

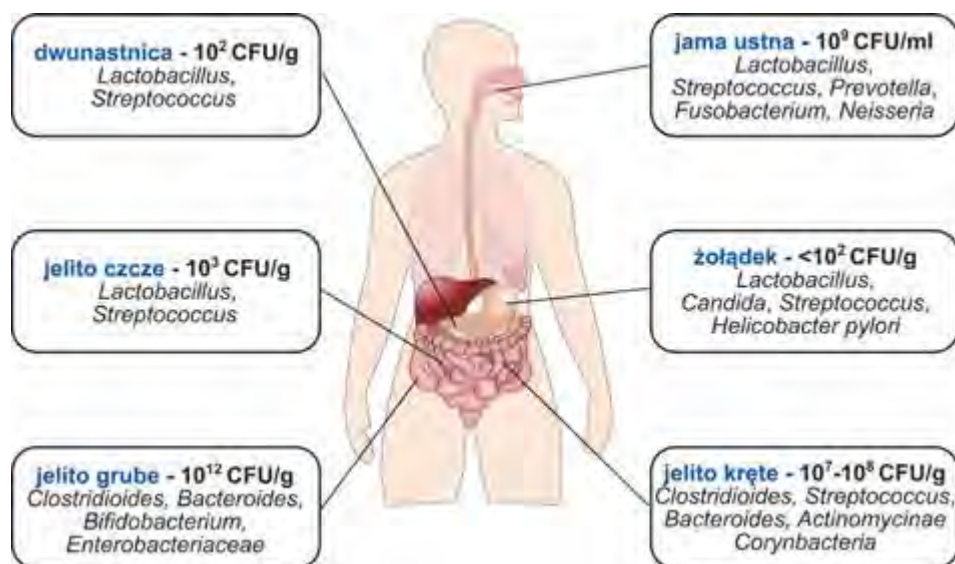
homeostazy, jej zaburzenie zaś może się negatywnie odbić na zdrowiu.

Od wielu lat prowadzone są badania nad rolą mikrobiomu w przebiegu różnych chorób, na przykład cukrzycy, otyłości, autyzmu, alergii, chorób autoimmunologicznych, nieswoistych zapaleń jelit, celiakii, a nawet depresji czy schizofrenii. Przeważająca liczba wyników wskazuje na zmiany w składzie jakościowym oraz ilościowym mikrobioty w przebiegu tych chorób. Oczywiście, toczy się dyskusja, czy opisywane zmiany są skutkiem danej jednostki chorobowej, czy też przyczyniają się do jej indukcji lub zaostrzenia jej przebiegu. Niemniej jednak zaburzenia ekologiczne mikrobiomu nie są fikcją i muszą mieć swoje znaczenie.

4.3. MIKROBIOTA PRZEWODU POKARMOWEGO

Tomasz Gosiewski

Przewód pokarmowy to bardzo długi trakt rozpoczynający się od jamy ustnej i biegnący poprzez przełyk, żołądek, dwunastnicę, jelito cienkie czcze i kręte, okrężnicę, a zakończony odbytem. W każdej jego części występuje specyficzna taksonomicznie mikrobiota, a jej jakościowa oraz ilościowa różnorodność wzrasta w miarę przesuwania się ku jego końcowej części (ryc. 4.1).



Rycina 4.1. Gęstość kolonizacji oraz skład taksonomiczny bakterii w przewodzie pokarmowym. CFU – jednostka tworząca kolonie – liczba komórek bakterii.

Największą bioróżnorodność mikrobioty obserwuje się w okrężnicy, gdzie – jak już wspomniano – w 1 g stolca występuje nawet 10^{12} komórek bakterii. Taka olbrzymia liczba drobnoustrojów jest obecna w naszych jelitach przez całe życie, nie czyniąc krzywdy, a nawet wspomagając nasze zdrowie. W literaturze pojawiają się nawet określenia mikrobiomu jako kolejnego organu i wygląda na to, że tak rzeczywiście jest. Co więcej, opisano tak zwaną oś jelito–mózg, która stanowi powiązanie biochemiczne, za pośrednictwem substancji wytwarzanych przez mikrobiotę, z mózgiem i wzajemne oddziaływanie, co ma znaczenie w regulacji bólu, lęku, zaburzeń nastroju oraz funkcji poznawczych.

