

3. Zhao H., Chu M., Huang Z., Yang X., Ran S., Hu B. Variations in oral microbiota associated with oral cancer. *Sci Rep.* 2017. № 7. P. 11773.
4. Lim Y., Totsika M., Morrison M., Punyadeera C. Oral microbiome: A New biomarker reservoir for oral and oropharyngeal cancers. *Theranostics.*
5. Sampaio-Maia B., Monteiro-Silva F. Acquisition and maturation of oral microbiome throughout childhood: An update. *Dent Res J (Isfahan)* 2014. № 11. P. 291–301.
6. Marsh P. D. Role of the oral microflora in health. *Microbial Ecol Health Dis.* 2009. № 12. P. 130–7.
7. Patil S., Rao R. S., Amrutha N., Sanketh D. S. Oral microbial flora in health. *World J Dent.* 2013. № 4. P. 262–6.
8. Könönen E. Development of oral bacterial flora in young children. *Ann Med.* 2000. № 32. P. 107–12.
9. Palmer R. J., Jr Composition and development of oral bacterial communities. *Periodontol* 2000. 2014. № 64. P. 20–39.
10. Demmitt B. A., Corley R. P., Huibregtse B. M., Keller M. C., Hewitt J. K., Mc Queen M. B. Genetic influences on the human oral microbiome. *BMC Genomics.* 2017. № 18. P. 659.
11. Zarco M. F., Vess T. J., Ginsburg G. S. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral Dis.* 2012. № 18. P. 109–20.
12. Aas J. A., Paster B. J., Stokes L. N., Olsen I., Dewhirst F. E. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 2005. № 43. P. 5721–32.
13. McLean J. S. Advancements toward a systems level understanding of the human oral microbiome. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014. № 4. P. 98.
14. Perera M., Al-Hebshi N. N., Speicher D. J., Perera I., Johnson N. W. Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: A review with special reference to perio-pathogenic bacteria. *J Oral Microbiol.* 2016. № 8. P. 32762.
15. Sultan A. S., Kong E. F., Rizk A. M., Jabra-Rizk M. A. The oral microbiome: A Lesson in coexistence. *PLoS Pathog.* 2018. №14. P. e1006719.
16. Avila M., Ojcius D. M., Yilmaz O. The oral microbiota: Living with a permanent guest. *DNA Cell Biol.* 2009. № 28. P. 405–11.
17. Mark Welch J. L., Rossetti B. J., Rieken C. W., Dewhirst F. E., Borisy G. G. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016. № 113. P. E791–800.
18. Jia G., Zhi A., Lai P. F., Wang G., Xia Y., Xiong Z. The oral microbiota-a mechanistic role for systemic diseases. *Br Dent J.* 2018. № 224. P. 447–55

УДК 616-053.3:579.262

ФОРМУВАННЯ ТА РОЗВИТОК МІКРОБІОМУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА НЕМОВЛЯТ

Шилов М.В., Костюк О.В., Дюжикова О.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

Мікробіом людського організму виконує велику кількість функцій, фактично представляючи собою додатковий орган людини. В та-

кому аспекті особливого значення набувають питання формування мікробіому в дитячому віці, його розвитку та можливих терапевтичних втручань.

Важливим питанням є колонізація організму новонародженої дитини. Тривалий час вважалося, що немовлята при народженні стерильні безплідні. Однак це уявлення нещодавно було поставлено під сумнів «внутрішньоутробною» гіпотезою, яка передбачає, що плід піддається впливу бактерій у плаценті та амніотичній рідині [1]. Результати, що підтверджують цю гіпотезу, включають виявлення бактерій у плаценті та амніотичній рідині під час пологів [2, 3]; наявність бактерій, вирощених з пуповинної крові; і ампліфікацію бактеріальних послідовностей у меконії [3]. Аргументи на користь парадигми стерильної матки включають складність доведення значущості бактерій, виявлених в амніотичній рідині та плаценті, оскільки ці результати в основному були отримані шляхом виявлення нуклеїнової кислоти, а культивування бактерій із цих місць не було успішним [4]. Ретельне дослідження, під час якого використовувалися засоби контролю контамінації та порівнювали їх із плацентарними зразками, показало, що не було істотної різниці у виявленні унікальних популяцій бактерій між двома групами. Це вказує на те, що повідомлення про виявлення мікробів, можливо, пояснюються фоновою контамінацією реагентів [5], яка заважає аналізу всіх досліджень з низькою концентрацією біомаси [6]. На сьогоднішній день більшість немовлят не мають бактерій при народженні, хоча остаточна відповідь на це питання залишається невідомою.

