

## Organizacija in funkcija črevesne flore

(Organization and function of gut microflora)

Martina Babič, Avrelija Cencič, Dušanka Mičetič Turk

Medicinska fakulteta  
Univerze v Mariboru,  
Slomškov trg 15, 2000  
Maribor

### Korespondenca/

### Correspondence:

Martina Babič, Pivola 41,  
2311 Hoče

### Ključne besede:

mikrobiota,  
gastrointestinalni trakt,  
enterotipi, prehrana

### Key words:

microbiota,  
gastrointestinal tract,  
enterotypes, diet

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2013;  
82: 573–9

Prispelo: 20. avg. 2012,  
Sprejeto: 17. apr. 2013

### Izvleček

Črevesna mikrobiota je sestavljena iz 10–100 trilijonov mikrobov s presnovno dejavnostjo, enako nekakemu virtualnemu organu v organu in igra ključno vlogo v vzdrževanju črevesne homeostaze. Sestava črevesne flore se spreminja vzdolž prebavne cevi. Dejavniki, ki vplivajo na kolonizacijo črevesne flore novorojenčkov, so način poroda, vrsta hranjenja dojenčkov, bolezen in nedonošenost. Prehrana igra prevladujočo vlogo glede na ostale okoljske dejavnike. Namen članka je predstaviti dosedanje znanje s področja organiziranosti in vloge črevesne flore.

### Abstract

The human intestinal microbiota is composed of 10 to 100 trillion microbes whose metabolic activity equals to a virtual organ within an organ. Gut microflora have a crucial role in the maintenance of intestinal homeostasis. The composition of gut microflora is changing along the gastrointestinal tract. Factors that affect colonization of newborn's gut microbiota are delivery mode, type of feeding, illness and prematurity. Our diet has a dominant role in shaping the microbial composition of the gut over other environmental factors. The aim of this article is to introduce up-to-date knowledge of the organization and function of gut microflora.

---

### Uvod

Prebavna cev predstavlja povezavo med zunanjim okoljem in preostalim telesom. Znotraj prebavne cevi živi kompleksni polimikrobni ekosistem, ki komunicira z zunanjim in notranjim okoljem in igra pomembno vlogo pri zdravju in boleznih.<sup>1</sup> Naše telo je dom za mikrobno skupnost, ki po številčnosti presega človeške somatske in zarodne celice. Večina teh 10–100 trilijonov mikrobov naseljuje prebavno cev, predvsem distalni del črevesa. Njihov genom (mikrobiom) vsebuje vsaj stokrat več genov kot človekov 2,85 bilijonov bazih parov velik genom.<sup>2</sup>

Mednarodni tim znanstvenikov, ki sta jih vodila Junji Qin in Ruiqiang Li, je ugotovil, da se v črevesju nahaja približno 160 različnih bakterijskih vrst.<sup>3</sup>

Črevesna mikrobiota ima številne vloge: skrbi za vzdrževanje črevesne homeostaze, tvori naravno pregrado pred naselitvijo patogenih bakterij, prebavlja in vpliva na resorpcijo hranil, vpliva na imunski sistem in modulira izražanje genov. Presnovna dejavnost črevesne flore je enaka dejavnosti organa – je nekak virtualni organ v organu.<sup>1</sup>

Večine črevesnih bakterijskih vrst ni mogoče kultivirati. V zadnjih letih je z razvojem sodobnih molekularnih metod, kot je širokospektralno sekvencioniranje 16 S ribosomalne RNA s pomnoževanjem bakterijskih nukleinskih kislin, ki jih ekstrahiramo iz blata ali bioptov, mogoče prepoznati in klasificirati bakterije. Dostopnost podatkov o bakterijskih sekvencah je omogočilo razvoj molekularnih sond za fluorescenčno hibridizacijo, DNK mikromrež *in situ* in genskih čipov, ki lahko prepoznavajo in količinsko opredelijo posamezne vrste bakterij.<sup>4</sup>

## Enterotipi

Naše poznavanje vrst in vloge človeškega črevesnega mikrobioma se hitro širi, vendar še vedno temelji na nekaj kohortnih študijah, malo pa je znanega o variacijah po svetu. Mednarodni tim strokovnjakov je v Evropskem laboratoriju za molekularno biologijo (Arumugam, Raes in drugi, 2011) primerjal 22 na novo sekvenciranih fekalnih metagenomov posameznikov iz štirih evropskih držav (Danska, Španija, Francija, Italija) z dotlej objavljenimi podatki. Prepoznali so tri skupine – enterotipe, ki niso nacionalno in kontinentalno specifični (Tabela 1). Enterotipi se razlikujejo po različni vsebnosti enega od treh rodov *Bacteroides* (enterotip 1), *Prevotella* (enterotip 2) in *Ruminococcus* (enterotip 3). Korelacijske analize Sanger data so pokazale, da prevladujoča vrsta v vzorcu blata močno kolerira z drugimi vrstami, kar kaže na to, da so en-

terotipi skupina bakterij, ki skupaj tvorijo prevladujočo skupnost.<sup>5</sup> Te enterotipe so potrdili v dveh že objavljenih velikih kohortnih študijah.<sup>6,7</sup> Vsak enterotip se razikuje v tvorbi energije, izdelovanju vitaminov in v različni dovzetnosti za posamezne bolezni.

