УДК: 616-053.31:[576.8:575]

МІКРОБІОМНА РЕВОЛЮЦІЯ І НЕОНАТОЛОГІЯ

Д.О.Добрянський

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України
(м. Львів, Україна)

Резюме. *Спільноту бактерій, вірусів і грибків, які колонізують людський організм, відому під загальною назвою «мікробіом», нещодавно почали розглядати як важливий комплексний чинник фізіології і патології людини. Найбільшою групою мікроорганізмів мікробіому людини є їх популяція у травному каналі, яка виконує важливі функції – бар'єрну, метаболічну, трофічну й імунну. Формування і розвиток мікробіоценозу кишечника у дітей раннього віку характеризується швидкими і значними змінами чисельності, різноманітності та складу бактерій. На ці процеси впливають медичні, екологічні та культурні фактори, починаючи від дії пренатальних чинників, гестаційного віку, типу пологів і харчування до особливостей сімейного середовища, хвороб і методів лікування, які використовуються. Таким чином, колонізація кишечника кожної дитини є індивідуальною, що утруднює практичне визначення універсального стандарту цього процесу та його наслідків. Порушення нормальних процесів формування кишкової мікробіоти у генетично схильних індивідуумів можуть порушувати фізіологічні процеси раннього бактеріального «програмування» і спричинювати імунні розлади дитячого віку, включаючи некротизуючий ентероколіт, атопічні захворювання, запальні хвороби кишечника, синдром подразненої кишки тощо. Пре- і пробіотики можуть бути корисними в профілактиці і лікуванні таких захворювань, завдяки модулюванню процесів формування кишкового біоценозу і регуляції імунних функцій слизових оболонок організму хазяїна. У цьому огляді обговорюються останні дані про особливості ранньої бактеріальної колонізації кишечника, чинники, які впливають на цей процес, і його значення для здоров'я людини.*

Ключові слова: *кишкова мікробіота; формування; вплив на здоров'я; харчування; пребіотики; пробіотики; немовлята.*

Як відомо, з величезною популяцією мікроорганізмів, яка колонізує людський організм, пов'язані безліч потенційно небезпечних і корисних ефектів. Складна взаємодія між мікробами й організмом-хазяїном на епітеліальних поверхнях сприяє формуванню імунної толерантності щодо корисних мікробів або розпізнавання й елімінацію патогенів [1]. Від моменту ідентифікації Робертом Кохом патогенних бактерій як причини інфекційних захворювань взаємодія між макро- і мікроорганізмами розглядалась як проста боротьба за виживання. Розвиток молекулярної біології, біостатистики й інших галузей сучасної науки, який відбувався в останнє десятиріччя, забезпечив розробку нової наукової концепції мікробіому людини, розширивши наші уявлення про мікросвіт людського організму. Це сприяло визнанню того, що взаємодія між макро- і мікроорганізмами є частиною функціонування надскладної мікробної екосистеми, яка не лише істотно впливає на можливість виникнення інфекційного процесу, а і визначає довготермінові перспективи формування хронічної неінфекційної патології людини.

На сьогодні медичні мікробіологи, імунологи й інші дослідники стикаються з лавиною нової інформації і мають відповісти на запитання про те, як інтегрувати ці нові знання у загальну концепцію патології людини. Останні дослідження кишкового мікробіоценозу змінили наш погляд на імунологічні механізми, які захищають організм людини від інфекцій й автоімунних реакцій [2]. Збільшується кількість доказів того, що існує асоціація між особливостями кишкової мікробіоти і психологічним благополуччям, а також поведінкою людини, включаючи зміни настрою і реакції на стрес, що реалізується через, так звану, «кишково-мозкову вісь» [3]. Функціонування цієї осі може мати особливе нейропротективне значення вже навіть для передчасно народжених немовлят [4].

Класична бактеріологія, виявляючи за допомогою, так званих, «культуральних» методів лише близько 20 % мікроорганізмів, виявилась неадекватним інструментом дослідження мікросвіту. Можливість застосування нових технологій, включаючи визначення послідовностей ДНК з «високою пропускною здатністю» і біоінформатику, на сьогодні порівнюють з ефектом першого використання рентгенографії на початку минулого століття. Залучення концепцій з екології, молекулярної систематики й еволюційної медицини змінило кут зору, під яким розглядались мікроорганізми. Почав підтримуватись і реально застосовуватись системний підхід. До традиційних мікробіологічних досліджень патогенності та механізмів вірулентності приєдналися вивчення колонізації, мутуалізму, а також впливу мікробіоти на фенотип організму-хазяїна [5].

Запровадження цих нових підходів до вивчення мікроорганізмів стало початком революції. Традиційна модель, в якій ендогенним мікроорганізмам відводилась лише маргінальна роль, почала руйнуватись. Ця революція не відбулася раптово, оскільки найважливіші її положення було доведено та чітко викладено кількома поколіннями дослідників. Озираючись назад, можна стверджувати, що ідея важливості мікроорганізмів, які колонізують організм людини, є очевидною, проте, вона не була пріоритетним предметом вивчення медичної науки, яка, натомість, активно досліджувала людські клітини, гени і геном [5].

Однак, на сьогодні швидко збільшується кількість доказів того, що мікробіом і продукти його життєдіяльності пов'язані з численними, якщо не з більшістю механізмів, які впливають на здоров'я,

хвороби і старіння людини. Це дозволяє припускати, що склад мікробіому й особливості його функціонування впливають на більшість, якщо не на всі біологічні процеси, які є основою здоров'я і хвороб людини у її життєвому циклі. Більше того, «життєва програма» здоров'я людини, пов'язана з формуванням і функціонуванням мікробіому, закладається на ранніх етапах онтогенезу, у період від зачаття до закінчення перших місяців життя під дією зовнішніх чинників. Передові технології, що зробили можливим реальне дослідження мікробіому, були переважно опрацьовані лише в останнє десятиліття. Вчені тільки починають окреслювати проблеми, пов'язані з формуванням, змінами складу, стабільністю і розвитком мікробіому, а також його взаємодією з фізіологічними і патофізіологічними процесами в організмі людини. Окремі спостереження вже трансформуються в експерименти, в яких перевіряються гіпотези. Це сприяє появі нових ідей, а в кінцевому підсумку – підходів і продуктів, використання яких сприятиме покращенню здоров'я людини.

Метаболічний характер мікробіому людини

Мікробіом людини визначають як сумарну популяцію мікроорганізмів, які живуть у певному середовищі, створюючи свого роду "міні-екосистему". Ця система складається зі спільнот симбіотичних, синантропних (коменсали) і патогенних бактерій (а також грибів і вірусів), які існують в унікальних, компліментарних поєднаннях і населяють всі частини людського організму, від шкіри і статевих органів до кон'юнктив, слизової оболонки ротової порожнини, і, звичайно, кишечника. Кластери бактерій у різних ділянках організму людини називають «мікробіотою» (термін, який замінив звичний нам – «мікрофлора»). Під мікробіомом людини також розуміють сумарний геном усієї її мікробіоти [6,7]. Порівнюючи мікробіоми різних фізичних осіб, можна констатувати, що між ними є тільки одна спільна риса – кожен з них є інакшим. Однак, незважаючи на це надзвичайне розмаїття, симбіоз мікробів і людини реалізується у стабільну і майже однакову структуру метаболічних процесів і збалансований фізіологічний гомеостаз. Дані, отримані з Проекту мікробіому людини доводять, що метагеномне забезпечення метаболічних процесів є стабільним, незважаючи на відмінності в таксономічній структурі мікробіоти [8].