Втім, за будь-яких умов після народження немовлята швидко колонізуються складною сумішшю мікробів, склад якої в основному залежить від початкового впливу навколишнього середовища. Немовлята, народжені вагінальним шляхом, мають мікробіомний склад, більш подібний до вагінальної флори матері, що містить види *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Atopobium* та/або *Sneathia* [7]. Навпаки, немовлята, народжені за допомогою кесаревого розтину [8], мають мікробіом, який більше схожий на шкірну флору матері [7] і менш різноманітний [9]. Зміни в мікробіомі, залежно від способу пологів, зберігаються приблизно до однорічного віку [8], але, здається, їх пом'якшує грудне вигодовування [10]. Ступінь, до якої наслідки кесаревого розтину зумовлені профілактичним прийомом антибіотиків, невідома, оскільки більшість, але не всі дослідження, повідомляють

про цю помилку [10]. Ці зміни можуть мати важливі наслідки на все життя, оскільки діти, народжені за допомогою кесаревого розтину, мають більший ризик розвитку астми та інших алергічних захворювань [11]. Одне невелике дослідження, в якому було взято мазок із вагінальної рідини матері під час кесаревого розтину, показало зміну мікробіома немовляти в порівнянні з мікробіомом немовлят, народжених природним шляхом, що вказує на те, що ці зміни в мікробіомі можуть бути оборотними [12]. Відбір зразків для цього дослідження завершився на 30-му дні життя, тому стійкість і повний вплив на здоров'я майбутньої дитини та підлітка невідомі.

Крім способу пологів, грудне вигодовування є ще одним важливим фактором у створенні мікробіому. Грудне молоко та навколишня шкіра ареол є значними джерелами бактерій для кишкового мікробіому немовляти, що становить приблизно 28% (грудне молоко) і 10% (шкіра ареол) протягом перших 30 днів життя [13]. Внесок грудного молока залежить від дози. Мікробіом немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, є відмінною мікробною популяцією порівняно з тими, хто перебуває на штучному вигодовуванні, і ці відмінності зберігаються в дорослому віці [8, 9]. Грудне вигодовування зменшує кількість інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів, а також шлунково-кишкових інфекцій у немовлят. Раннє грудне вигодовування протягом першої години життя порівняно з 2–23 годинами життя або більше 24 годин життя значно знижує дитячу смертність [14]. Переваги грудного вигодовування також поширюються на підвищення виживаності ВІЛ-інфікованих немовлят як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються [15]. Грудне вигодовування також зменшує розвиток atopічного дерматиту, астми у дітей із сімейним анамнезом астми та, можливо, розвиток ожиріння та діабету II типу в подальшому житті [16].

Скільки з цих переваг пов'язано з перенесенням мікробів порівняно з іншими захисними компонентами грудного молока, залишається невідомим. Грудне молоко містить кілька компонентів, які захищають немовля від інфекції, таких як казеїни, лактоферин, лізоцим, імуноглобулін А [10] і олігосахариди жіночого молока [17]. Олігосахариди є третьою за величиною складовою грудного молока і мають багато корисних функцій, включаючи певну антибактеріальну активність [18]. Цікаво, що ці речовини не перетравлюються людиною і, здається, служать пребіотиками, сприяючи росту коменсальних бактерій,

таких як *Bifidobacterium bifidum* [19]. Таким чином, грудне молоко містить як важливі пребіотики, так і пробіотики для створення мікробіому кишечника немовляти.