Mikrobiota przewodu pokarmowego odgrywa istotną rolę w procesie trawienia i przyswajania składników pokarmowych oraz wykazuje działanie ochronne przed inwazją mikroorganizmów patogennych poprzez tworzenie oporności na patologiczną kolonizację i oddziaływanie na system immunologiczny organizmu gospodarza, regulując odpowiedź zapalną. Niewłaściwa kolonizacja przewodu pokarmowego w okresie pierwszych miesięcy życia zaburza wytworzenie się mechanizmu tolerancji immunologicznej i z tego powodu w dalszych latach życia organizm traktuje wrogo substancje o potencjale alergizującym, co skutkuje całym spektrum nadwrażliwości immunologicznej, głównie typu I, to jest zależnej od przeciwciał w klasie IgE.

4.3.1. Rozwój mikrobiomu w przewodzie pokarmowym

Skąd biorą się drobnoustroje zasiedlające przewód pokarmowy? Pomijając wstępne wyniki badań dotyczące kolonizacji wód płodowych przez bakterie, należy przyjąć, że pierwszy kontakt noworodka z mikrobiotą następuje podczas porodu. Kanał rodny jest skolonizowany przez liczne bakterie, głównie z rodzaju

Lactobacillus, *Bifidobacterium* i *Prevotella*, zatem dziecko – jego powłoki oraz jama ustna – jest natychmiast kolonizowane przez te drobnoustroje, a następnie kolonizacji ulega cały jego przewód pokarmowy. Kolejnym istotnym czynnikiem jest sposób karmienia noworodka. Optymalne jest karmienie naturalnym mlekiem matki zawierającym oprócz przeciwciał także bakterie z rodzaju *Bifidobacterium*.

Porody drogą cięcia cesarskiego uniemożliwiają naturalną kolonizację, jednak nie oznacza to, że przewód pokarmowy noworodka pozostaje jałowy – zasiedlany jest przez odmienną mikrobiotę bakteryjną (głównie szpitalną), w skład której wchodzi na przykład *Staphylococcus* (gronkowce), *Clostridioides*, *Propionibacterium*, *Enterobacter*, *Klebsiella* czy *Corynebacterium* – wśród tych grup bakterii znajduje się wiele gatunków potencjalnie patogennych.

Dodatkowymi negatywnie wpływającymi czynnikami jest karmienie sztucznymi mieszankami mlecznymi oraz stosowana antybiotykoterapia. U takich dzieci stwierdza się obniżoną liczbę bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*, które są uważane za istotne w stymulacji odporności jelitowej na zakażenia. Ponadto istnieją liczne dowody naukowe, że zaburzona mikrobiota jelit w pierwszym okresie życia zwiększa ryzyko wystąpienia w kolejnych latach chorób autoimmunologicznych, alergicznych, otyłości czy nawet autyzmu.

Przez pierwsze 2 lata życia mikrobiota przewodu pokarmowego obfituje w bifidobakterie, później zaś ich liczba się zmniejsza, a bardziej obfite stają się bakterie należące do typu *Firmicutes* (głównie Gram-dodatnie tlenowe i mikroaerofilne ziarenkowce). Taki skład jakościowy oraz ilościowy mikrobioty utrzymuje się w zasadzie do końca życia – oczywiście, możliwe są okresowe zaburzenia, zwłaszcza w trakcie antybiotykoterapii i po jej zastosowaniu czy w przebiegu chorób przewodu pokarmowego, nowotworowych (leczenie cytostatyczne, radioterapia) i innych.