Філогенетично у ході тривалого співеволюційного процесу людський організм був вибірково колонізований певними мікроорганізмами з навколишнього середовища. Відповідно до принципів екології представники майже всіх таксономічних груп мікробного світу (включаючи, археї й еубактерії) є адаптованими до специфічних фізико-хімічних умов середовища на поверхні слизових оболонок людини [9,10]. Мікроби, які колонізували організм людини у далекому минулому, були досить успішними, розвиваючись і покращуючи фізіологічні процеси людського організму. Найбільшою мірою це стосувалося кишечника, основного органа, де розщеплюються і всмоктуються харчові речовини, мікробні метаболічні процеси підтримують травлення, а катаболізм сприяє симбіотичним взаємодіям і колонізації [11]. Нещодавно дослідники MetaHIT Консорціуму (Метагеноміка кишкового тракту людини) ідентифікували три стійкі метаболічні кластери мікробіомних ентеротипів, які характеризувалися виразними первинними метаболічними процесами й їх продуктами. Перший ентеротип об'єднує мікроби, що належать, головним чином, до родів Bacteroides/Parabacteroides. У другому ентеротипі переважають роди Prevotella/Desulfovibrio, а третій ентеротип переважно складається з видів Ruminococcus/Akkermansia [7]. Як виявилось, формування певного ентеротипу мікробіоти пов'язано з особливістю харчування людини. Дієта на основі тваринного білка і жиру (характерна для західного способу життя) вірогідно асоціюється з бактероїдним ентеротипом, в той час, як вегетаріанська вуглеводна дієта пов'язана з формуванням ентеротипу Prevotella [12]. Ця закономірність не залежить від короткочасних змін харчового раціону, що свідчить про стійкість певного мікробного кластера у дорослих людей і його здатність протистояти дії випадкових екзогенних чинників [13]. Водночас, залишається невідомим, наскільки зазначені асоціації у дорослих пов'язані з особливостями харчування і складу мікробіоти в ранньому дитинстві; чи встановлені закономірності впливають на ризик метаболічних і/або серцево-судинних захворювань й ожиріння; чи можливо змінити ентеротип у довгостроковій перспективі, змінюючи склад харчового раціону, і чи це може зменшити ймовірність виникнення метаболічних і серцево-судинних захворювань.

Мікробіота кишечника людини

Найбільшою групою мікроорганізмів мікробіому людини є їх популяція у травному каналі, переважно, у товстій кишці. Вона включає понад 10^{14} бактеріальних клітин, які містять приблизно в 100 разів більше генів, ніж весь людський геном [14]. Ці мікроорганізми відіграють надзвичайно важливу роль в житті людини, безпосередньо впливаючи на її здоров'я. Широке використання сучасних «некультуральних» методів молекулярної мікробіології в останні 10 років сприяло накопиченню якісно нової інформації про формування кишкової мікробіоти немовлят [15]. Враховуючи важливість проблеми, якісні й кількісні особливості мікробної популяції людського організму, включаючи внутрішню і зовнішню варіабельність, а також вплив на неї ендогенних й екзогенних чинників, на сьогодні досліджуються у рамках масштабних наукових програм, таких, як наприклад, «Проект мікробіому людини» [16]. Хоча чимало аспектів проблеми залишаються все ще не вивченими, більшість авторів погоджуються з тим, що кишкова мікробіота здорових дорослих людей є специфічною для кожного індивідууму, а також дуже «еластичною» і стабільною з плином часу, лише незначно змінюючись під дією зовнішніх чинників [17]. Однак, перше, ніж стати зрілою і стабільною, мікробіота формується і змінюється, досягаючи взаємовигідного співіснування з організмом хазяїна. Наші знання про розвиток мікробіоти у дітей першого року життя істотно змінились завдяки використанню новітніх технологій в галузі молекулярної мікробіології. Точні зміни

складу найважливіших груп бактерій (наприклад, Bifidobacterium, Enterobacteriaceae, Firmicutes, і Bacteroidetes) на сьогодні можна контролювати за допомогою кількісної ПЛР (кПЛР), а, так звані, методи секвенування наступного покоління дозволяють отримати значно повнішу філогенетичну карту мікроорганізмів [18].

Антенатальні чинники, що впливають на розвиток мікробіоти кишечника

Хоча традиційно вважалось, що внутрішньоматкове середовище і новонароджена дитина до моменту пологів є стерильними, сучасні дані свідчать про наявність бактерій у плаценті, плодових оболонках й амніотичній рідині, що дозволяє припускати можливість їх участі у формуванні мікробіоти дитини ще до народження [17,19,20]. Це доводить встановлений факт пренатальної бактеріальної колонізації меконію [21]. Наявність певних видів бактерій в меконії (напр., Escherichia coli, Enterococcus faecium, і Staphylococcus epidermidis) може бути не лише наслідком заковтування інфікованої амніотичної рідини, а і результатом транслокації кишкових бактерій матері через кровоплин [22]. У тваринній моделі штами E. faecium, які вводили матері ентерально, пізніше виявляли в амніотичній рідині [23]. Ідентифікація ДНК лакто- і біфідобактерій за відсутності життєздатних клітин у плаценті дітей, народжених природним шляхом або за допомогою кесарського розтину, також свідчить про транслокацію мікроорганізмів із кишечника матері [24]. Нещодавно було висунуто гіпотезу, згідно з якою запальна відповідь, яку генерує мікробіом плода, може бути причиною передчасних пологів [25]. У 15% жінок, які народжували передчасно з інтактними оболонками плода, за допомогою кПЛР або культуральними методами встановлено наявність мікроорганізмів (бактерій або грибів) в амніотичній рідині [26]. Водночас, епідеміологічні дані свідчать, що близько 50% немовлят, народжених до 30 тиж вагітності піддаються випливу хоріоамніоніту, який переважно не має жодних клінічних симптомів [27].

Однак, все ще невідомо, чи наявність бактерій у внутрішньоутробному середовищі є систематичною або випадковою, чи ці бактерії є життєздатними і можуть колонізувати кишечник дитини, а також, чи вони впливають на пізніші стадії формування кишкової мікробіоти. Отже, більше досліджень потрібно для того, щоби довести антенатальний початок колонізації кишечника дитини і правильно зрозуміти цей феномен.