Материнське здоров'я також має важливе значення для формування мікробіому немовляти. Порушення мікробіому немовлят спостерігалось у недоношених дітей, чії матері страждають ожирінням, доношених немовлят, матері яких приймали антибіотики під час вагітності, і немовлят, матері яких є ВІЛ-інфікованими [20]. В останньому випадку у немовлят спостерігалася підвищена кількість *Pseudomonadaceae* і *Thermaceae*, менша різноманітність бактерій і менш зрілий мікробіом у калі. Ці збурення можуть бути одним із механізмів, що пояснює імунологічні порушення та поганий ріст, що спостерігаються у цих дітей.

Навколишнє середовище, включаючи расову та етнічну приналежність, географічне розташування, дієту та контакт з домашніми тваринами, має значний вплив на мікробіом [21]. Генетичні відмінності також можуть відігравати важливу роль [22]. Раннє спілкування з домашніми тваринами корелює зі збільшенням *Ruminococcus* і *Oscillospira*, що може мати наслідки для зниження ожиріння та харчової алергії [23]. Мікробні відмінності також спостерігаються як у немовлят, так і у дорослих у певних етнічних групах і можуть пояснити більш високу частоту серцево-судинних захворювань і діабету серед представників різних етнічних груп. Ця зміна починається на ранньому етапі життя, оскільки відмінності відзначаються у віці одного року у канадських немовлят південноазіатського та європейського походження [24]. Расова та етнічна приналежність є важливими детермінантами вагінального мікробіому, а мікробні відмінності впливають на ризик зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом, включаючи ВІЛ. Крім того, вагінальний мікробіом змінює ефективність доконтактної профілактики для запобігання передачі ВІЛ, тому розуміння расових та етнічних відмінностей у складі мікробіому має широке значення для здоров'я та захворювання.

Біогеографія або просторова організація бактерій вздовж шлунково-кишкового тракту також відіграє важливу роль у створенні мікробіому. Наявність природних протимікробних пептидів, секретованого ІgА, рівні кисню, рН та спеціальні анатомічні обмеження, такі як апендикс, крипти товстої кишки та слизовий шар, а також інші бактерії впливають на те, які бактерії заселяють певні ділянки шлунково-киш-

кового тракту [25]. Крім того, певні бактерії, присутні в мікробіомі, також модулюють імунну систему, оскільки види біфідобактерій і клострій впливають на розвиток Т-регуляторних клітин [26]. Взаємодія з полісахаридами та коротколанцюговими жирними кислотами також функціонує як стимул для Т-регуляторних клітин [27].

Після встановлення мікробіом сам по собі є дуже стійким і його нелегко змінити [28, 29]. Було відзначено, що 60% послідовностей бактерій, що входять до мікробіому, залишаються стабільними протягом п'яти років у дорослої людини [29]. Введені антибіотики можуть спочатку змінити різноманіття, але мікробіом стає більш схожим на стан до прийому антибіотиків протягом тижнів або місяців після останнього введення антибіотика [30, 31]. Причина, чому здоровий мікробіом залишається несприйнятливим до змін з часом, може бути результатом великої кількості присутніх мікробних видів і збільшення різноманітності, оскільки зменшення різноманітності бактерій було пов'язане з такими захворюваннями, як діабет II типу, ожиріння та запальні захворювання кишечника. Стійкість нездорових мікробіомів може навіть бути пов'язана з хронічним перебігом певних захворювань, таких як запальні захворювання кишечника та ожиріння.