4.4. MIKROBIOTA JAMY USTNEJ I UKŁADU ODDECHOWEGO

Dominika Salamon

Jama ustna ze względu na niejednolite warunki (powietrze, ślina oraz pożywienie) stanowi specyficzne środowisko dla drobnoustrojów. Mikrobiota tej okolicy to społeczność dość liczna i zróżnicowana, z czego prawdopodobnie poznano jedynie jej połowę.

Drobnoustroje jamy ustnej biorą udział w metabolizmie substancji odżywczych. Kolonizacja jamy ustnej bakteriami Gram-dodatnimi – w dużym stopniu ziarenkowcami z rodzaju *Streptococcus* (*S. salivarius*, *S. mitis*, *S. oralis*), a w mniejszym stopniu laseczkami z rodzaju *Lactobacillus* – zaczyna się tuż po porodzie, a ich źródłem jest przede wszystkim matka. Po kilku miesiącach pojawiają się bakterie beztlenowe z rodzaju *Fusobacterium*, *Prevotella* i *Veillonella*. Skład mikrobioty stabilizuje się u młodych dorosłych i zawiera oprócz już wymienionych, również bakterie z rodzajów *Neisseria*, *Haemophilus*, *Treponema*, *Rothia*, *Peptostreptococcus* i *Cutibacterium*. Większość z tych drobnoustrojów jest związana z błoną śluzową, kieszonkami dziąseł oraz płytką nazębną. W ślinie natomiast identyfikuje się bakterie charakterystyczne dla skóry (z rodziny *Staphylococcaceae* i *Propionibacteriaceae*) oraz dla gleby i wód gruntowych (z rodziny *Burkholderiaceae* i *Comamonadaceae*). Spośród grzybów jamę ustną zasiedlają gatunki z rodzajów: *Candida*, *Saccharomyces*, *Penicillium*, *Cryptococcus* oraz *Fusarium*. Badania molekularne pozwoliły także na identyfikację wirusów (cirkowirusy, herpeswirusy).

Górny odcinek układu oddechowego również jest bogato zasiedlony przez drobnoustroje. W składzie mikrobioty jamy nosowo-gardłowej znajdują się bakterie występujące na skórze, między innymi gronkowce, bakterie z rodzaju *Cutibacterium* oraz *Corynebacterium*.

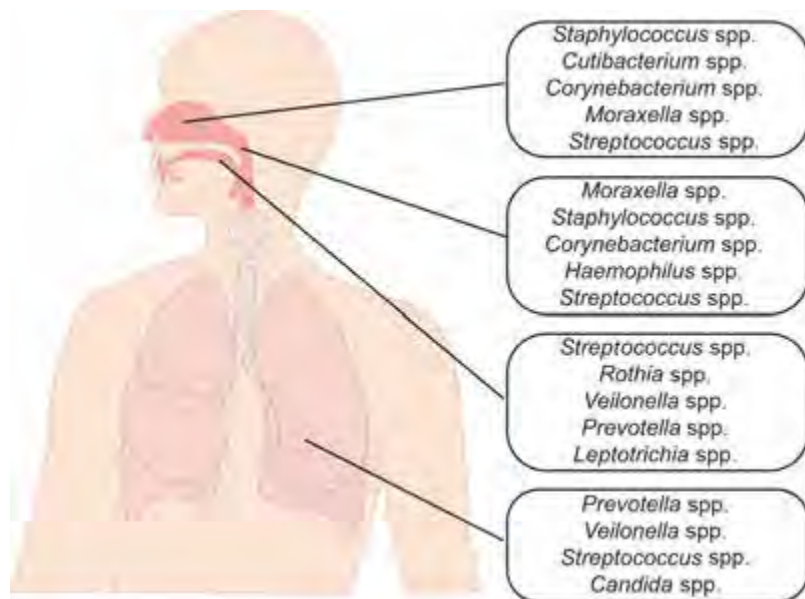
W jamie ustno-gardłowej badaniami molekularnymi stwierdzono, że dominującym rodzajem bakterii jest *Streptococcus*. W mniejszym stopniu występują gatunki należące do rodzajów: *Haemophilus*, *Rothia*, *Leptotrichia* i *Neisseria*.

