



Всеукраїнський центр
материнства та дитинства
Національна академія
медичних наук України

Мікробіом грудного молока: сучасний напрямок наукових досліджень

Тетяна Знаменська

Президент Асоціації неонатологів України,
член-кореспондент НАМН України,
д.мед.н., професор

13 грудня 2024
м. Київ



SANDOZ A Novartis
Division

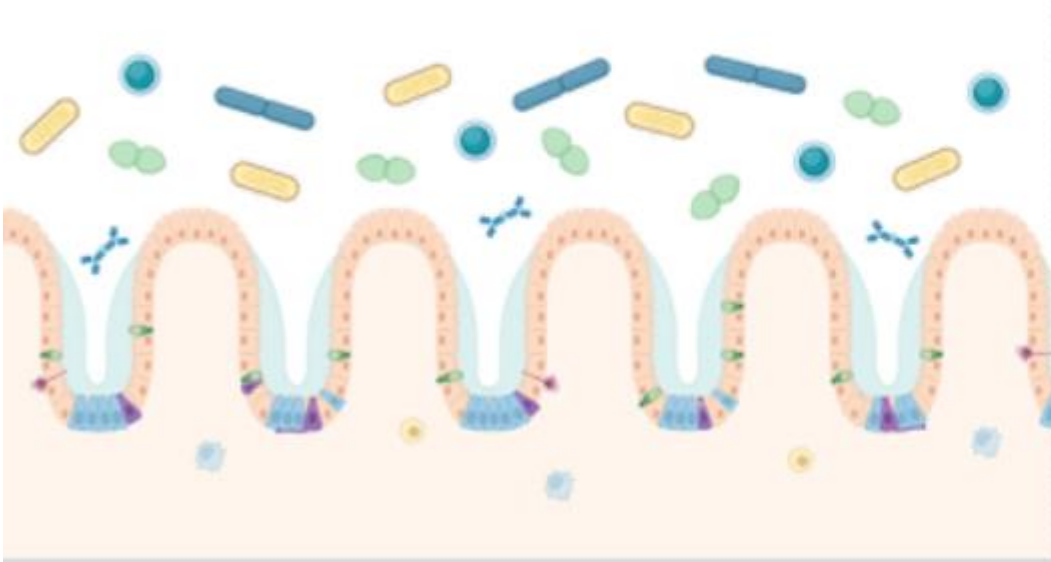
Доповідь організована за підтримки компанії **Sandoz Україна**



Фізіологія ШКТ і стан мікробіоти відрізняється у дітей в залежності від терміну гестації

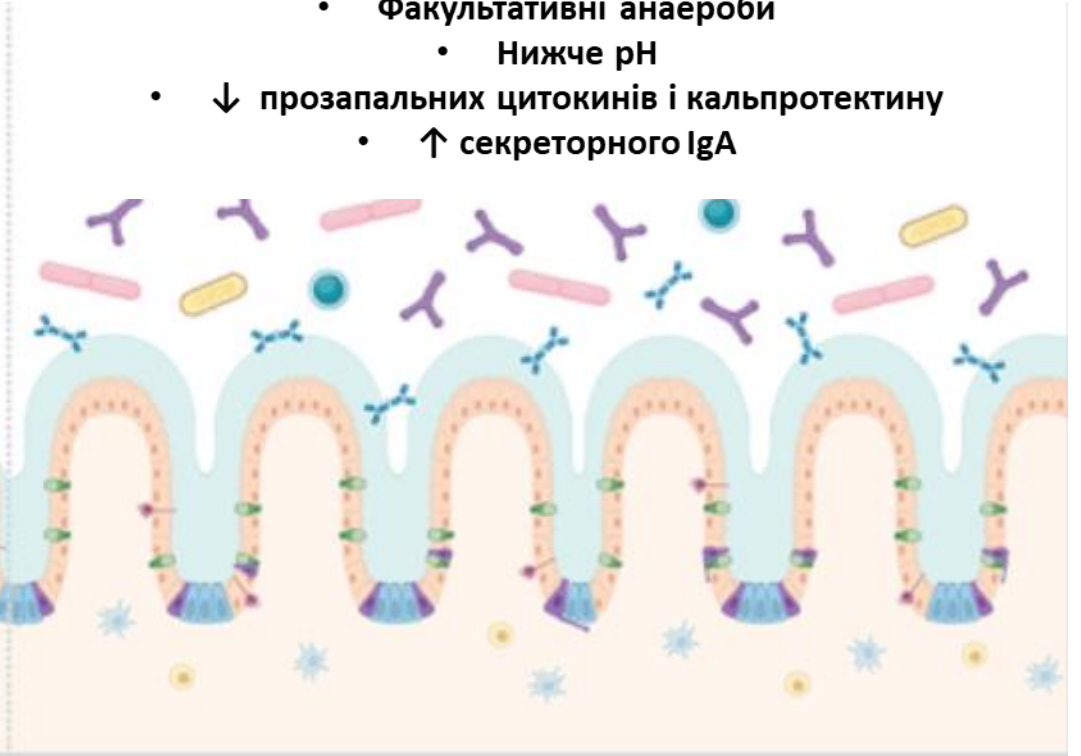
Передчасно народжені діти (≤ 36 тиж)

