna kolonizacja noworodków pałeczkami *Lactobacillus* działała ochronnie i redukowała wystąpienie alergii u potomstwa²⁹. Dodatkowo Kalliomäki i wsp.³⁰ dowiedli, iż obniżona liczba bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* między 6. a 12. miesiącem życia niemowlęcia przekłada się na nadwagę oraz otyłość w wieku 7 lat. Kolonizacja jelit od momentu narodzin do ok. 2. roku życia dziecka jest bardzo dynamiczna i zależna od szeregu czynników – zarówno genetycznych, jak i środowiskowych. Skład bakterii jelitowych zmienia się wraz z wprowadzaniem po-

karmów stałych i dalszą zmianą diety. Przyjmuje się, że ok. 5.-7. roku życia u dziecka następuje pełna stabilizacja mikrobioty jelitowej, a skład mikroflory jelitowej podobny jest do mikroflory osoby dorosłej^{31,32}.

Czynniki postnatalne determinujące mikroflorę jelitową noworodków

Najlepiej udokumentowanymi czynnikami wpływającymi na kolonizację organizmu dziecka są **wiek ciążowy, rodzaj porodu oraz sposób karmienia**. Skład mikroflory jelitowej noworodka donoszonego, urodzonego fizjologicznie i karmionego mlekiem matki, uznawany jest za najbardziej pożądaną i prawidłową. Taki profil mikrobioty związany jest ze zmniejszonym ryzykiem infekcji i gwarantuje zarówno prawidłowe dojrzewanie układu immunologicznego, jak i odpowiedni rozwój bariery jelitowej^{33,34}. Eggesbø i wsp.³⁵ przeanalizowali profil mikroflory jelitowej w próbkach stolca noworodków niepoddawanych żadnym interwencjom medycznym. Do badania włączono noworodki donoszone, urodzone fizjologicznie, karmione piersią, niepoddawane antybiotykoterapii. W prezentowanej analizie wykazano w kale prawie wszystkich dzieci obecność *Enterobacteriaceae* oraz *Bifidobacterium*. Ponadto zaobserwowano, że skład mikroflory jelitowej już na wczesnym etapie życia skorelowany był z obrazem mikroflory w dalszym okresie. Badacze zauważyli taki związek w poszczególnych grupach mikroorganizmów między 4. a 120. dniem życia dziecka. Zatem wszelkie zmiany w składzie mikroflory już od momentu narodzin mogą skutkować długofalowymi konsekwencjami.

Wiek ciążowy

U noworodków przedwcześnie urodzonych, z bardzo małą masą ciała, wzrasta ryzyko dysbiozy jelit z uwagi na szereg parametrów, w tym fizjologiczną niedojrzałość oraz poporodowe czynniki, takie jak antybiotykoterapia lub przedłużona hospitalizacja, które zakłócają rozwój właściwej mikrobioty jelitowej. U noworodków urodzonych o czasie dominują bakterie z rodzaju *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, natomiast u wcześniaków *Enterobacteriaceae* oraz *Clostridium*. Mikroflora jelitowa wcześniaków jest mniej różnorodna i bardziej niestabilna aniżeli noworodków urodzonych o czasie. Dodatkowo kolonizacja jest opóźniona, co może przekładać się na zwiększone ryzyko chorób w obrębie przewodu pokarmowego, w tym NEC oraz infekcji, także uogólnionych. Butel i wsp.⁴¹ przeanalizowali kał 52 noworodków przedwcześnie urodzonych (w 30.-35. tygodniu ciąży) pod kątem kolonizacji *Bifidobacterium*. Bakteria ta uzna-

wana jest za jedną z najważniejszych w procesie prawidłowej kolonizacji przewodu pokarmowego narodzonego dziecka. Badacze wykazali, że nie tyle sposób porodu, masa ciała czy antybiotykoterapia, ile właśnie wiek ciążowy wpływał istotnie na liczebność tego mikroorganizmu w kale.

