

Źródła i rola mikrobioty mleka kobiecego. Przegląd literatury przedmiotu

Anna Kotlińska¹, Hubert Huras²

¹ Bank Mleka Kobiecego przy Szpitalu Położniczo-Ginekologicznym UJASTEK; Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków; ² Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Adres do korespondencji: Anna Kotlińska, Bank Mleka Kobiecego przy Szpitalu Położniczo-Ginekologicznym UJASTEK, Kraków, ul. Ujastek 3, ana.kotlinska@gmail.com

Abstract

The sources and function of microbiota in breast milk. A review of literature

Breastfeeding is the healthiest way to feed newborns and infants. Breast milk is a unique biological fluid, a source of nutrients, immune factors and bacterial flora. Although we know breast milk is one of the factors influencing bacterial flora of the newborn's gastrointestinal tract, the diversity of factors affecting the composition of the microbiota and the biological role of bacteria in human milk is poorly understood. There are several potential factors that influence the composition of the flora of breast milk: immunological disorder of the mother, her diet, antibiotic treatments, birth type, and lactation duration. Currently, there are three known hypothesis about how milk becomes colonized: bacterial transfer from the mother's intestines (endogenous road), colonization after exposure to the bacteria in the birth canal during delivery and the transfer of bacteria from the skin to the breast during breastfeeding. Further research is needed to confirm the validity of the presented hypotheses.

Key words: breastfeeding, human milk, human milk microbiota

Słowa kluczowe: karmienie piersią, mikrobiota mleka, mleko kobiece

Źródła kolonizacji mleka kobiecego

Karmienie piersią jest najzdrowszym sposobem żywienia noworodków i niemowląt. Mleko kobiece jest jednym z najważniejszych czynników kształtujących florę bakteryjną układu pokarmowego noworodka i niemowlęcia, jednakże źródło i czynniki wpływające na różnorodność składu i biologiczna rola bakterii mleka kobiecego nie są w pełni poznane. Dotychczasowe badania składu mikrobiologicznego mleka kobiecego zidentyfikowały ponad 200 szczepów.

Aktualnie funkcjonują trzy hipotetyczne drogi kolonizacji mleka kobiecego. Pierwsza oparta jest na mechanizmie endogennym (wewnątrzustrojowej translokacji bakterii z mikroflory jelit matki do gruczołu piersiowego, za pomocą komórek dendrytycznych) [1–3]. Druga droga to przekazanie bakterii matki ze skóry matki (znajdujących się na sutku, brodawce, otoczce i innych częściach

ciała) podczas karmienia piersią [1, 2]. Trzecia hipoteza wskazuje na rolę porodu [1, 2, 4]. Noworodek urodzony siłami natury posiada na swojej skórze i w jamie ustnej bakterie występujące w kanale rodny i jelicie grubym matki, którymi kolonizuje sutek kobiety podczas karmienia piersią [1–3]. Wiadomo, że mleko kolonizuje się w III trymestrze ciąży i jego skład bakteryjny zmienia się w zależności od wieku niemowlęcia [5]. Siara charakteryzuje się bardzo dużą różnorodnością bakterii w porównaniu z mlekiem dojrzałym [6].

Rozwój metod molekularnych w ostatnich latach umożliwił wstępną charakteryzację składu mleka kobiecego. Na podstawie badań w 2011 roku ustalono fizjologiczny skład mikrobioty mleka, który jest zdominowany przez bakterie z rodzajów *Actinobacteria*, rodzaju *Bifidobacterium* i klasy *Bacilli* rzędu *Lactobacillales* [1]. Mleko zawiera ponad 200 szczepów bakteryjnych, ale najważniejsze są bakterie fermentacji mlekowej: *Lacto-*

<i>Phyla</i>	<i>Genera</i>
<i>Firmicutes</i>	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Veillonella, Gemella, Enterococcus, Clostridia, Bifidobacterium, Lactobacillus</i>
<i>Actinobacteria</i>	<i>Propionibacterium, Actinomyces, Corynebacterium</i>
<i>Proteobacteria</i>	<i>Pseudomonas, Sphingomonas, Serratia, Escherichia, Enterobacter, Ralstonia, Bradyrhizobium</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Prevotella</i>

Tabela I. Charakterystyka bakterii w mleku kobiecym.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Latuga M., Stuebe A., Seed P., *A review of the source and function of microbiota in breast milk*, „*Seminars in Reproductive Medicine*” 2014; 32 (1): 68–73 [4].

bacillus, *Bacterioides* oraz bakterie *Bifidobacterium* [1, 2, 4] (Tabela I).