- Аероби та Факультативні анаероби
 - Нейтральний рН
- $\uparrow$ прозапальних цитокінів і кальпротектину
 - $\downarrow$ секреторного IgA



Доношені новонароджені (≥ 37 тиж)

- Факультативні анаероби
 - Нижче рН
- $\downarrow$ прозапальних цитокінів і кальпротектину
 - $\uparrow$ секреторного IgA



Умови формування нормального мікробіома кишечника дитини

- **Перша стадія** - "умовно" асептична (під час проходження через родові шляхи).
- **Друга стадія** - через 10-20 годин після народження, стадія "наростаючої колонізації".
- Колонізація гетерогенними мікроорганізмами: тканини кишечника новонародженого багаті на кисень, у ньому триває активний ріст аеробних і умовно аеробних бактерій (Escherichia coli, Staphylococcus, Klebsiella, Enterococcus).

Постнатально:

- **Третя стадія** - "трансформація мікрофлори" (3-5 день) - витіснення біфідофлорою інших мікроорганізмів.
- У цей період біфідобактерії стають основною (резидентною) флорою кишечника, чому значною мірою сприяє грудне вигодовування.
- Штами біфідобактерій у перші дні життя дитини відповідають штамам її матері і представлені як у дорослих – штамми *Bifidobacterium adolescentis* та *Bifidobacterium breve*.

Постнатально:

- У дітей, народжених природним шляхом, превалює кишкова колонізація материнською вагінальною флорою - **Lactobacillus i Prevotella**.
- Діти, народжені шляхом кесаревого розтину, колонізуються за рахунок мікроорганізмів умовно-патогенної флори епідермального типу (**Clostridium, Staphylococcus, Propionobacterium** и **Corynebacterium**).
- Кишечник цих новонароджених має дефіцит анаеробів- **Bacteroides i Bifidobacterium** порівняно з новонародженими після народження природним шляхом.

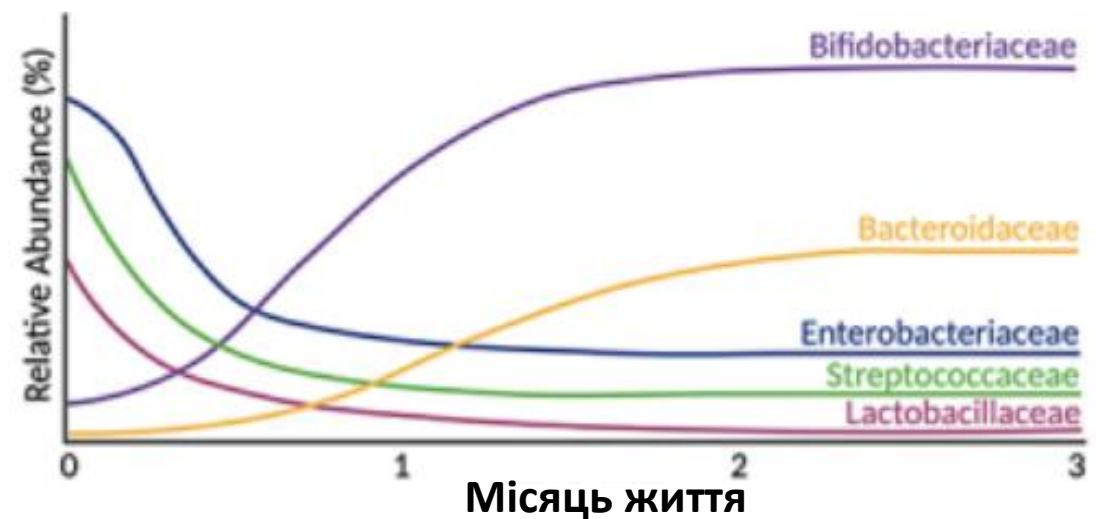
Динамика зміни мікробіоти у дітей в залежності від терміну гестації



Передчасно народжені діти (≤ 36 тиж.)