Rodzaj porodu

W ostatnich latach obserwuje się znaczny wzrost ilości cięć cesarskich (CC) bez wyraźnych wskazań medycznych. Poza licznymi powikłaniami, jakie niesie za sobą taki rodzaj porodu, jest to także istotny czynnik wpływający na mikroflorę jelitową dziecka. Profil mikrobioty jelit noworodków urodzonych przez cięcie cesarskie odpowiada w głównej mierze mikroflorze skóry matki, podczas gdy ten u noworodków urodzonych fizjologicznie zbliżony jest do mikroflory pochwy matki³⁶. Noworodek, przechodząc przez kanał rodny, kolonizuje się przede wszystkim bakteriami zarówno z rodzaju *Lactobacillus*, jak i niepatogenną formą *Escherichia coli* i *Enterococcus* spp. z przewodu pokarmowego i pochwy matki³⁶. Mikroorganizmy te odpowiedzialne są za aktywację komórek układu immunologicznego i przygotowanie środowiska jelit do rozwoju bakterii bezwzględnie beztlenowych. Z kolei podczas CC dziecko zasiedlane jest bakteriami ze skóry matki oraz personelu, w tym także szczepami szpitalnymi. Liczne analizy wykazały, że cięcie cesarskie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób o podłożu immunologicznym, w tym alergii, atopii, astmy czy cukrzycy typu I³⁷⁻³⁹. Udowodniono ponadto, że kolonizacja przewodu pokarmowego przez *Bifidobacterium*, bakterię szczególnie ważną dla zachowania zdrowia, u noworodków urodzonych przez cięcie cesarskie jest opóźniona o 180 dni w porównaniu z noworodkami urodzonymi fizjologicznie⁴⁰.

Sposób karmienia

Nie ulega wątpliwości, że nie ma lepszego pokarmu dla noworodka jak mleko matki. Zawiera ono szereg naturalnych oligosacharydów (prebiotyki), które stymulują wzrost prozdrowotnych bakterii kwasu mlekowego w jelicie dziecka. Poza prebiotykami znajdują się w nim także szczepy bakterii *Bifidobacterium* oraz *Lactobacillus* (probiotyki), które, kolonizując przewód pokarmowy noworodka, wywierają korzystny wpływ na jego zdrowie^{6,42}. Dodatkowo genotypowanie bakterii (*Lactobacillus*, *Staphylococcus* i *Bifidobacterium*) z mleka kobiecego i próbek kału niemowląt wykazało obecność dokładnie tych samych szczepów, co sugeruje, że mleko matki odgrywa istotną rolę w pierwotnym procesie kolonizacji jelit noworodków⁴³.

Wiadomym jest, że także czynniki zewnętrzne istotnie modyfikują sposób kolonizacji bakteryjnej u dziecka. Przede wszystkim nieracjonalna podaż antybiotyków znacznie zmienia skład mikroflory jelitowej noworodków i starszych dzieci. Wczesna podaż tych leków u noworodków wiąże się z istotnym obniżeniem liczebności bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i *Bacteroides*. Duży wpływ na skład mikrobioty jelitowej ma również otoczenie noworodka. Dzieci posiadające starsze rodzeństwo charakteryzują się większym odsetkiem występowania bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* w porównaniu z jedynakami⁴⁴.

Czynniki prenatalne determinujące mikroflorę jelitową noworodków

Jak już wspomniano, także okres wewnątrzmaciczny może istotnie wpływać zarówno na skład mikroflory, jak i dalszy rozwój dziecka. Potwierdza to fakt, iż smółka nie jest sterylna i stwierdza się w niej bakterie jelitowe¹. Dodatkowo najnowsze techniki molekularne dowodzą obecności bakterii w płynie owodniowym³, krwi pępowinowej², łożysku⁴ i błonach płodowych⁴⁵. Wykrycie obecności poszczególnych gatunków bakterii w smółce (takich jak *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* i *Staphylococcus epidermidis*) może wynikać z ich translokacji drogą krwionośną od matki¹. Hipotezę o translokacji potwierdza fakt, że bakterie z rodzaju *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* oraz gatunki *Propionibacterium* wyizolowano z krwi pępowinowej². Ponadto Ardissonne i wsp.⁴⁶, porównując skład mikroorganizmów w smółkach, stwierdzili podobieństwo do składu bakterii występujących w płynie owodniowym. Bardzo ciekawą analizę przedstawili Jimenez i wsp.¹. Grupa ciężarnych myszy otrzymywała doustnie zawieszony w mleku, znakowany genetycznie szczep *Enterococcus faecium* JLM3. Natywny szczep wyizolowany był uprzednio z mleka zdrowej kobiety. Druga grupa myszy nie otrzymywała owej zawiesiny bakteryjnej. Ciążę rozwiązano przez cięcie cesarskie na 1 dzień przed planowanym terminem porodu. Badany szczep wykryto w smółkach noworodków mysich, ale tylko w grupie otrzymującej *Enterococcus faecium*. Co ciekawe, opisanej bakterii nie wyizolowano ze smółki żadnego z noworodków grupy kontrolnej. Potwierdza to możliwość translokacji bakteryjnej z matki na płód i może być obiecującą strategią postępowania terapeutycznego. Poza analizą smółki także badania określające skład mikroorganizmów w łożysku dostarczają interesujących danych. Satokari i wsp.⁴⁷ wykazali w 34 przebadanych łożyskach noworodków urodzonych zarówno fizjologicznie, jak i przez CC obecność DNA *Bifidobacterium* oraz DNA *Lactobacillus rhamnosus* kolejno w 33 i 31 przypadkach. Oba mikroorganizmy to bakterie kwasu mlekowego, o pozytywnym oddziaływaniu na zdrowie gospodarza.