Шкідливі зовнішні чинники під час вагітності, - різноманітні хвороби, стреси, дія важких металів або наркотиків впливають на майбутні розвиток і поведінку дитини. Проте, лише кілька досліджень вивчали зв'язок між такими чинниками й особливостями мікробної колонізації кишечника немовляти. Зокрема, в експериментальному дослідженні у мавпенят, народжених від матерів, які перенесли стрес під час вагітності, виявили значно меншу кількість біфідо- і лактобактерій, ніж у контрольних тварин [28]. Призначення антибіотиків і/або пробіотиків вагітним жінкам не впливало на склад фекальної мікробіоти одномісячних немовлят за даними кПЛР [29]. Однак, застосування L. rhamnosus GG наприкінці вагітності супроводжувалось збільшенням кількості B. longum у випорожненнях новонароджених [30]. Загалом зовнішні чинники можуть впливати на формування кишкової мікробіоти у немовлят, хоча і на низькому рівні. Необхідні додаткові дослідження, щоб визначити, чи дію несприятливих антенатальних чинників можна подолати, завдяки специфічним антенатальним втручанням і/або забезпечення фізіологічних умов народження й оптимальних раннього грудного вигодовування і догляду за дитиною.

Формування кишкової мікробіоти дитини

Кишкова мікробіота немовлят істотно відрізняється від мікробіоти дорослих і характеризується важливими індивідуальними відмінностями. Схожість з'являється приблизно з однорічного віку, після чого склад мікробіоти все більше наближається до типового для дорослих людей [31]. Хоча все ще дуже важко визначити, що таке "нормальна" кишкова мікробіота людини [32], наявні дані дозволяють говорити про певні тенденції. Класичний варіант формування кишкової мікробіоти немовлят передбачає початкову колонізацію факультативними анаеробами, такими як E. coli й іншими представниками родини Enterobacteriaceae [33]. Коли внаслідок життєдіяльності цих мікроорганізмів за кілька днів кількість кисню у травному каналі зменшується, кишечник стає анаеробним середовищем, що сприяє розвитку анаеробних біфідобактерій, клостридій, бактероїдів і румінококів. Від первісних низької різноманітності і складності кишкова мікробіота немовляти повільно розвивається і дозріває, досягаючи дорослого стану у віці близько 3 років. Bifidobacterium є домінуючим родом бактерій кишечника немовлят [34]. В ізолятах біфідобактерій з фекалій 15 дітей раннього віку (від 8 до 42 дня життя) ідентифіковано шість різних видів цих мікроорганізмів – B. breve, B. longum, B. adolescentis, B. pseudocatenulatum, B. bifidum і B. dentium, серед яких найпоширенішими були B. breve і B. longum [35]. Результати досліджень, які залучали європейських і австралійських немовлят з використанням культуральних і некультуральних методів, засвідчили домінування B. breve, B. bifidum, B. longum і B. adolescentis, генотипи яких змінювались з часом [30,34,36,37]. Це вказує на те, що на відміну від дорослих, популяція біфідобактерій в кишковій мікробіоті немовлят нестабільна і може швидко змінюватися. Останні дані, отримані за допомогою некультуральних методів, засвідчили високу поширеність в немовлят штаму B. longum, який традиційно вважався типовим для дорослих [30,34-36,38,39].

Важливим чинником, що впливає на формування кишкової мікробіоти немовлят, є гестаційний вік дитини. Порівняння складу фекальної мікробіоти доношених і недоношених новонароджених виявили значні відмінності. У передчасно народжених дітей в більшій кількості виділяються факультативні анаероби, бактерії з родини Enterobacteriaceae й інші потенційно патогенні мікроорганізми, такі як Clostridium difficile або Klebsiella pneumoniae [34]. У доношених немовлят кишкова мікробіота, як правило, різноманітніша і містить більше типових біфідобактерій, лактоба-

цил, стрептококів й інших мікроорганізмів [40]. Міжіндивідуальна схожість профілів фекальної мікробіоти також є значно вищою у недоношених порівняно з доношеними дітьми, що може бути пов'язаним з колонізацією лікарняними мікроорганізмами [41].

Формування кишкової мікробіоти є складним і комплексним процесом. Останній передбачає колонізацію кишечника не лише численними тимчасовими штамами мікроорганізмів, які зникнуть після зміни локальних умов, а також і видами, які залишатимуться у травному каналі роками і/або на все життя. Хоча часові рамки і види бактерій, які формують кишкову мікробіоту дитини, здебільшого відомі, параметри і чинники, що впливають на цей процес все ще залишаються недостатньо вивченими [42].

Зовнішні впливи на бактеріальну колонізацію кишечника немовляти

Вплив матері. Материнський організм, ймовірно, є найвпливовішим зовнішнім чинником у формуванні мікробіому немовляти з огляду на унікальність контактів під час пологів, догляду і годування (рис. 1) [43]. Вплив матері на мікробіоту дитини можна чітко простежити протягом першого року життя немовляти. За допомогою сучасного послідовного молекулярно-генетичного аналізу встановлено, що в одномісячному віці кишкова мікробіота дитини одночасно функціонально і філогенетично є дуже близькою до мікробіоти її матері. Однак, вже в 11 міс виникають значні філогенетичні відмінності, хоча генетичні функції мікроорганізмів матері і дитини залишаються подібними [44]. Наявність сильної асоціації між складом материнської і немовлячої кишкової мікробіоти в перші 6 міс після пологів з переважною кореляцією за наявністю B. bifidum, B. breve і St. aureus встановлено і методом кПЛР [45].

Шлях народження дитини також суттєво пов'язаний з особливостями її ранньої бактеріальної колонізації [46]. Дослідження меконію методом піросеквенування засвідчило, що склад первинної мікробної спільноти травного каналу новонародженої дитини залежить від типу пологів й у разі вагінального народження відповідає складу мікробіоти піхви матері (Lactobacillus, Prevotella або Sneathia) або ж, якщо немовля народилось за допомогою кесарського розтину, відображає особливості колонізації її шкіри (Staphylococcus, Corynebacterium і Propionibacterium) і лікарняного середовища [47]. Крім того, за підсумками градієнтного гель-електрофорезу фекальних зразків у віці 3 днів кількість біфідобактерій і загальна різноманітність мікробіоти були значно меншими у немовлят після оперативного народження [48]. Сучасніші дані свідчать про значне зменшення різноманітності бактерій у таких дітей з віком [49]. Однак, для недоношених дітей шлях народження не має такого значення: відповідні дослідження з використанням класичних і сучасних методів не виявили кореляції між типом пологів і рівнем колонізації різними мікроорганізмами, включаючи біфідобактерії [40]. У довгостроковій перспективі описано значне збільшення кількості клостридій в 7-річних дітей, народжених природним шляхом, порівняно з дітьми, які народились за допомогою кесарського розтину. Водночас, не було встановлено відмінностей за кількістю біфідобактерій, лактобацил або бактероїдів [50]. Це свідчить про необхідність отримання докладніших даних про потенційні довгострокові ефекти початкової бактеріальної колонізації кишечника новонароджених.