Доношені новонароджені (≥ 37 тиж.)



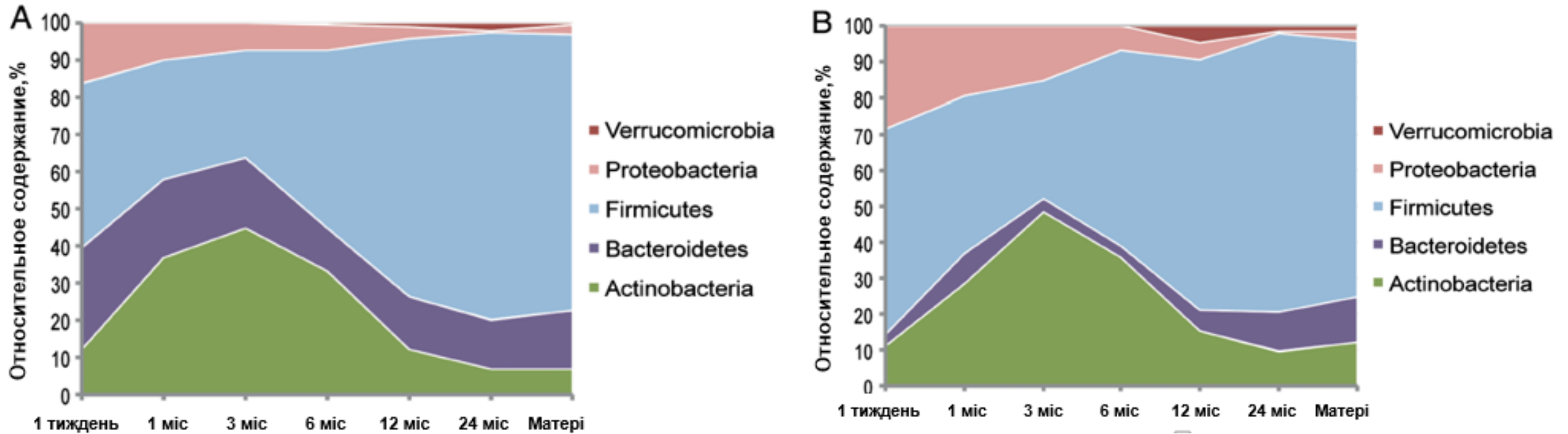
На ранніх стадіях розвитку мікробіоти кишечника передчасно народжених дітей:

- при постменструальному терміні < 30 тижнів домінує стафілококова флора,
- від 30 тижнів ПМВ відбувається перехід до збільшення чисельності ентерококів,
- з 35 тижнів ПМВ) – збільшення ентеробактерій,
- від 40 тижнів ПМВ у кишечнику досягається домінування біфідобактерій або клостридій в залежності від того, годують дитину грудним молоком чи сумішшю.

Згодом передчасно народжені діти наближаються до мікробного дозрівання, характерного для доношених дітей, демонструючи менш помітні відмінності.