Badanie to dowodzi, iż możliwy jest poziomy transfer materiału genetycznego bakterii z matki na płód drogą krwionośną poprzez łożysko. Aktualne dane potwierdzają, że nie tylko żywe bakterie, lecz także ich DNA lub szczepy poddane radiacji wykazują korzystny wpływ na zdrowie człowieka⁴⁸. Ponadto Aagaard i wsp. w swoim badaniu⁴ scharakteryzowali mikrobiom łożyska. Przeanalizowali 320 próbek i dowiedli, że łożysko ma swój własny, unikalny skład mikroorganizmów. Profil ten obejmuje niepatogenne bakterie z typu *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* oraz *Fusobacteria*. Co ciekawe, skład ten wykazuje największe podobieństwo do mikrobiomu jamy ustnej. Obserwacje te wymagają jednak dalszych analiz, które potwierdzą, czy kolonizacja przewodu pokarmowego noworodka rzeczywiście zaczyna się w życiu płodowym, czy jednak dopiero podczas porodu.

Postuluje się, że poza opisanymi już czynnikami środowiskowymi oddziałującymi bezpośrednio na noworodka także czynniki zewnętrzne oddziałujące na matkę, takie jak leki, status chorobowy, stres i inne, mogą wywierać wpływ na przyszły rozwój mikroflory i zachowanie dziecka. Do tej pory w tym zakresie było prowadzonych zaledwie kilka badań. Hu i wsp.⁴⁹ porównali skład mikroflory jelitowej noworodków urodzonych przez matki z cukrzycą (typu 2 oraz ciążową) z mikroflorą noworodków matek bez cukrzycy. Badacze wykazali, że smółka noworodków zawiera bakterie jelitowe i na pewno nie jest jałowa. Ponadto zauważyli, że skład mikroflory jelitowej między grupami istotnie się różnił. Co więcej, profil mikroorganizmów noworodków urodzonych przez matki z cukrzycą typu 2 był zbliżony do składu bakterii jelitowych raportowanych w kale osób dorosłych z tą samą jednostką chorobową. Zatem status chorobowy matki może także wpływać na stan mikroflory jelitowej jej dziecka. W badaniach na modelu zwierzęcym Bailey i wsp.⁵⁰ wykazali, że noworodki małe urodzone przez matki narażone na stres w okresie ciąży cechowały się mniejszą ilością *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* w porównaniu z noworodkami od matek niepoddawanych stresowi. Wyniki te są podobne do tych uzyskanych wśród ludzi. Zijlmans i wsp.⁵¹ na podstawie ankiet oraz poziomu kortyzolu analizowali wpływ stresu matki w trakcie ciąży na mikrobiotę jelitową noworodka. W grupie dzieci urodzonych przez matki doświadczające dużego stresu w okresie ciąży odnotowano spadek liczebności *Lactobacillus* oraz wzrost *Proteobacteria* w porównaniu z noworodkami urodzonymi przez kobiety niezestresowane.

Czy możemy wdrożyć działania modyfikujące skład mikrobioty jelitowej?

W celu wspomagania prawidłowej kolonizacji jelit można wdrożyć terapię probiotykami i prebiotykami

kami, które istotnie modułują jej skład. Znaczny wpływ na mikroflorę jelitową ma także dieta, przede wszystkim bogata w błonnik.