Список використаної літератури:

1. Perez-Munoz M. E., Arrieta M. C., Ramer-Tait A. E., Walter J. A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017. № 5(1). P. 48.
2. Aagaard K., Ma J., Antony K. M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014. № 6(237). P. 237ra65.
3. Collado M. C., Rautava S., Aakko J., Isolauri E., Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016. № 6. P. 23129.
4. Hornef M., Penders J. Does a prenatal bacterial microbiota exist? *Mucosal Immunol*. 2017. № 10(3). P. 598–601.
5. Lauder A. P., Roche A. M., Sherrill-Mix S., Bailey A., Laughlin A. L., Bittinger K. Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota. *Microbiome*. 2016. № 4(1). P. 29.
6. Kim D., Hofstaedter C. E., Zhao C., Mattei L., Tanes C., Clarke E. Optimizing methods and dodging pitfalls in microbiome research. *Microbiome*. 2017. № 5(1). P. 52.
7. Dominguez-Bello M. G., Costello E. K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010. № 107(26). P. 11971–5.
8. Backhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015. № 17(5). P. 690–703.

9. Azad M. B., Konya T., Maughan H., Guttman D. S., Field C. J., Chari R. S. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013. № 185(5). P. 385–94.
10. Azad M. B., Konya T., Persaud R. R., Guttman D. S., Chari R. S., Field C. J. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG*. 2016. № 123(6). P. 983–93.
11. Bager P., Wohlfahrt J., Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy*. 2008. № 38(4). P. 634–42.
12. Dominguez-Bello M. G., De Jesus-Laboy K. M., Shen N., Cox L. M., Amir A., Gonzalez A. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016. № 22(3). P. 250–3.
13. Pannaraj P. S., Li F., Cerini C., Bender J. M., Yang S., Rollie A. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr*. 2017
14. Neovita Study G. Timing of initiation, patterns of breastfeeding, and infant survival: prospective analysis of pooled data from three randomised trials. *The Lancet Global Health*. 2016. № 4(4). P.e266–e75.
15. Tobin N. H., Aldrovandi G. M. Immunology of pediatric HIV infection. *Immunol Rev*. 2013. № 254(1). P. 143–69.
16. Blaymore Bier J. A., Oliver T., Ferguson A., Vohr B. R. Human milk reduces outpatient upper respiratory symptoms in premature infants during their first year of life. *J Perinatol*. 2002. № 22(5). P. 354–9.
17. Labbok M. H., Clark D., Goldman A. S. Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. *Nat Rev Immunol*. 2004. № 4(7). P. 565–72.
18. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012. № 22(9). P. 1147–62.
19. Stepan M. B., Wilhelm S. L., Hertzog M., Rodehorst T. K., Blaney S., Clemens B. Early consumption of human milk oligosaccharides is inversely related to subsequent risk of respiratory and enteric disease in infants. *Breastfeed Med*. 2006. № 1(4). P. 207–15.
20. Bender J. M., Li F., Martelly S., Byrt E., Rouzier V., Leo M. Maternal HIV infection influences the microbiome of HIV-uninfected infants. *Sci Transl Med*. 2016. № 8(349). P. 349ra100.
21. Song S. J., Lauber C., Costello E. K., Lozupone C. A., Humphrey G., Berg-Lyons D. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *Elife*. 2013. № 2. P. e00458.
22. Yatsunenko T., Rey F. E., Manary M. J., Trehan I., Dominguez-Bello M. G., Contreras M. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012. № 486(7402). P. 222–7.
23. Tun H. M., Konya T., Takaro T. K., Brook J. R., Chari R., Field C. J. Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infant at 3–4 months following various birth scenarios. *Microbiome*. 2017. № 5(1). P. 40.
24. Gosmann C., Anahtar M. N., Handley S. A., Farcasanu M., Abu-Ali G., Bowman B. A. Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities Are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women. *Immunity*. 2017. № 46(1). P. 29–37.
25. Donaldson G. P., Lee S. M., Mazmanian S. K. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2016. № 14(1). P. 20–32.
26. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science*. 2011. № 331(6015). P. 337–41.