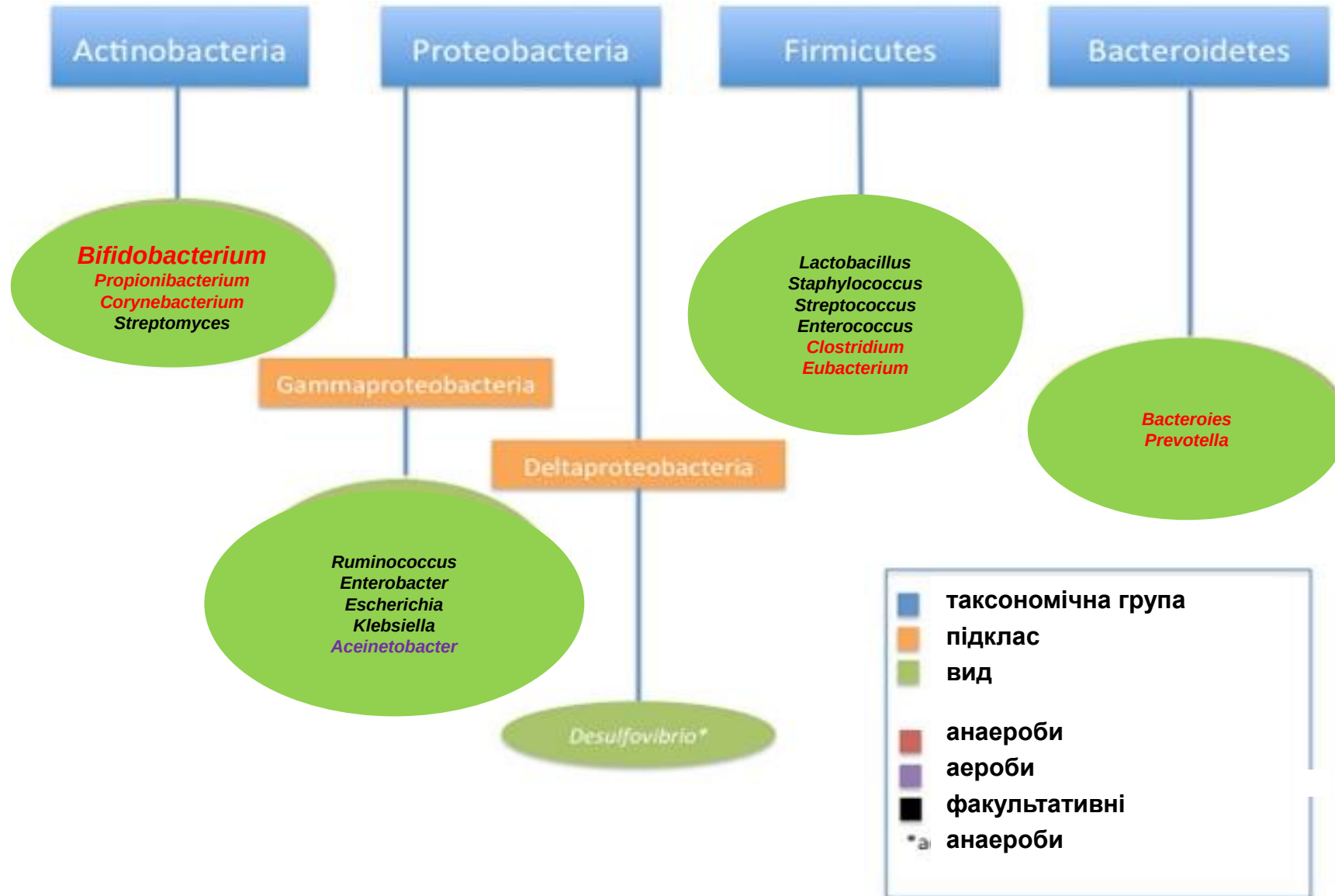
Рівень таксономічних груп мікробіоти у матерів та їхніх немовлят відрізняється в залежності від виду родорозродження

Група А - діти, народжені природним шляхом
Група В - діти, народжені шляхом кесаревого розтину



Фізіологічне відновлення мікробіоти кишечника відбувається протягом року в залежності від додаткових зовнішніх факторів.