Dobroczynne działanie **terapii probiotycznej** zostało potwierdzone w rozlicznych badaniach. Wykazano, że probiotyki pełnią funkcję ochronną przed infekcjami⁵², biegunkami⁵³ bądź redukują częstość lub nasilenie NEC⁵⁴, egzemy⁵⁵ i atopowego zapalenia skóry⁵⁶. W związku z tym zasadne wydaje się stosowanie probiotyków u noworodków i niemowląt w ww. wskazaniach. W przypadku tej grupy pacjentów niezmiernie istotne jest rekompensowanie wszelkich zmian mogących wystąpić w procesie kolonizacji jelit na skutek czynników zakłócających jego prawidłowy przebieg, np. antybiotykoterapii, wcześniactwa, porodu CC. Podaż probiotyków nie tylko samym noworodkom, lecz także ich matkom jeszcze przed porodem może istotnie wpływać na skład mikroflory jelit ich potomstwa. Gueimonde i wsp.⁵⁷ podawali kobietom ciężarnym przed rozwiązaniem oraz w okresie karmienia szczep probiotyczny *Lactobacillus rhamnosus* GG. Skutkowało to zwiększonym rozwojem bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* w kale dzieci, a w szczególności zwiększeniem różnorodności gatunków w obrębie tego rodzaju. Z kolei badanie wśród fińskich matek, przyjmujących regularnie probiotyki w trakcie ciąży i laktacji, wykazało w kale ich noworodków zwiększoną liczebność bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* oraz *Enterococcus* w porównaniu z placebo⁵⁸. Zatem skład mikrobioty matki istotnie wpływa na profil mikrobioty jelitowej dziecka. Poza probiotykami także **prebiotyki**, czyli składniki pokarmowe selektywnie stymulujące wzrost i/lub aktywność określonej grupy bądź grup bakterii, mogą przyczynić się do poprawy zdrowia. Najliczniej występujące i najlepiej tolerowane prebiotyki to naturalne oligosacharydy występujące w mleku matki. Obecnie są nimi często wzbogacane mieszanki mlekozastępcze, głównie galakto- (GOS) i fruktooligosacharydami (FOS)⁵⁹. Dowiedziono, że suplementacja tymi prebiotykami wpływa na zmniejszenie liczebności *Clostridium* oraz *E. coli* przy jednoczesnym wzroście liczby *Bifidobacterium*⁶⁰. W analizie przeprowadzonej przez Bunesova i wsp.⁶¹ wykazano, że podaż komercyjnych galakto- i fruktooligosacharydów znacząco wpływa na modulację składu mikrobioty jelitowej u noworodków. Suplementacja niemowląt między 1. a 6. miesiącem życia stymulowała wzrost liczebności *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, a obniżała liczbę *E. coli*. W badaniu na modelu szczurzym dowiedziono, że podaż prebiotyków szczeniętom, u których indukowano powstanie NEC, istotnie (aż o 50%) redukowało częstość występowania choroby w porównaniu z grupą kontrolną nieotrzymującą suplementu. Postuluje się, iż korzystny efekt



DO ZAPAMIĘTANIA

- Mikrobiota jelitowa odgrywa istotną rolę w zachowaniu zdrowia. Dysbioza jelitowa, czyli zaburzenia jakościowo-ilościowe w składzie mikroorganizmów przewodu pokarmowego, może być przyczyną powstania i/lub podtrzymania stanu chorobowego.
- Okres noworodkowy jest szczególnie ważny dla prawidłowej kolonizacji jelit. Proces ten determinuje dalszy rozwój i funkcjonowanie organizmu. Nieprawidłowości na tym etapie mogą skutkować szeregiem chorób w wieku późniejszym⁶³.
- Do najważniejszych czynników wpływających na mikroflorę jelitową noworodków należą wiek ciążowy, rodzaj porodu oraz sposób karmienia. Aktualne dowody wskazują jednak na fakt, że już wewnątrzmacicznie mogą istnieć mechanizmy wpływające na płód i jego mikroflorę. Obecność bakterii stwierdza się już w smółce zdrowych noworodków. Ponadto potwierdzono występowanie bakterii lub ich DNA w łożysku, krwi pępowinowej czy błonach płodowych.
- Znajomość czynników oddziałujących na proces kolonizacji przewodu pokarmowego zarówno w okresie prenatalnym, jak i po porodzie jest szczególnie ważna dla zrozumienia potencjalnego mechanizmu determinującego stan chorobowy lub fizjologiczny dziecka.
- Wszelkie działania usprawniające odpowiednią kolonizację jelit, w tym podaż pre- i probiotyków, są obiecującą strategią w profilaktyce stanów naglących u noworodków oraz starszych dzieci.

został osiągnięty poprzez odpowiednią modulację składu mikrobioty jelitowej⁶².