Ostatnie badania wykazały, że mleko kobiece, szczególnie siara, jest źródłem komensalnych, mutualistycznych i probiotycznych bakterii w jelicie noworodka, niemowlęcia. [7, 8]. Bakterie fermentacji mlekowej i *Bifidobacterium* są dominującymi drobnoustrojami kolonizującymi przewód pokarmowy człowieka oraz stanowią największą grupę mikroflory jelitowej noworodka (nawet 85% całej populacji bakterii) [9]. Obecność tych bakterii wspomaga i modeluje niedojrzały układ immunologiczny noworodka [3, 10]. Wyróżniamy kilka czynników matczynych i okołoporodowych, które mogą wpływać na skład mikrobioty mleka kobiecego [4]. Do czynników matczynych należą BMI, dieta w okresie ciąży i laktacji, stosowanie antybiotyków w ciąży, choroby immunologiczne oraz atopie [1, 4, 11], do czynników okołoporodowych zaś: rodzaj porodu (cesarskie cięcie vs poród siłami natury), tydzień ciąży, użycie antybiotyków podczas porodu, okres laktacji [1, 2].

W 2012 roku opublikowano wyniki badań analizy mleka, które wskazują na zmienność składu mikrobioty w zależności od rodzaju porodu (poród siłami natury vs cesarskie cięcie planowane lub elektywne), BMI matki, okresu laktacji (2. dzień, 1. i 6. miesiąc karmienia piersią) [11]. Próbkę mleka zostały pobrane w grupie kobiet (n = 18) w trzech punktach czasowych (do 2. dnia po porodzie, 1. i 6. miesiąca karmienia piersią). Najbardziej powszechne rodzaje bakterii wyizolowane w próbkach siary to: *Weissella*, *Leuconostoc*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* i *Lactococcus*. Próbkę mleka z 1. i 6. miesiąca były zdominowane przez bakterie występujące w jamie ustnej: *Veillonella*, *Leptotrichia* i *Prevotella*. Wyniki wskazują na zmienność składu mikrobioty wraz z rozwojem niemowlęcia.

Zauważono także korelację pomiędzy zróżnicowaniem ilościowym flory bakteryjnej mleka a kobiecą wagą. Im BMI było wyższe (otyłość), tym mniejsze ilości bakterii rodzaju *Bifidobacterium* izolowano w próbce. Zmiany utrzymywały się przez pierwsze 6 miesięcy laktacji. Dodatkowo matki, które w czasie ciąży przybrały więcej kilogramów, niż powinny (odpowiednio do wagi sprzed ciąży), produkowały również mleko o mniejszej ilości bakterii rodzaju *Bifidobacterium*, a więcej bakterii *Staphylococcus* i *Streptococcus*.

W badaniu dostrzeżono, że rodzaj porodu ma wpływ na skład mikrobioty mleka. Porównano kobiety, które rodziły siłami natury (n = 9), cesarskim cięciem elektywnym (n = 6) oraz nagłym cesarskim cięciem (n = 3) [11]. Zauważono, że matki, które rodziły planowym cesarskim cięciem, posiadały inny skład mikrobiologiczny mleka niż kobiety po porodzie siłami natury. Natomiast kobiety, które przeszły nagle nieplanowane cesarskie cięcie, miały mikrobiotę mleka zbliżoną do matek, które urodziły siłami natury. Wyniki te sugerują, że stan hormonalny matki w czasie porodu odgrywa ważną rolę: stres fizjologiczny w trakcie porodu może wpływać na translokację drobnoustrojów i różnorodność mleka kobiecego.