Класифікація бактерій, виявлених у кишковому тракті мікробіомі дитини



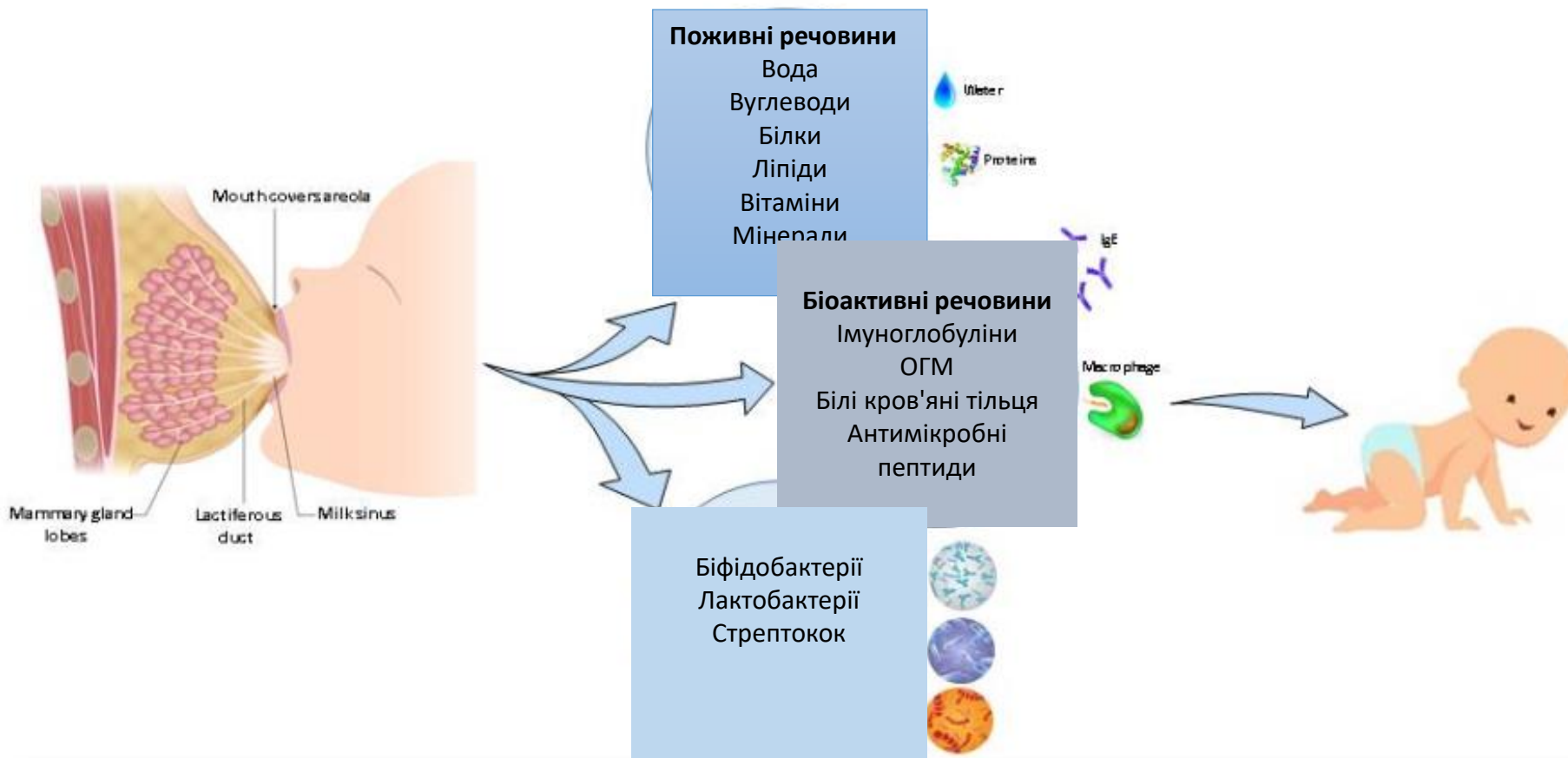
Умови формування нормального мікробіома кишечника дитини

- Діти, народжені шляхом **кесаревого розтину**, колонізуються за рахунок епідермального типу мікроорганізмів- ***Clostridium***, ***Staphylococcus***, ***Propionobacterium***, ***Corynebacterium*** та ін.
- Кишечник новонароджених після кесаревого розтину має дефіцит анаеробів - ***Bacteroides*** та ***Bifidobacterium*** порівняно з природними пологами.
- Бактерії роду ***Bifidobacterium*** з'являються тільки після 3-х діб життя у дітей після кесаревого розтину.



На сьогодні доведено, що зміни таксономічного складу мікробіоти кишечника у дітей відбуваються під впливом кількості генів та патернів експресії генів під час розвитку немовлят, особливо під час грудного вигодовування





Переваги ГВ

- Повноцінне харчування
- Підвищує імунний розвиток
- Захист від патогенів
- Колонізація кишечника
- Менше шлунково-кишкових захворювання

Грудне вигодовування

Компоненти грудного молока

Розвиток дитини

Мікробіом грудного молока:

- Докази існування власного мікробіому молока вперше з'явилися завдяки дослідженням на основі культур; однак цей підхід має багато обмежень, оскільки певні види бактерій важко культивувати.
- Гевін і Остовар ще у 1977 році виділили з грудного молока види бактерій, що належать до п'яти родин: Micrococcaceae, Streptococcaceae, Corynebacteriaceae, Lactobacillaceae та Neisseriaceae
- З розвитком технологій секвенування більш детальний аналіз грудного молока дозволив краще зрозуміти склад і різноманітність мікробіому, в якому було ідентифіковано понад кілька сотень видів непатогенних видів бактерій, включаючи *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*, а також *Leuconostoc*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Weissella*, шкірні бактерії, такі як *Propionibacterium* та *Staphylococcus*, і навіть бактерії з ротової порожнини, такі як *Veillonella*, *Leptotrichia* або *Prevotella*, кількість яких збільшується під час лактації