Z uwagi na tak szeroki wpływ mikroflory jelitowej na ludzki organizm przez całe życie, znajomość jej składu i czynników na nią wpływających już od momentu porodu jest zagadnieniem tym bardziej ważnym i wymagającym wnikliwych analiz. W dalszym ciągu za mało jest badań obejmujących duże grupy noworodków przedwcześnie urodzonych, z małą masą ciała, które odpowiedzą na pytania dotyczące procesu kolonizacji jelit w tej wrażliwej grupie pacjentów. Wiedza ta jest i będzie pomocna do stworzenia ewentualnych strategii postępowania, które poprzez modyfikację mikroflory jelitowej mogą zmniejszać ryzyko stanów chorobowych związanych z dysbiozą jelitową zarówno u noworodków, jak i starszych dzieci.

mgr Anna Bartnicka

✉ Instytut Mikrobiologii
60-129 Poznań, ul. Sielska 10

anna.bartnicka@instytut-mikrobiologii.pl

Autorstwo manuskryptu:**Anna Bartnicka** – napisanie artykułu,**Mirosława Gałęcka** – merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu,**Jan Mazela** – merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu.**PIŚMIENNICTWO**

- 1 Jimenez E, Marín ML, Martín R i wsp. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol* 2008;159:187-193.
- 2 Jimenez E, Fernández L, Marín ML. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol* 2005;51:270-274.
- 3 DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLOS ONE* 2008;26:e3056.
- 4 Aagaard K, Ma J, Antony KM i wsp. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;21:237.
- 5 Olszewska J, Jagusztyń-Krynicka EK. Human Microbiome Project – Mikroflora jelit oraz jej wpływ na fizjologię i zdrowie człowieka. *Post Mikrobiol* 2012;51:243-256.
- 6 Jańczewska I, Domżańska-Popadiuk I. Znaczenie kolonizacji bakteryjnej przewodu pokarmowego noworodków donoszonych urodzonych drogą cięcia cesarskiego. *Ann Acad Med Gedan* 2014;44:99-104.
- 7 Umesaki Y. Use of gnotobiotic mice to identify and characterize key microbes responsible for the development of the intestinal immune system. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2014;90:313-332.
- 8 Tlaskalová-Hogenová H, Sterzl J, Stěpánková R i wsp. Development of immunological capacity under germfree and conventional conditions. *Ann NY Acad Sci* 1983;409:96-113.
- 9 Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9:313-323.
- 10 Crabbe PA, Nash DR, Bazin H i wsp. Immuno-histochemical observations on lymphoid tissues from conventional and germ-free mice. *Lab Invest* 1970;22:448-457.
- 11 Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E i wsp. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science* 2010;328:1705-1709.
- 12 Kozakova H, Schwarzer M, Tuckova L i wsp. Colonization of germ-free mice with a mixture of three lactobacillus strains enhances the integrity of gut mucosa and ameliorates allergic sensitization. *Cell Mol Immunol* 2015 [Epub ahead of print].
- 13 McMurtry VE, Gupta RW, Tran L i wsp. Bacterial diversity and Clostridia abundance decrease with increasing severity of necrotizing enterocolitis. *Microbiome* 2015;3:11.
- 14 Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P i wsp. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients* 2015;17:6900-6923.
- 15 Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011;474:307-317.
- 16 Lee KN, Lee OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:8886-8897.
- 17 Björkstén B, Naaber P, Sepp E i wsp. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29:342-446.
- 18 Rudzki L, Frank M, Szulc A i wsp. Od jelit do depresji – rola zaburzeń ciągłości bariery jelitowej i następcza aktywacja układu immunologicznego w zapalnej hipotezie depresji. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2012;7:2.
- 19 Reddy BL, Saier MH. Autism and our intestinal microbiota. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2015;25:51-55.
- 20 Macfabe D. Autism: metabolism, mitochondria, and the microbiome. *Glob Adv Health Med* 2013;2:52-66.
- 21 Hasio EY, McBride SW, Hsien S i wsp. Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell* 2013;155:1451-1463.
- 22 Mai V, Young CM, Ukhanova M i wsp. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLOS ONE* 2011;6:e20647.
- 23 Sudo N, Sawamura S, Tanaka K i wsp. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997;159:1739-1745.
- 24 Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO i wsp. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;15:107-118.
- 25 Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15451-15455.
- 26 Sudo N, Chida Y, Aiba Y i wsp. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004;558:263-275.
- 27 Sepp E, Julge K, Mikelsaar M i wsp. Intestinal microbiota and immunoglobulin E responses in 5-year-old Estonian children. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1141-1146.
- 28 Björkstén B, Sepp E, Julge K i wsp. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:516-520.
- 29 Sjögren YM, Jenmalm MC, Fagerås-Böttcher M i wsp. Altered early infant gut flora in children developing allergy up to five years of age. *Clin Exp Allergy* 2009;39:518-526.
- 30 Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S i wsp. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87:534-538.
- 31 Tannock GW. Studies of the intestinal microflora: a prerequisite for the development of probiotics. *Int Dairy J* 1998;8:527-533.
- 32 Tannock GW. *A fresh look at the intestinal microflora*. W: Tannock G (red.). *Probiotics: A critical review*. UK, Horizon Scientific Press 1999:5-14.
- 33 Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012;336:1268-1273.
- 34 Putignani L, Del Chierico F, Petrucca A i wsp. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. *Pediatr Res* 2014;76:2-10.
- 35 Eggesbo M, Moen B, Peddada S i wsp. Development of gut microbiota in infants not exposed to medical interventions. *APMIS* 2011;119:17-35.
- 36 Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M i wsp. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:11971-11975.
- 37 Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008;38:634-642.
- 38 Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A i wsp. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:629-633.