W 2011 roku zespół McGuire’a [5] scharakteryzował mikrobiom mleka kobiecego od 16 kobiet. Wszystkie próbki mleka zawierały bakterie typu *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Serratia* i *Corynebacteria*, ale były bardzo zróżnicowane. Wnioski z badań sugerują, że mleko kobiece może być spersonalizowane dla danego środowiska i potrzeb, w jakich znajdują się matka i noworodek.

Rodzaj diety (w okresie ciąży i karmienia piersią) odgrywa ważną rolę w kształtowaniu mikroflory mleka kobiecego. Uboższa mikroflora jelit matki stanowi niekorzystne warunki dla mikrobiomu mleka, ponieważ jest jednym z głównych źródeł bakterii transportowanych do gruczołów piersiowych [1, 2, 4]. Istnieje potrzeba dalszych badań na większej grupie przy użyciu najnowszej metody sekwencjonowania nowej generacji.

M. Taghizadeh et al. zaprezentowali badania [11], w których podkreślają wpływ rodzaju porodu (poród siłami natury vs cesarskie cięcie), miejsca zamieszkania (wieś vs miasto) oraz okresu laktacji na liczebność bakterii rodzaju *Lactobacillus*. Zauważono, że wiejskie kobiety rodzące naturalnie synów, których karmiły tylko piersią, posiadały wyższy poziom bakterii *Lactobacillus* w 3. i 12. miesiącu niż kobiety rodzące cesarskim cięciem córki, mieszkające w mieście.

Interesujące są doniesienia K.E. Fujimury et al. [12], zgodnie z którymi stwierdzono niekorzystny wpływ okołoporodowej profilaktyki antybiotykowej związanej z obecnością *Streptococcus* grupy B (GBS) na mikrobiotę jelit noworodków. W 7. dniu życia noworodki (n = 84) matek, które otrzymały okołoporodową profilaktykę antybiotykową, posiadały znacząco zredukowaną liczbę bakterii rodzaju *Bifidobacterium*.

Zagrożenia wynikające z dysbiozy flory bakteryjnej mleka kobiecego

Zmienność składu mikrobioty jelit niemowląt może przyczynić się do rozwoju astmy u dzieci [10]. J. Rodríguez et al. Zbadali, jak zmienność bakterii w mikrobiocie jelit wpływa na odpowiedź immunologiczną. Uznali, że czynniki okołoporodowe i poporodowe wpływają na zmienność mikrobioty jelit, układu immunologicznego i są przyczyną rozwijającej się astmy w dzieciństwie. Badania wykazały, że 3-tygodniowe niemowlęta, które posiadały znacznie wyższy poziom bakterii typu *Clostridium difficile* niż *Bifidobacterium*, miały wyższy poziom rozwoju atopii. W innym badaniu zaobserwowano korelację pomiędzy wysoką liczebnością bakterii typu *Escherichia coli* w kale niemowląt z rozwojem egzemy skórnej. Zaburzenia prawidłowej flory mikrobiologicznej jelit noworodków poprzedzają rozwój atopii [10, 13].

Zmienność składu mikrobioty też może być źródłem chorób gruczołu piersiowego w okresie laktacji. W 2015 roku [9] opublikowano badanie analizy DNA mleka zdrowych i chorych kobiet (zapalenie sutka). W mleku zdrowych kobiet wyizolowano bakterie: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* i *Propionibacterium*. W grupie kobiet chorych na zapalenie sutka analiza mleka wykazała znaczny wzrost bakterii *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*.