Від чого залежить мікробіом грудного молока:

- Варіації мікробіому молока можуть бути пов'язані з багатьма факторами: дієта матері, генетика, стан здоров'я, спосіб розродження, демографічні або екологічні відмінності, вплив інтранатальних антибіотиків.
- Доведено, що пологи шляхом кесаревого розтину асоціюються з вищими загальними концентраціями бактерій, на початку лактації (1-16-й дні) зі значно вищими рівнями *Streptococcus* spp. і значно нижчими рівнями *Bifidobacterium* spp. порівняно з вагінальними пологами.
- Аналіз мікробіому грудного молока матерів передчасно народжених дітей є обмеженим. Біфідобактерії були виявлені в значно нижчих кількостях у групі недоношених дітей на всіх етапах лактації.
- Доведена зміна мікробного складу недоношеного молока після прикладання немовляти до грудей, при цьому були виявлені бактеріальні спільноти, характерні для ротової порожнини, зокрема *Streptococcus*.



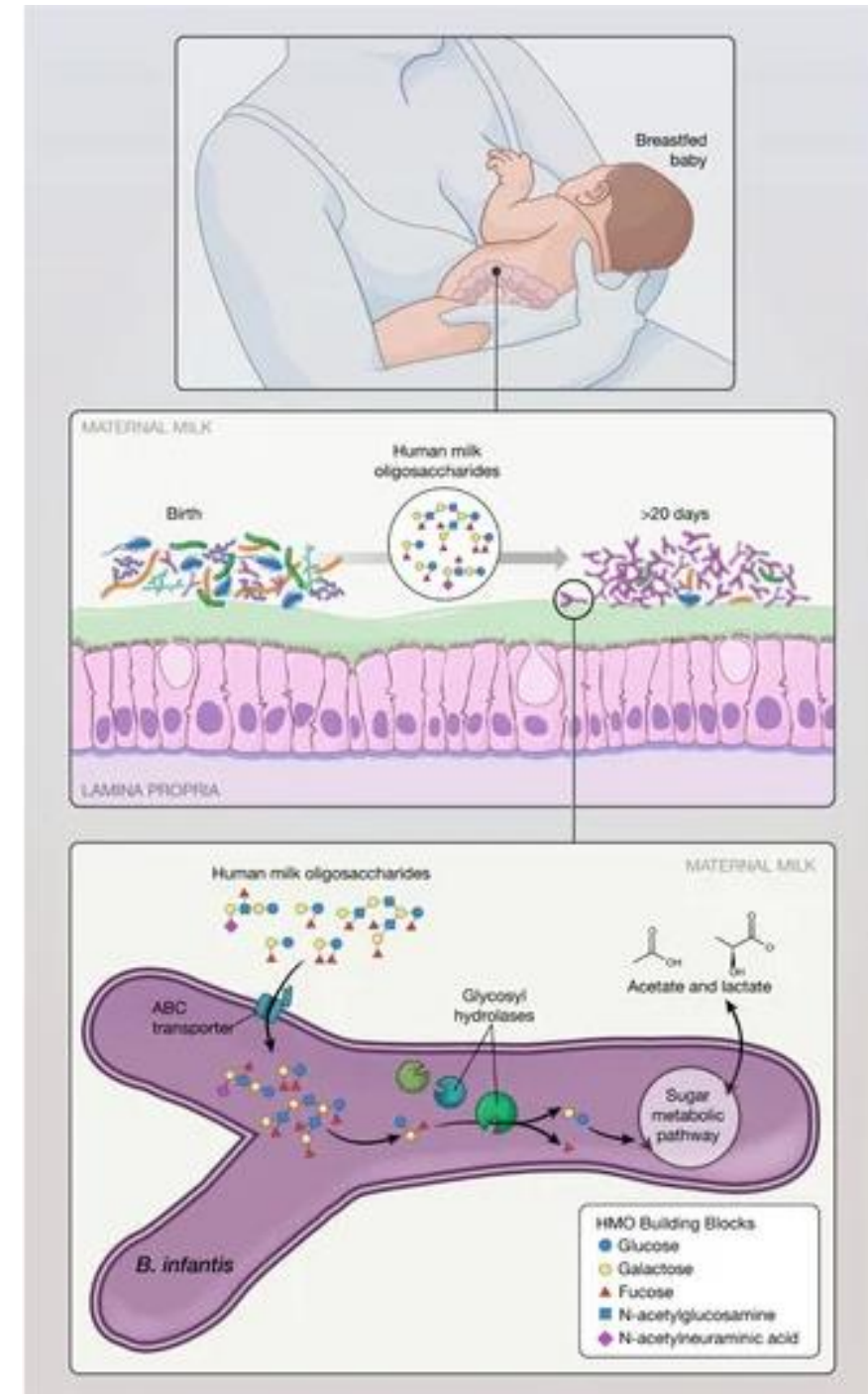
Від чого залежить мікробіом грудного молока:

- Вплив антибіотикотерапії на склад мікробіоти молока призводить до значно меншої кількості *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* spp. в молоці жінок, які отримували антибіотики під час вагітності та лактації.
- **Індекс маси тіла матері та збільшення ваги під час вагітності впливають на склад мікробіому молока, причому нижча бактеріальна різноманітність спостерігається в молозиві та грудному молоці у жінок з високим індексом маси тіла/ожирінням, тоді як у матерів з целіакією знижений рівень *Bifidobacterium* spp. в молоці.**
- Встановлені географічні відмінності у профілях мікробіому молока жінок, які проживають у материковому Китаї та Тайвані, а також у складі мікробіоти грудного молока у жінок Європи, Африки.
- Незважаючи на відмінності у складах молока від різних жінок, *Staphylococcus* і *Streptococcus*, були постійними основними членами мікробіоти молока.



Мікробіом грудного молока

- Під час грудного вигодовування дитина вживає олігосахариди жіночого молока, які забезпечують селективний ріст *Bifidobacterium* у нижніх відділах кишечника
- *Bifidobacterium*, особливо *B. Infantis*, процвітає і домінує в кишечнику немовляти, що знаходиться на грудному вигодовуванні, забезпечуючи численні переваги, важливі для здорового розвитку.
- ***Bifidobacterium*** є еволюційно унікальним у своїй здатності **метаболізувати** олігосахариди грудного молока (ОГМ) та виробляти коротколанцюгові жирні кислоти.



Результати останніх досліджень складу грудного молока

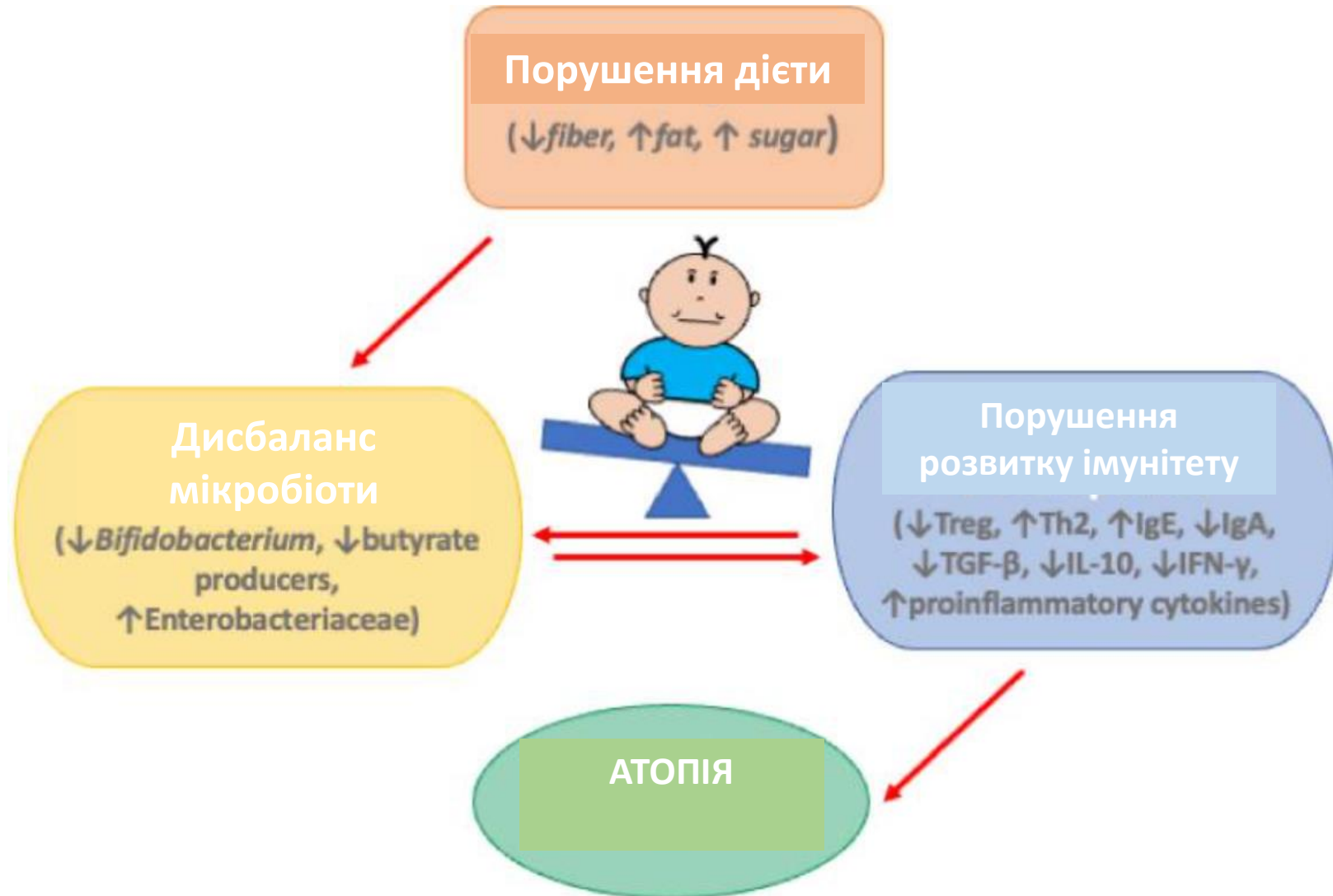
- Різні фактори росту, що містяться в грудному молоці, такі як гепатоцитарний, епідермальний та судинний ендотеліальний фактори росту, можуть сприяти пригніченню антигенної сенсibiliзації.
- Механічний зв'язок між біфідобактеріями та імунорегуляцією протягом перших місяців життя був встановлений у дослідженні, в якому до грудного молока додавали **Bifidobacterium infantis EVC001**, штам, який експресує всі гени утилізації ОГМ.
- У немовлят, які отримували **Bifidobacterium infantis EVC001**, кишкові цитокіни Th2 і Th17 були пригнічені, тоді як інтерферон β був індукований. Крім того, випорожнення містили високий рівень індолелактату, виробленого *B. infantis*, який підвищував рівень імунорегуляторного галектину-1 в клітинах Th2 і Th17.