Dolne drogi oddechowe (tchawica i oskrzela) długo były uważane za środowisko jałowe. Sądzono, że odmienna budowa tego odcinka (nabłonek rzęskowy z komórkami wydzielającymi substancje stanowiące barierę ochronną), a także obecność limfocytów T, komórek dendrytycznych i komórek Langerhansa skutecznie zapobiegają osiedlaniu się drobnoustrojów. Jednak zastosowanie nowoczesnych metod molekularnych z użyciem sekwencjonowania nowej generacji (NGS), pozwoliło zidentyfikować drobnoustroje, które nie były możliwe do wykrycia tradycyjnymi metodami hodowlanymi. Okazało się, że dolne drogi oddechowe (w tym również pęcherzyki płucne) u zdrowych osób zasiedlone są między innymi bakteriami z rodzajów: *Prevotella*, *Streptococcus*, czy *Veillonella*. Skład bakteryjnej mikrobioty w zależności od poziomu układu oddechowego, zilustrowano na rycinie 4.2.

Metody molekularne pozwoliły również na identyfikację wirusów wchodzących w skład mikrobiomu układu oddechowego. W większości są to wirusy bakteryjne – bakteriofagi, które występują w bakteriach z rodzaju *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Bacillus* i *Pseudomonas*.

W układzie oddechowym człowieka występują również grzyby. Kontakt ze środowiskiem zewnętrznym sprzyja kolonizacji gatunków z rodzaju *Aspergillus*. Stwierdzono również obecność grzybów z rodzajów: *Candida*, *Malassezia*, *Saccharomyces* czy *Penicillium* i *Cladosporium*.

U palaczy oraz osób ze schorzeniami takimi jak przewlekła obturacyjna choroba płuc czy mukowiscydoza skład mikrobiomu układu oddechowego, zwłaszcza jego dolnego odcinka, różni się w porównaniu z mikrobiomem osób zdrowych i odznacza się obecnością drobnoustrojów potencjalnie patogennych.



Rycina 4.2. Skład taksonomiczny bakterii w układzie oddechowym.

4.5. MIKROBIOTA SKÓRY

Dominika Salamon

Skóra odgrywa rolę fizycznej bariery, która chroni organizm ludzki przed czynnikami środowiska zewnętrznego. Jej powierzchnia wynosząca 1,5–2 m² jest miejscem bytowania licznych bakterii, archeonów, grzybów, wirusów i roztoczy. Drobnoustroje skóry uczestniczą w procesach przemiany materii oraz pełnią funkcję protekcyjną, nie dopuszczając do inwazji mikroorganizmów patogennych, a także biorąc udział w kształtowaniu się odpowiedzi immunologicznej człowieka.

Układ pokarmowy i właśnie skóra zostają zasiedlone przez mikroorganizmy jako pierwsze po urodzeniu. Pierwsze zetknięcie z danymi drobnoustrojami tuż po porodzie oraz czas od urodzenia do 1. roku życia uważa się za najistotniejsze czynniki w formowaniu mikrobioty skórnej. Ogromny wpływ ma na to rozwój

samej skóry, której środowisko nie jest w tym czasie zbyt przyjazne dla drobnoustrojów ze względu na łuszczenie się jej powierzchniowej warstwy, powstawanie płaszczu hydrolipidowego o niskim pH, a także wydzielanie substancji bakteriobójczych przez komórki budujące skórę, takie jak: keratynocyty, komórki tuczne, komórki gruczołów potowych. Mikrobiota skóry jest więc złożona z gatunków drobnoustrojów przystosowanych do takich warunków, a jej skład i liczebność są stabilne.