- ³⁹ Cardwell CR, Stene LC, Joner G i wsp. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008;51:726-735.
- ⁴⁰ Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E i wsp. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:19-25.
- ⁴¹ Butel MJ, Suau A, Campeotto F i wsp. Conditions of bifidobacterial colonization in preterm infants: a prospective analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:577-582.
- ⁴² Bode L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond. *Nutr Rev* 2009;67(Suppl. 2):183-191.
- ⁴³ Martin V, Maldonado-Barragán A, Moles L. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *J Hum Lact* 2012;28:36-44.
- ⁴⁴ Penders J, Thijs C, Vink C i wsp. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118:511-521.
- ⁴⁵ Steel JH, Malatos S, Kennea N i wsp. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res* 2005;57:404-411.
- ⁴⁶ Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG i wsp. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLOS ONE* 2014;9:e90784.
- ⁴⁷ Satokari R, Gronroos T, Laitinen K i wsp. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol* 2009;48:8-12.
- ⁴⁸ Lau S, Gerhold K, Zimmermann K i wsp. Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of atopic dermatitis in children with 1 atopic parent in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1040-1047.
- ⁴⁹ Hu J, Nomura Y, Bashir A i wsp. Diversified Microbiota of Meconium Is Affected by Maternal Diabetes Status. *PLOS ONE* 2013;8:e78257.
- ⁵⁰ Bailey MT, Lubach GR, Coe CL. Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:414-421.
- ⁵¹ Zijlmans MA, Korpela K, Riksen-Walraven JM i wsp. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology* 2015;53:233-245.
- ⁵² Brechley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. *Annu Rev Immunol* 2012;30:149-173.
- ⁵³ Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U i wsp. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006;6:374-382.
- ⁵⁴ Lin HC, Hsu CH, Chen HL i wsp. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;122:693-700.
- ⁵⁵ Rautava S, Kainonen E, Salminen S i wsp. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1355-1360.
- ⁵⁶ Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:116-121.
- ⁵⁷ Gueimonde M, Sakata S, Kalliomäki M i wsp. Effect of maternal consumption of Lactobacillus GG on transfer and establishment of fecal bifidobacterial microbiota in neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:166-170.
- ⁵⁸ Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F i wsp. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol* 2013;21:167-173.
- ⁵⁹ Barczyńska R. Mikrobiota jelitowa i prebiotyki – znaczenie u niemowląt i dzieci. *Stand Med Pediatr* 2014;11:711-722.
- ⁶⁰ Costalos C, Kapiki A, Apostolou M i wsp. The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants. *Early Hum Dev* 2008;84:45-49.
- ⁶¹ Bunešová V, Vlková E, Rada V i wsp. Growth of infant fecal bacteria on commercial prebiotics. *Folia Microbiol (Praha)* 2012;57:273-275.
- ⁶² Ran-Ressler RR, Khailova L, Arganbright KM i wsp. Branched chain fatty acids reduce the incidence of necrotizing enterocolitis and alter gastrointestinal microbial ecology in a neonatal rat model. *PLOS ONE* 2011;6:e29032.
- ⁶³ Cukrowska B, Klewicka E. Programowanie mikrobiotyczne – homeostaza mikrobioty jelitowej a ryzyko chorób cywilizacyjnych. *Stand Med Pediatr* 2014;11:913-922.