Найважливішим зовнішнім чинником впливу на формування і розвиток кишкової мікробіоти в новонародженої дитини є харчування, яке фізіологічно має бути пов'язаним з материнським організмом. У зразках грудного молока виявляють штами біфідо- і лактобактерій, стрептококів і стафілококів, з якими пов'язують початкову колонізацію травного каналу новонароджених [22]. Загалом, спектр бактерій, наявних у грудному молоці, включає десятки штамів мікроорганізмів, є індивідуальним, стабільним і відповідним унікальним потребам кожної дитини [51]. Як відомо, у випорожненнях немовлят, яких годують грудьми, міститься значно більша кількість біфідо- і лактобактерій і відповідно менша кількість бактероїдів, клостридій, стафілококів й ентеробактерій порівняно з дітьми на штучному вигодовуванні [52]. Генотипування штамів бактерій (лактобацили, стафілококи і біфідобактерії), виділених із грудного молока матерів і фекальних зразків їхніх дітей, підтвердило наявність ідентичних штамів. Це свідчить про важливу роль грудного молока як джерела ранньої кишкової колонізації новонароджених [53]. Воно є незамінним джерелом олігосахаридів, пребіотичний ефект яких є істотним для формування фізіологічної мікробіоти новонародженого [54]. У B. longum infantis виділено декілька кластерів генів, які відповідають за метаболізм олігосахаридів людського молока (ОСЛМ) [55]. ОСЛМ також активують експресію декількох генів у B. longum infantis, зокрема, залучених у процеси деградації вуглеводів й адгезії клітин [17]. Мікроорганізми, з якими пов'язують початкову колонізацію травного каналу, зокрема фірмікути й актинобактерії, не лише добре пристосовані до утилізації грудного молока, але і мають гени, функціонування яких полегшує засвоєння стійких до травлення рослинних полісахаридів: ще до введення продуктів прикорму кишкова мікробіота готова до метаболізму простої рослинної їжі, наприклад, рису [39,55]. Із призначенням молочних сумішей і/або розширенням харчового раціону відбувається швидке збільшення кількості бактероїдів й експресії функціональних генів, відповідальних за метаболізм вуглеводів і ксенобіотиків, а також біосинтез вітамінів. Невдовзі після відлучення немовляти від грудей починаються зміни і в популяції лактобактерій. Загалом, особливості харчового раціону продовжують істотно впливати на склад кишкової мікробіоти дитини протягом перших 3 років життя [39].

Вплив пре- і пробіотиків на формування і розвиток мікробіоти немовлят. Якщо процес колонізації кишечника затримується або порушується внаслідок дії попередньо описаних шкідливих чинників, включаючи передчасні пологи, народження шляхом кесарського розтину, підтримання асептичних умов догляду, потребу застосування антибіотиків або штучного вигодовування тощо,

з наукової і практичної точок зору є обґрунтованими харчові втручання, які можуть модулювати склад мікробіоти. Збагачення харчового раціону пре- і/або пробіотиками може підсилювати відповідні ефекти модуляції [17].

Пребіотиками називають харчові речовини (переважно це олігосахариди [ОС]), які не піддаються ферментній деградації в тонкому кишечнику і можуть позитивно впливати на здоров'я людини завдяки селективній стимуляції росту і /або активності одного або кількох видів бактерій [56]. Пребіотичні ОС є важливим функціональним компонентом людського молока і можуть входити до складу молочних сумішей для немовлят. З огляду на складність структури і значну різноманітність, ОС, які додають до молочних сумішей для немовлят, не ідентичні ОСГМ. Постійно стають відомими нові типи цих сполук, які можуть бути використані в якості ефективних пребіотиків в харчуванні дітей раннього віку. На сьогодні для збагачення харчових продуктів використовують або окремі ОС – галактоолігосахариди (ГОС), коротколанцюгові фруктоолігосахариди (клФОС) й інулін, або суміші ОС – коротколанцюгові галактоолігосахариди (клГОС) і довголанцюгові фрукто-олігосахариди у співвідношенні 9:1 [клГОС/длФОС 9:1] або полідекстрозу і ГОС. Водночас, ефективність не всіх пребіотиків однаково вивчено у клінічних дослідженнях. Найбільш дослідженою вважається суміш клГОС/длФОС 9:1 [56]. Європейська Комісія дозволяє використання саме цього комплексу ОС у максимальній концентрації 0,8 г/100 мл, що відображено у Європейській Директиві 2006/141/ЕС щодо складу сумішей для немовлят і наступних сумішей. Безпеку клГОС/длФОС засвідчено Європейським органом з безпеки харчових продуктів (EFSA). Цей інгредієнт також визнано безпечним (GRAS) американським Управлінням з продовольства і медикаментів (FDA, Notice No.477). Отже, висновки, отримані стосовно одного типу пребіотиків або їх суміші, не можуть бути механічно екстрапольовані на інший пребіотичний компонент [56].

Декілька досліджень засвідчили, що використання молочних сумішей, збагачених специфічними ОС, дійсно модулює кишкову флору немовлят [57]. Відповідні ефекти виявлялись стимуляцією росту корисних мікроорганізмів, зниженням рівня потенційно патогенних бактерій, зменшенням кислотності кишкового середовища і формуванням специфічного профілю коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) [22].

Годування молочною сумішшю, збагаченою пребіотиками (клГОС/длФОС 9:1), добре переносилось доношеними немовлятами і супроводжувалось тенденцією до зменшення кількості клостридій та кишкової палички і збільшення біфідобактерій в кишковій мікробіоті [58]. Продемонстровано також дозо-залежний вплив цієї суміші ОС на збільшення кількості кишкових біфідобактерій, формування різноманітності біоценозу і профілю КЛЖК, типових для немовлят на грудному вигодовуванні [59]. Встановлено наявність позитивних імуномодулюючих ефектів клГОС/длФОС у дітей з атопічним дерматитом й інфекційно-запальними захворюваннями [57]. Клінічна ефективність пребіотиків найбільш імовірно пов'язана із залежністю між формуванням нормальної кишкової мікробіоти і раннім фізіологічним розвитком імунної системи. Окреме значення може мати здатність ОС безпосередньо взаємодіяти з цією системою і модулювати її функції [59].

Як вже зазначалось, наступність у формуванні різних спільнот бактерій є критично важливою для фізіологічного дозрівання мікробіоти кишечника немовлят. Особлива роль серед цих спільнот належить біфідо- й іншим молочнокислим бактеріям, які вважають незамінними й особливо корисними. Отже, чи можливо, штучно колонізувати травний канал дитини цими бактеріями за допомогою пробіотиків? У дорослих людей, пробіотики лише тимчасово колонізують кишечник і зрідка виявляються у фекальних зразках через 2 тиж після припинення прийому. Однак, у немовлят мікробіота ще незріла, а кількість і різноманіття бактерій можуть бути недостатніми, щоби протидіяти колонізації новим штамом [17].