Bakterie stanowiące stały element mikrobiomu skóry należą przede wszystkim do rodzaju *Staphylococcus*, w tym gatunki: *S. epidermidis* (uważa się, że stanowi 50% bakterii bytujących na skórze), *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus* i *S. capitis*. Często identyfikuje się również bakterie z rodzaju *Corynebacterium*, *Cutibacterium* (dawniej *Propionibacterium*) i *Micrococcus*. Znacznie niższy jest odsetek gatunków bakterii należących do takich rodzajów, jak: *Streptococcus*, *Clostridioides*, *Enterococcus*, *Sphingobacte-*

rium czy *Serratia*, będących częściej udziałem zmiennej mikrobioty skóry. Wśród grzybów najważniejszymi organizmami zasiedlającymi skórę są lipofilne gatunki z rodzaju *Malassezia*. Do roztoczy wchodzących w skład mikrobioty skórnej należy zaliczyć przede wszystkim nużeńca (*Demodex folliculorum*). Zastosowanie nowoczesnych metod molekularnych pozwoliło na identyfikację metanogennych i utleniających amoniak archeonów, które zapewniają odpowiednie pH skóry, a także umożliwiło stwierdzenie obecności wirusów należących przede wszystkim do rodziny *Papillomaviridae*, a także do rodzin *Polyomaviridae* i *Circoviridae*. Stwierdzono również bakteriofagi – wirusy występujące w bakteriach.

Skład jakościowy drobnoustrojów tworzących mikrobiotę skóry jest osobniczo zmienny, zależy również od niszy mikrobiologicznej, czyli obszaru na powierzchni skóry człowieka uwarunkowanego anatomią, grubością skóry, jej temperaturą i wilgotnością. Obszary suche to przede wszystkim kończyny i brzuch; wilgotne: pachy i pachwiny, a bogate w sebum to czoło i nos. W tabeli 4.1, w celu zobrazowania tych zależności, przedstawiono wybrane rodzaje drobnoustrojów dominujące w danej niszy mikrobiologicznej.

4.6. MIKROBIOTA DRÓG MOCZOWO-PŁCIOWYCH

Magdalena Strus

W skład mikrobioty pochwy zdrowych kobiet w wieku rozrodczym wchodzi przede wszystkim bakterie z rodzaju *Lactobacillus*. Są to Gram-dodatnie laseczki niewytwarzające spor, które dobrze rosną zarówno w warunkach tlenowych, mikroaerofilnych, jak i beztlenowych.

Pobierając materiał z tylnego sklepienia pochwy od zdrowej kobiety, można wyizolować nawet kilka różnych gatunków bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, zwanych inaczej bakteriami kwasu mlekowego, w ilości powyżej 1×10^9 CFU (CFU – jednostka tworząca kolonie – liczba komórek bakterii).

Każdy z tych gatunków pełni w środowisku pochwy określoną funkcję, na przykład *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus acidophilus* zalicza się do gatunków produkujących nadtlenek wodoru. Ilość nadtlenku wodoru uwolnionego do przestrzeni pozakomórkowej nie jest zbyt duża, ale w zupełności wystarcza do bakteriostatycznego, a nawet

Tabela 4.1. Wybrane drobnoustroje dominujące w trzech niszach mikrobiologicznych skóry.

Obszar	Bakterie	Wirusy	Grzyby
Suchy	<i>Cutibacterium</i> * <i>Streptococcus</i> <i>Micrococcus</i> <i>Veillonella</i>	<i>Molluscum contagiosum</i> Poliomawirusy β -papillomawirusy Bakteriofagi bakterii z rodzaju <i>Cutibacterium</i> *	<i>Malassezia</i> <i>Aspergillus</i> <i>Epidermophyton</i>
Wilgotny	<i>Corynebacterium</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Cutibacterium</i> *	<i>Molluscum contagiosum</i> Poliomawirusy γ -papillomawirusy Bakteriofagi bakterii z rodzajów <i>Staphylococcus</i> i <i>Actinomyces</i>	<i>Malassezia</i> <i>Tilletia</i>
Bogaty w sebum	<i>Cutibacterium</i> * <i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i>	<i>Molluscum contagiosum</i> β -papillomawirusy γ -papillomawirusy Bakteriofagi bakterii z rodzajów <i>Staphylococcus</i> i <i>Cutibacterium</i> *	<i>Malassezia</i> <i>Tilletia</i>