Podsumowanie

Karmienie piersią jest rekomendowanym sposobem żywienia niemowląt przez pierwsze pół roku na całym świecie. Pokarm kobiecy jest źródłem niezbędnych substancji odżywczych, immunologicznych, a także bakterii. Prawidłowa flora bakteryjna mleka kobiecego jest zależna od wielu czynników okołoporodowych i matczyńskich. Dzięki nowym technikom diagnostycznym znany jest fizjologiczny, mikrobiologiczny profil mleka kobiecego, w którym dominują bakterie *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, a ubogi jest w bakterie rodzaju *Enterococcus* i *E. coli*. Zaburzenia w składzie flory bakteryjnej mleka kobiecego mogą prowadzić do patologicznych zmian w obrębie gruczołu piersiowego matki, a również do zaburzeń prawidłowej flory mikrobiologicznej u niemowlęcia. Bliższe poznanie hipotetycznych mechanizmów kolonizacji mleka kobiecego oraz czynników wpływających na skład i różnorodność mikroflory mleka jest konieczne, ponieważ obserwuje się znaczący wzrost liczby cesarskich cięć, chorób cywilizacyjnych, chorób układu pokarmowego i skórnoego, które są kojarzone z dysbiozą układu pokarmowego w okresie noworodkowym i niemowlęcym.

Piśmiennictwo

1. Fernández L., Langa S., Martín V., Maldonado A., Jiménez E., Martín R., Rodríguez J.M., *The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease*, „Pharmacological Research” 2013; 69 (1): 1–10.
2. Jeurink P., van Bergenhenegouwen J., Jiménez E., Knippels L.M., Fernández L., Garssen J., Knol J., Rodríguez J.M., Martín R., *Human milk: a source of more life than we imagine*, „Beneficial Microbes” 2013; 4 (1): 17–30.
3. Funkhouser L., Bordenstein S., Mom knows best: The universality of maternal microbial transmission, „PLoS Biology” 2013; 11: 8.
4. Latuga M., Stuebe A., Seed P., *A review of the source and function of microbiota in breast milk*, „Seminars in Reproductive Medicine” 2014; 32 (1): 68–73.
5. Hunt K., Foster J., Forney L., Schütte U., Beck D., Abdo Z., Fox L., Williams J., McGuire M., *Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk*, „PLoS One” 2011; 6: 6.
6. Martín R., Langa S., Reviriego C., Jiménez E., Marín M., Xaus J., Fernández L., Rodríguez J., *Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut*, „Journal of Pediatrics” 2003; 143 (6): 754–758.
7. Martín R., Jiménez E., Heilig H., Fernández L., Marín M., Zoetendal E., Rodríguez J., *Isolation of Bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR*, „Applied and Environmental Microbiology” 2009; 75 (4): 965–969.
8. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S., *Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy*, „The American Journal of Clinical Nutrition” 2010; 92 (5): 1023–1030.
9. Jiménez E., de Andrés J., Manrique M., Pareja-Tobes P., Tobes R., Martínez-Blanch J., Codoñer F., Ramón D., Fernández L., Rodríguez J., *Metagenomic analysis of milk of healthy and mastitis-suffering women*, „Journal of Human Lactation” 2015; 31 (3): 406–415.
10. Rodríguez J., Murphy K., Stanton C., Ross R., Kober O., Juge N., Avershina E., Rudi K., Narbad A., Jenmalm M., Marchesi J., Collado M., *The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life*, „Microbial Ecology in Health and Disease” 2015; 26: 1–17.
11. Taghizadeh M., Mirlohi M., Poursina F., Madani G., Khoshhali M., Bahreini N., Safaei H., *The influence of impact delivery mode, lactation time, infant gender, maternal age and rural or urban life on total number of Lactobacillus in breast milk Isfahan – Iran*, „Advanced Biomedical Research” 2015; 141 (4): 1–7.
12. Fujimura K.E., Lynch S.V., *Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome*, „Cell Host Microbe” 2015; 17 (5): 592–602.
13. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P., Li Y., Xia Y., Xie H., Zhong H., Khan M.T., Zhang J., Li J., Xiao L., Al-Aama J., Zhang D., Lee Y.S., Kotowska D., Colding C., Tremaroli V., Yin Y., Bergman S., Xu X., Madsen L., Kristiansen K., Dahlgren J., Wang J., *Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life*, „Cell Host Microbe” 2015; 17 (5): 690–703.