Оскільки бактерії передаються від матері до дитини, прийом пробіотиків матір'ю може впливати на розвиток мікробіоти їхніх дітей. Призначення пробіотиків (L. rhamnosus GG) фінським матерям до пологів і під час грудного вигодовування впливало на колонізацію і формування біфідофлори у дітей, зокрема, за рахунок збільшення різноманітності наявних видів біфідобактерій [60]. Однак, в іншому дослідженні порівняно з групою плацебо у немовлят, матері яких отримували пробіотики (L. rhamnosus + B. longum), було менше біфідобактерій, але значно більше молочнокислих бактерій (лактобактерій й ентерококів). Автори цього дослідження зробили висновок, що ефект застосування пробіотиків залежить від виду харчування і базових особливостей мікроорганізмів-коменсалів [36]. Призначення матерям інших комбінацій пробіотиків (L. rhamnosus + B. longum або L. paracasei + B. longum) протягом 2 міс до і 2 міс після пологів робило склад мікробіоти матері і дитини подібнішим, проте істотно не впливало на темпи колонізації або різноманіття біфідобактерій у дітей [45]. Мікробіота й імунна система новонароджених швидко розвиваються, а тому безпека призначення пробіотиків є важливою. Спостереження упродовж 2 років за 132 дітьми, які отримували пробіотичний штам L. rhamnosus GG протягом 6 міс від народження, засвідчило добру толерантність і відсутність значимих змін фекальної мікробіоти в довгостроковій перспективі [61]. У недоношених дітей, яких годували сумішшю з біфідобактеріями, виявляли значно більше цих мікроорганізмів, ніж у групі плацебо, але не було відмінностей за іншими групами бактерій, включаючи лактобацили, грам-негативні кишкові бактерії, стафілококи тощо [62].

Загалом наявні дані свідчать, що пребіотики і пробіотики добре переносяться немовлятами та їхніми матерями. Продемонстровано позитивні ефекти пре- і пробіотиків щодо захисту немовлят від інфекцій [63], діареї [64,65], некротизуючого ентероколіту [66] й екземи [67]. Водночас, якщо йдеться за особливу роль мікробіоти у розвиткові імунної системи і формуванні довгострокового потенціалу здоров'я кожної людини на початку життя, призначення одного або навіть кількох найко-

рисніших штамів мікроорганізмів навряд чи може істотно змінити життєву «програму», яка формується для кожної людини під впливом численних факторів, які і визначають унікальний індивідуальний склад мікробіоти і пов'язаний з ним прогноз щодо подальших здоров'я і життя. Натомість, перспективнішим виглядає сприяння формуванню індивідуально необхідного складу мікробіоти, чого можна досягнути неспецифічними заходами (фізіологічні допомога під час вагітності, пологів і новонародженому, грудне вигодовування) або ж допомагаючи індивідуальному формуванню мікробіоти призначенням пребіотиків.

Вплив навколишнього середовища. Родинне середовище також було описано в якості сильного чинника, що впливає на розвиток кишкової мікробіоти. Наприклад, у немовлят, які мають старших братів і/або сестер, виявляють меншу загальну кількість бактерій в одному грамі фекалій, проте, порівняно більшу частку біфідобактерій [29]. Різноманітність мікробіоти також залежить від місця проживання і культурних традицій. Порівняння фекальної мікробіоти дітей віком 0-3 років у трьох різних середовищах (індіанці в басейні Амазонки у Венесуелі, малавійці у сільській місцевості, а також міські мешканці у США) виявило значні відмінності за філогенетичним складом мікробіоти. Ці відмінності були менш явними, якщо порівнювати американських індіанців і дітей Малаві, ніж у випадку порівняння останніх з типовою західною популяцією міських американських дітей. Незважаючи на загальні відмінності, біфідобактерії домінували у кишковій мікробіоті у всіх трьох групах немовлят [18]. В іншому дослідженні було встановлено значні відмінності за складом мікробіоти у фінських і німецьких дітей: фінські немовлята характеризувались більшими поширеністю і кількістю біфідобактерій, а також меншою кількістю штамів Akkermansia muciniphila, Clostridium histolyticum і Bacteroides-Prevotella, ніж німецькі діти [36].

Порівняно з дорослими для фекальної мікробіоти дітей молодше 3 років є типовим низький індекс різноманітності. Це ще більш очевидно, якщо брати до уваги лише немовлят. Максимальна кількість оперативних таксономічних одиниць (ОТО) для дітей від 0 до 1 року становить близько 1000, тоді як у дорослих цей показник коливається у межах від 1000 до 2000 ОТО [18]. Однак, індивідуальних відмінностей значно більше у дітей, ніж у дорослих: у дитячій мікробіоті переважають кілька бактеріальних родів і видів, але ці домінуючі групи сильно відрізняються між окремими індивідуумами. Вияв індивідуальних відмінностей поступово зменшується з віком [18]. Контакт з матір'ю, а також культурні та географічні чинники істотно впливають на формування і розвиток кишкової мікробіоти немовлят. Сімейне середовище є основним джерелом бактерій, які колонізують кишечник дитини протягом перших років життя. Потрібні додаткові дослідження, щоб визначити, чи дисбаланс кишкової мікробіоти і/або захворювання, пов'язані з нею (такі, як коліт, запальні кишкові захворювання або алергії), можуть передаватись новонародженим від інших членів сім'ї.

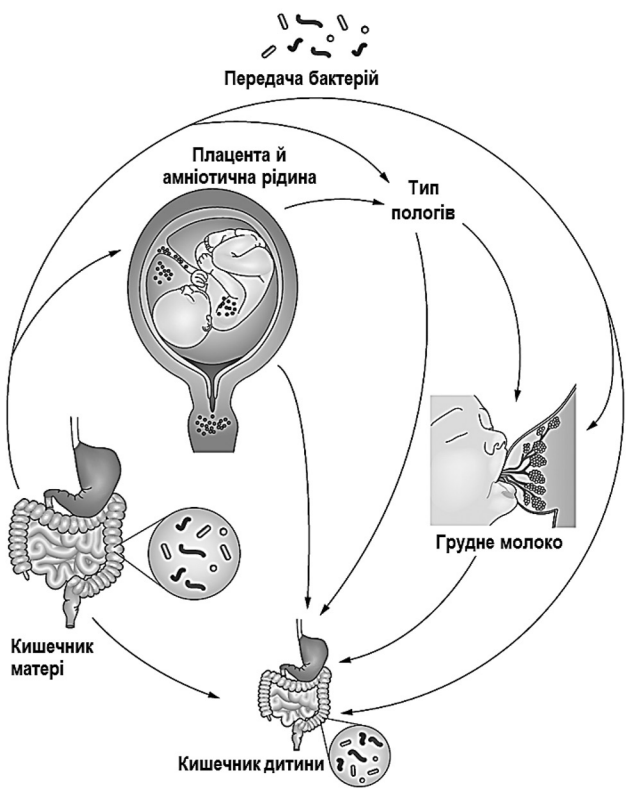

Рис.1. Етапи початкової колонізації новонародженої дитини мікробіотою матері. Запозичено у Rautava S. і співавт. [43].