* dawniej *Propionibacterium*

bakteriobójczego działania na populację bakterii ściśle beztlenowych, takich jak: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* czy *Atopobium vaginae*, powodujących bakteryjną waginozę (BV, *bacterial vaginosis*). Bakterie ściśle beztlenowe, żyjąc w warunkach bez dostępu tlenu, nie mają zdolności produkcji enzymów antyoksydacyjnych takich jak na przykład katalaza. Tak więc nawet niewielkie stężenia wody utlenionej są w stanie silnie ograniczać liczebność bakterii powodujących BV.

Kolejne gatunki bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, które mogą kolonizować pochwę zdrowych kobiet, to: *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum* – nie uwalniają one nadtlenu wodoru, ale produkują w dużych ilościach inne metabolity, takie jak kwasy (mlekowy, octowy, pyroglutaminowy) czy małe peptydy zwane bakteriocynami o działaniu antibakteryjnym. Zjawisko występowania kilku gatunków bakterii z rodzaju *Lactobacillus* jednocześnie, umożliwia nie tylko utrzymanie prawidłowego pH pochwy na poziomie 4,0–4,5, ale przede wszystkim pozwala na synergistyczne działanie tych metabolitów na typowe bakteryjne, a nawet grzybicze czynniki etiologiczne zakażeń dróg rodnych.

Okazuje się, że skład gatunkowy bakterii z rodzaju *Lactobacillus* w środowisku dróg rodnych ulega zmianie w zależności od rasy, sposobu odżywiania się czy nawyków higienicznych kobiet. Europejki skolonizowane są głównie przez takie gatunki, jak: *L. crispatus*, *L. jensenii* i *L. gasseri*, z kolei u Afroamerykanek znacznie częściej izoluje się *Lactobacillus iners*.

Spadek liczebności populacji z rodzaju *Lactobacillus* poniżej 1×10^5 CFU występuje często w okresie przekwitania, antybiotykoterapii, nadmiernego stosowania środków higienicznych i może prowadzić do niekontrolowanego przerostu mikrobioty patogennej przemiesz-

czającej się z przewodu pokarmowego w kierunku tylnego sklepienia pochwy. Z przewodu pokarmowego do dróg rodnych mogą się również przemieszczać grzyby z rodzaju *Candida*, powodując zakażenia sromu i pochwy, szczególnie po antybiotykoterapii. W drogach rodnych mogą również występować w niewielkich liczebnościach populacje takich gatunków bakterii, jak: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* czy *Streptococcus agalactiae* – β -hemolizujący paciorkowiec grupy B występujący w pochwie u 20–30% zdrowych kobiet. W okresie ciąży paciorkowiec ten, pomimo braku jakichkolwiek objawów stanu zapalnego dróg rodnych u matki, może się stać poważnym zagrożeniem dla zdrowia i życia nowo narodzonego dziecka.

W warunkach fizjologicznych układ moczowy pozbawiony jest flory bakteryjnej, dlatego mocz w pęcherzu moczowym zdrowego człowieka powinien być całkowicie jałowy. Jedynie dolny odcinek cewki moczowej u obu płci może być czasowo kolonizowany przez mikroflorę błon śluzowych przewodu pokarmowego czy skóry okolic kroczka. Tą drogą mogą również przemieszczać się bakterie z rodzaju *Lactobacillus*, które podane doustnie w formie suplementu diety mogą chronić dolny odcinek cewki moczowej przed niepożądanymi bakteriami powodującymi nawracające stany zapalne układu moczowego.

Spadek liczebności populacji z rodzaju *Lactobacillus* w środowisku pochwy występuje często w okresie przekwitania, antybiotykoterapii, nadmiernego stosowania środków higienicznych i może prowadzić do niekontrolowanego przerostu flory patogennej powodującej bakteryjne i grzybicze stany zapalne dróg rodnych.