Доведено, що дієта має великий вплив на склад грудного молока. Вміст жирних кислот у грудному молоці, отриманому з раціону харчування, впливає на склад клітинних мембран немовляти, що у випадку з клітинами імунної системи може вплинути на їхню функцію, а також може вплинути на розвиток імунних захворювань



Таким чином, неправильне харчування змінює розвиток мікробіоти кишечника немовляти, що призводить до неправильного розвитку імунітету та підвищеного ризику atopічних захворювань



Висновки

- Людське грудне молоко високо цінується як оптимальний спосіб вигодовування новонароджених через його здатність забезпечувати повноцінне харчування та здатність надавати фактори здоров'я немовляті.
- Встановлено, що грудне молоко має власну мікробіоту, яка забезпечує численні переваги для здоров'я, багато з яких можуть сприяти здоров'ю та розвитку немовляти.
- Секвенування дозволило детально вивчити складну і різноманітну мікробну екосистему грудного молока. Незалежні від культури високопродуктивні методики секвенування дозволили краще зрозуміти склад мікробіому.

Майбутнє досліджень грудного молока

- Необхідна стандартизація при відборі зразків, використання чітко визначених протоколів виділення ДНК і технологій секвенування для аналізу зразків грудного молока з низькою біомасою, розробка методів забору та зберігання зразків молока, щоб уникнути ризику забруднення ДНК із зовнішніх джерел.
- Багато молочних мікробів ще не охарактеризовані, а через відмінності між дослідженнями, зумовлені варіабельністю забору, зберігання, обробки та аналізу зразків, ризики при порівнянні даних, отриманих з використанням різних підходів, підкреслюють необхідність стандартизації.

Майбутнє досліджень грудного молока

- Майбутня роль пробіотиків на ринку дитячого харчування та здоров'я немовлят потребує подальших досліджень.
- Необхідні дослідження, які б виходили за рамки традиційних видів пробіотиків, а також вивчення потенціалу пробіотиків наступного покоління.
- Вже почалися дослідження пробіотиків наступного покоління та їх потенційних переваг для здоров'я. Ця нова тенденція, що розглядає потенційне використання небіфідобактерій та нелактобактерій як пробіотиків для покращення загального стану здоров'я кишечника, призведе до появи нових видів пробіотиків наступного покоління.

Дякую за увагу!