Вплив лікування на кишкову мікробіоту немовлят. Контакт з матір'ю, фізіологічний шлях народження, грудне годування і контакт з іншими немовлятами є типовими для більшості дітей, а тому розглядаються як частина нормального розвитку. Однак, як вже зазначалось, склад кишкової мікробіоти відрізняється, якщо дитина народжується за допомогою кесарського розтину і/або перебуває на штучному вигодовуванні в перші місяці життя. Кишкова мікробіота може також штучно змінюватись під час хвороби і лікування [17,22,42]. У більшості випадків медикаментозна терапія, насамперед призначення антибіотиків, певним чином впливає на мікробіоту пацієнта [68]. Це також стосується немовлят, крім того, зміни їх мікробіоти можуть бути результатом лікування матері. Антибіотикотерапія в новонароджених пов'язана зі збільшенням часток ентеробактерій й ентерококів, і зменшенням відсотку біфідобактерій у кишковій мікробіоті [69]. Деякі з цих змін можуть виявлятись і через місяць після закінчення лікування. Раннє лікування антибіотиками новонароджених з дуже малою масою значно зменшує різноманітність мікробіоти і кількість окремих мікроорганізмів [21], сприяючи виникненню сепсису й некротизуючого ентероколіту [70]. Призначення антибіотиків матерям (до пологів або в період годування грудьми) також асоціювалось зі зменшенням загальної кількості бактерій і часток бактероїдів та атопобій [71]. Антибіотикотерапія призводить до змін нормального розвитку кишкової мікробіоти, що, як правило, поєднується зі зменшенням її філогенетичної різноманітності [39]. Останнє може бути важливим чинником ризику неонатального сепсису в новонароджених [21]. Якщо цю закономірність буде підтверджено іншими дослідженнями, мова може йти про дієвий інструмент раннього прогнозування цієї проблеми.

Довгострокові ефекти специфічної колонізації мікробіотою

Стає очевидним, що початкова мікробна колонізація, з якою пов'язані імунне і метаболічне програмування, має довгостроковий вплив на захворюваність і здоров'я людини (рис. 2). Наприклад, народження шляхом кесарського розтину пов'язано з вищим ризиком численних захворювань у дитини (рис. 3), спектр яких є практично ідентичним переліку проблем, яким можна принаймні частково запобігти завдяки природному вигодовуванню [72]. Через три тижні після народження, профіль жирних кислот у бактеріальних клітинах фекальних зразків суттєво відрізняється у дітей залежно від майбутнього розвитку атопії [73]. Крім того, зменшення кількості кишкових біфідобактерій в ранньому дитячому віці (6 і 12 міс) корелює з надмірною масою тіла й ожирінням у дітей 7-річного віку [74]. Отже, рутинні заходи початкової медичної допомоги новонародженій дитині, створення природного середовища, а також природне, а у разі його відсутності, функціональне харчування мають величезне значення для її майбутнього здоров'я.

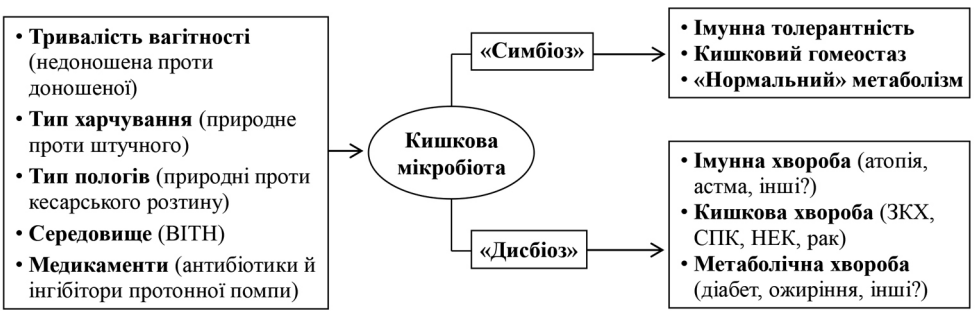

Рис.2. «Програмування» за участі кишкової мікробіоти [77] (ВІТН – відділення інтенсивної терапії новонароджених; ЗКХ – запальні кишкові хвороби; СПК – самовільна перфорація кишки, НЕК – некротизуючий ентероколіт).

Підсумки і напрямки подальших досліджень

Кишкова мікробіота швидко змінюється в перші роки життя поки не досягне гомеостазу [18]. Із цього моменту бактеріальний склад і філогенія, як правило, залишатимуться стабільними з плином часу. На сьогодні прийнято вважати, що мікробіота впливає на різні аспекти метаболізму й імунних функцій організму-хазяїна. Незважаючи на те, що більшість причинно-наслідкових зв'язків ще не встановлено, описано сильні вірогідні асоціації між певними особливостями мікробіоти і сприйнятливістю до хвороб [75].

Деякі дослідження вже продемонстрували прогностичну значущість мікробіоти у випадках кишкових захворювань [76]. Наступним кроком буде встановлення зв'язку між відмінностями кишкової мікробіоти у немовлят з порушеннями обміну речовин або системними захворюваннями в подальшому житті. Незважаючи на величезний прогрес, досягнутий останніми роками у розумінні динаміки розвитку мікробіоти кишечника у немовлят і впливу на цей процес різних чинників, усе ще невідомо, чи заходи, спрямовані на мікробіоту (у тому числі, застосування пребіотиків, пробіотиків, синбіотиків або антибіотиків) можуть допомогти в боротьбі з потенційно негативною дією цих чинників ризику і поліпшенні загального здоров'я дітей і дорослих. Наявність достовірних взаємозв'язків між індивідуальними відмінностями мікробіоти в ранньому дитинстві і захворюваннями в дорослому віці (наприклад, алергія, ожиріння або аутизм) потребують додаткового підтвердження. У свою чергу, це дозволить розробити нові терапевтичні підходи, засновані на цільовій модифікації мікробіоти грудних дітей, щоби зменшити ризик захворювань в подальшому житті.

Рис.3. Вплив на формування мікробіоти дитини чинників середовища [78] (ГВ – грудне вигодовування, КР – кесарський розтин, НЕК – некротизуючий ентероколіт).

Література

1. Shanahan F. The host-microbe interface within the gut / F. Shanahan // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2002. - V.16. - P.915-931.

2. Sommer F. The gut microbiota–masters of host development and physiology / F. Sommer, F. Bäckhed F. // Nat. Rev. Microbiol. – 2013. – V.11. – P.227–238.

3. Bischoff S.C. 'Gut health': a new objective in medicine? // BMC Medicine. – 2011. – V.9. – P.24–38.

4. Sherman M.P. Gut microbiota, the immune system, and diet influence the neonatal gut-brain axis / M.P. Sherman, H. Zaghouani, V. Niklas // Pediatr. Res. – 2015. – V.77. – P.127–135.

5. Blaser M.J. The microbiome revolution / M.J. Blaser // J. Clin. Invest. 2014. – V.124. – P.4162–4165.

6. Hooper L. Commensal host-bacterial relationships in the gut /L. Hooper, J. Gordon // Science. – 2001. – V.292 (5519). – P.1115–1118.

7. Pfefferle P.I. The mucosal microbiome in shaping health and disease / P.I. Pfefferle, H. Renz // F1000Prime Reports. – 2014. – V.6. – P.11–20.

8. Human Microbiome Project Consortium: A framework for human microbiome research // Nature. – 2012. – V. 486. – P.215–221.

9. Human Microbiome Project Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // Nature. – 2012. – V. 486. – P.207–214.

10. Novel bacterial taxa in the human microbiome / K.M. Wylie, R.M. Truty, T.J. Sharpton [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – V.7. – P.e35294.

11. Sommer F. The gut microbiota – masters of host development and physiology / F. Sommer, F. Bäckhed // Nat. Rev. Microbiol. – 2013. – V.11. – P.227–238.

12. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier [et al.] // Nature 2011. – V. 473. – P.174–180.

13. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes / G.D. Wu, J. Chen, C. Hoffmann [et al.] // Science. – 2011. – V.334. – P.105–108.

14. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing / J. Qin, R. Li, J. Raes [et al.] // Nature. – 2010. – V.464. – P.59–65.

15. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut / A. Suau, R. Bonnet, M. Sutren [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. – 1999. – V. 65. – P.4799–4807.

16. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier [et al.] // Nature. – 2011. – V.473. – P.174–180.

17. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health / S. Matamoros, C. Gras–Leguen, F. Le Vacon [et al.] // Trends in Microbiology. – 2013. – V.21. – P.167–173.

18. Human gut microbiome viewed across age and geography / T. Yatsunenko, F.E. Rey, M.J. Manary [et al.] // Nature. – 2012. – V.486. – P.222–227.

19. The placenta harbors a unique microbiome / K. Aagaard, J. Ma, K.M. Antony [et al.] // Science Translational Medicine. – 2014. – V.6. – P.237ra65.

20. Mysorekar I.U. Microbiome in parturition and preterm birth / I.U. Mysorekar, B. Cao // Semin. Reprod. Med. 2014. –

V.32. – P.50–55.

21. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis / J.C. Madan, R.C. Salari, D. Saxena [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2012. – V.97. – P.F456–F462.

22. The early settlers: intestinal microbiology in early life / P.A. Scholtens, R. Oozeer, R. Martin [et al.] // Annu. Rev. Food Sci. Technol. – 2012. – V.3. – P.425–447.

23. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section / E. Jimenez, L. Fernández, M.L. Marín [et al.] // Curr. Microbiol. – 2005. – V.51. – P.270–274.

24. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta / R. Satokari, T. Grönroos, K. Laitinen [et al.] // Lett. Appl. Microbiol. – 2009. – V.48. – P. 8–12.

25. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth / A.N. Ardissone, D.M. de la Cruz, A.G. Davis–Richardson [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – V. 9. – P. e90784

26. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture–based investigation / D.B. DiGiulio, R. Romero, H.P. Amogan [et al.] // PLoS ONE. 2008. – V. 3. – P. e3056

27. Epidemiology and causes of preterm birth / R.L. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams, R. Romero // Lancet. – 2008. – V. 371. – P. 75–84.

28. Bailey M.T. Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys / M.T. Bailey, G.R. Lubach, C.L.Coe CL. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2004. – V.38. – P.414–421.

29. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy / J. Penders, C. Thijs, C. Vink [et al.] // Pediatrics. – 2006. – V.118. – P.511–521.

30. Prenatal probiotic administration can influence Bifidobacterium microbiota development in infants at high risk of allergy / S.J. Lahtinen, R.J. Boyle, S. Kivivuori [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – V.123. – P.499–501.

31. Development of the human infant intestinal microbiota / C. Palmer, E.M. Bik, D.B. DiGiulio [et al.] // PLoS Biol. – 2007. – V.5. – P.e177.

32. The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions / M. Dave, P.D. Higgins, S. Middha, K.P. Rioux // Transl. Res. – 2012. – V.160. – P. 246–257.

33. Is meconium from healthy newborns actually sterile? / E. Jiménez, M.L. Marín, R. Martín [et al.] // Res. Microbiol. – 2008. – V.159. – P.187–193.

34. Diversity of Bifidobacteria within the infant gut microbiota / F. Turroni, C. Peano, D.A. Pass [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – V.7. – P.e36957.

35. Longitudinal analysis and genotyping of infant dominant bifidobacterial populations / J. Aires, M. Thouverez, S. Allano, M.J. Butel // Syst. Appl. Microbiol. – 2011. – V.34. – P.536–541.

36. The impact of perinatal probiotic intervention on gut microbiota: double–blind placebo–controlled trials in Finland and Germany / Ł. Grześkowiak, M.M. Grönlund, C. Beckmann [et al.] // Anaerobe. – 2012. – V.18. – P.7–13.

37. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses / Y.M. Sjögren, S. Tomicic, A. Lundberg [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2009. – V. 39. – P.1842–1851.

38. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates / S. Arboleya, A. Binetti, N. Salazar [et al.] // FEMS Microbiol. Ecol. – 2012. – V.79. – P.763–772.

39. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome / J.E. Koenig, A. Spor, N. Scalfone [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2011. – V.108, Suppl. 1. – P.4578–4585.

40. Deep 16S rRNA metagenomics and quantitative PCR analyses of the premature infant fecal microbiota / S. Arboleya, L. Ang, A. Margolles [et al.] // Anaerobe. – 2012. – V.18. – P.378–380.

41. Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals / D.H. Taft, N. Ambalavanan, K.R. Schibler [et al.] // Microbiome. – 2014. – V.2. – P.36–47.

42. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis / H. Wopereis, R. Oozeer, K. Knipping [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. – 2014. – V.25. – P.428–438.

43. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease / S. Rautava, R. Luoto, S. Salminen, E. Isolauri // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – V. 9. – P.565–576.

44. Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant / P.A. Vaishampayan, J.V. Kuehl, J.L. Froula [et al.] // Genome Biol. Evol. 2010. – V.2. – P.53–66.

45. Influence of mother's intestinal microbiota on gut colonization in the infant / M.M. Gronlund, Ł. Grześkowiak, E. Isolauri, S. Salminen // Gut Microbes. – 2011. – V.2. – P.227–233.

46. Munyaka P.M. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications / P.M. Munyaka, E. Khafipour, J.E. Ghia // Front. Pediatr. – 2014. – V.2. – P.109–117.

47. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns / M.G. Dominguez–Bello, E.K. Costello, M. Contreras [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2010. – V.107. – P.11971–11975.

48. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria / G. Biasucci, B. Benenati, L. Morelli [et al.] // J. Nutr. 2008. – V. 138. – P. S1796–S1800.

49. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life / N.A. Bokulich, J. Chung, T. Battaglia [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2016. – V.8. – P.343ra82.

50. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children / S. Salminen, G.R. Gibson, A.L. McCartney, E. Isolauri E. // Gut. – 2004. – V.53. – P.1388–1389.

51. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk / K.M. Hunt, J.A. Foster, L.J. Forney [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – V. 6. – P. e21313.

52. Guaraldi G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns / G. Guaraldi, G. Salvatori // Front. Cell Infect. Microbiol. – 2012. – V. 2. – P.94-106.

53. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces / V. Martin, A. Maldonado–Barragán, L. Moles [et al.] // J. Hum. Lact. – 2012. – V.28. – P.36–44.

54. Bode L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond / L. Bode. // Nutr. Rev. – 2009. – V.67, Suppl. 2. – P. S**183–S191.**

55. Sela D.A. Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides / D.A. Sela, D.A. Mills // Trends Microbiol. – 2010. – V.18. – P.298–307.

56. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition / C. Braegger, A. Chmielewska, T. Decsi [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. –

2011. – V.52. – P.238–250.

57. Nauta A.J. Evidence–based benefits of specific mixtures of non–digestible oligosaccharides on the immune system / A.J. Nauta , J. Garssen // Carbohydr. Polym. – 2013. – V.93. – P.263–265.

58. The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants / C. Costalos, A. Kapiki, M. Apostolou, E. Papathoma // Early Hum. Dev. – 2008. – V.84. – P.45–49.

59. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human–milk oligosaccharides / R. Oozeer, K. van Limpt, T. Ludwig [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2013. – V. 98. – P. 561S–571S.

60. Effect of maternal consumption of Lactobacillus GG on transfer and establishment of fecal bifidobacterial microbiota in neonates / M. Gueimonde, S. Sakata, M. Kalliomäki [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2006. – V. 42. – P.166–170.

61. Probiotic intervention in the first months of life: short–term effects on gastrointestinal symptoms and long–term effects on gut microbiota / M. Rinne, M. Kalliomäki, S. Salminen, E. Isolauri // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. –2006. – V.43. – P.200–205.

62. A randomized placebo–controlled comparison of 2 prebiotic/probiotic combinations in preterm infants: impact on weight gain, intestinal microbiota, and fecal short-chain fatty acids / M.A. Underwood, N.H. Salzman, S.H. Bennett [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2009. – V.48. – P.216–225.

63. Brenchley J.M. Microbial translocation across the GI tract / J.M. Brenchley, D.C. Douek // Annu. Rev. Immunol. – 2012. – V.30. – P.149–173.

64. Ritchie M.L. A meta–analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases / M.L. Ritchie, T.N. Romanuk // PLoS One. – 2012. – V.7. – P.e34938.

65. Urbańska M. Systematic review with meta–analysis: Lactobacillus reuteri DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children / M. Urbańska, D. Gieruszczak-Białek, H. Szajewska // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2016. – V.43. – P.1025–1034.

66. AlFaleh K. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants / K. AlFaleh, J. Anabrees // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – Issue 4, Art. No.: CD005496.

67. Meta–analysis of probiotics and/or prebiotics for the prevention of eczema / D. Dang, W. Zhou, Z.J. Lun [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2013. – V.41. – P.1426–1436.

68. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing / L. Dethlefsen, S. Huse, M.L. Sogin, D.A. Relman // PLoS Biol. – 2008. – V.6. – P.e280.

69. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota / S. Tanaka, T. Kobayashi, P. Songjinda [et al.] // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2009. – V. 56. – P.80–87.

70. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants / V.S. Kuppala, J. Meinzen–Derr, A.L.Morrow [et al.] // J. Pediatr. – 2011. – V.159. – P.720–725.

71. Intestinal microbiota of 6–week–old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast–feeding, and antibiotics / M. Fallani, D. Young, J. Scott [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2010. – V.51. – P.77–84.

72. Li M. Early development of the gut microbiome and immune–mediated childhood disorders / M. Li, M. Wang, S.M. Donovan // Semin. Reprod. Med. – 2014. – V.32. – P.74–86.

73. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing / M. Kalliomäki, P. Kirjavainen, E. Eerola [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – V.107. – P.129–134.

74. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight / M. Kalliomäki, M.C. Collado, S. Salminen, E. Isolauri // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – V. 87. – P.534–538.

75. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? / N. Ottman, H. Smidt, W.M. de Vos, C. Belzer // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2012. – V.2. – P.104-116.

76. Human intestinal microbiota gene risk factors for antibiotic–associated diarrhea: perspectives for prevention. Risk factors for antibiotic–associated diarrhea / M.F. de La Cochetière, E. Montassier, J.B. Hardouin [et al.] // Microb. Ecol. – 2010. – V.59. – P.830–837.

77. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease / O. Goulet // Nutrition Reviews. 2015. – V.73, S1. – P.32–40.

78. Li M. Early development of the gut microbiome and immune–mediated childhood disorders / M. Li, M. Wang, S.M. Donovan // Semin. Reprod. Med. – 2014. – V.32. – P.74–86.

МИКРОБИОМНАЯ РЕВОЛЮЦИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Д.О. Добрянский

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МОЗ Украины (г. Львов, Украина)

Резюме. Сообщество бактерий, вирусов и грибков, которые колонизируют человеческий организм, известное под общим названием «микробиом», недавно начали рассматривать как важный комплексный фактор физиологии и патологии человека. Наибольшей группой микроорганизмов микробиома человека является их популяция в пищеварительном канале, которая выполняет важные функции – барьерную, метаболическую, трофическую и иммунную. Формирование и развитие микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста характеризуется быстрыми и

MICROBIOME REVOLUTION AND NEONATOLOGY

D.O.Dobryanskyy

Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

Summary. The community of bacteria, viruses and fungi that colonize the human body, known as the "microbiome" recently began to be seen as an important complex factor of human physiology and pathology. The largest group of microbiome microorganisms is their population in the digestive tract. This population performs important functions – barrier, metabolic, trophic, and immune. The formation and development of the intestinal microbiota in infants is characterized by rapid and significant changes in the number, diversity and composition of bacteria. These processes are affected by medical, environmental and

значительными изменениями численности, разнообразия и состава бактерий. На эти процессы влияют медицинские, экологические и культурные факторы, начиная от пренатальных эффектов, гестационного возраста, типа родов и вскармливания до особенностей семейной среды, болезней и используемых методов лечения. Таким образом, колонизация кишечника каждого ребенка индивидуальна, что затрудняет практическое определение универсального стандарта этого процесса и его последствий. Нарушение нормальных процессов формирования кишечной микробиоты у генетически предрасположенных индивидуумов могут нарушать физиологические процессы раннего бактериального «программирования» и вызывать иммунные расстройства детского возраста, включая некротизирующий энтероколит, атопические заболевания, воспалительные болезни кишечника, синдром раздраженной кишки и др. Пре- и пробиотики могут быть полезными в профилактике и лечении таких заболеваний, благодаря моделированию процессов формирования кишечного биоценоза и регуляции иммунных функций слизистых оболочек организма хозяина. В этом обзоре обсуждаются последние данные об особенностях ранней бактериальной колонизации кишечника, факторы, влияющие на этот процесс, и его значение для здоровья человека.

Ключевые слова: кишечная микробиота; формирование; влияние на здоровье; питание; пребиотики; пробиотики; младенцы.

cultural factors, starting from the prenatal effects, gestational age, and types of delivery and feeding to the characteristics of the family environment, diseases and treatment used. Thus, the colonization of the intestine of each child is an individual, making it difficult to practically determine the universal standard of this process and its consequences. Disruption of the formation of intestinal microbiota in genetically susceptible individuals may break the physiological processes of early bacterial "programming" and cause immune disorders of childhood, including necrotizing enterocolitis, atopic disease, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome etc. Pre- and probiotics may be useful in the prevention and treatment of the diseases modulating the processes of intestinal microbial community formation and regulation of the host's mucous membranes immune functions. This review discusses recent data about the peculiarities of early bacterial colonization of the intestine, the factors that influence this process and its importance to human health.

Keywords: intestinal microbiota; formation; health effects; feeding; prebiotics; probiotics; infants.