## Sestava črevesne flore vzdolž prebavnega trakta

Sestava črevesne flore je odraz naravne selekcije na ravni gostitelja in na mikrobiološki ravni. Kisline v želodcu, žolč in pankreatični encimi preprečujejo koloniziranje želodca in proksimalnega tankega črevesa z večino bakterij.<sup>8</sup> Gostota bakterij v želodcu in proksimalnem delu tankega črevesa doseže koncentracijo  $10^3$ – $10^4$ /ml tekočine, odvisno od sestave zaužite hrane. Epitel tankega črevesa pri zdravem človeku ni koloniziran. Bakterije v tem predelu ne tvorijo konglomeratov, prav tako so od sluznice ločene s slojem mukusa.<sup>9</sup> V distalnem delu tankega črevesa in v debelem črevesu dosežejo bakterije koncentracijo  $10^{11}$ – $10^{12}$  na gram vsebine črevesa, kar predstavlja 60 % fekalne mase. V debelem črevesu bakterije z razgradnjo neprebavljivih ostankov hrane tvorijo vitamine in kratkoverižne maščobne kisline in črevesne pline.<sup>10</sup> Poleg tega, da obstajajo variacije v sestavi flore vzdolž črevesa, obstajajo tudi različne mikrobiološke populacije, ki so v svetlini, in tiste, ki se držijo površine črevesja. Razmerje anaerobov proti aerobom je manjše na površini sluznice kot v svetlini.<sup>11</sup>

Tabela 1: Enterotipi<sup>5</sup>

	Enterotip 1	Enterotip 2	Enterotip 3
Prevladujoče bakterije	<i>Bacteroides</i>	<i>Prevotella</i>	<i>Ruminococcus</i>
Ostale bakterije	<i>Parabacteroides</i> , <i>Clostridiales</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Alkaliphilus</i> , <i>Geobacter</i> , <i>Slackia</i> , <i>Methanobrevibacter</i> , <i>Cantenibacterium</i>	<i>Desulfovibrio</i> , <i>Rhodospirillum</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Holdemania</i> , <i>Peptostreptococcaceae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Helicobacter</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Eggerthella</i> .	<i>Staphylococcus</i> , <i>Dialister</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Marvinbryantia</i> , <i>Symbiobacterium</i> , <i>Sphingobacterium</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Gordonibacter</i> .
Značilnost	▶ širok saharolitski potencial, ▶ encimi za razgradnjo galaktozidaze, heksoaminidaze in proteaze	▶ razgrajujejo glikoproteine mucina v mukoznem sloju črevesja	▶ bogate v membranskem transportu za večino sladkorjev

Sprva so raziskovalci mislili, da se imunski sistem odziva na patogene črevesne bakterije in tolerira komenzialne bakterije. Vendar to ne drži. Bakterije ne moremo enostavno razdeliti na patogene ali nepatogene. Veliko avtohtonih bakterij je namreč znanih patogenov; npr. *E. coli* povzroča sepso, *Bacteroides* povzroča abscese, *Enterococci* povzročajo endokarditis, *Clostridium histolyticum* povzroča plinsko gangreno. Te bakterije so prisotne v črevesni flori zdravih ljudi. Analiza mukozne flore FISH je pokazala, da gostitelj sicer ne tolerira lastne mikrobiote, ampak jo loči, da ne bi prišlo do stika s sluznico. V črevesnih kriptah se bakterije pri zdravih ljudeh ne pojavljajo.<sup>12</sup>

## Kolonizacija prebavnega trakta novorojenčkov

Za sestavo črevesne mikrobiote v odrasli dobi so zelo pomembna prva tri leta življenja.<sup>13</sup> Prevladujoča črevesna mikrobiota in mikrobiom naj bi bil med družinskimi člani podoben.<sup>14</sup> Pri novorojenčkih so bakterije v črevesju ključne za razvoj črevesne mukoze in limfnega tkiva vzdolž črevesja po rojstvu.<sup>15</sup> Prebavni trakt novorojenčka naj bi bila ob rojstvu večinoma sterilna. S pomočjo naprednih molekularnih analiz so pred kratkim odkrili bakterije v amnijski tekočini in mekoniju, kar nakazuje možnost izpostavljenosti bakterijam že pred rojstvom. Signifikantna in hitra kolonizacija se zgodi namreč nekaj ur po rojstvu. Prve bakterije, ki ga kolonizirajo, imajo veliko prostora in prehrane. Kolonizacija iz aerobnih v anaerobne bakterije naj bi zgodila med prvim in drugim tednom življenja.<sup>16</sup> Znotraj prvih dni življenja so aerobne in fakultativno anaerobne bakterije prve, ki naj bi kolonizirale spodnji del prebavnega trakta (iz rodu *Escherichia* in Gram pozitivne bakterije rodov: *Streptococcus*, *Staphylococcus* in *Lactobacillus*). Te aerobne bakterije naj bi v prvih dneh življenja porabile kisik v spodnjem delu črevesja in ga pripravile za kolonizacijo dobrimi anaerobnimi bakterijami. Približno 99 % bakterij črevesne flore je anaerobov. Te so večinoma iz rodov *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Lactobacillus*.<sup>17</sup>

Znani dejavniki, ki vplivajo na kolonizacijo novorojenčkove prebavne cevi, so: način poroda, vrsta hranjenja dojenčkov, zdravljenje z antibiotiki in nedonošenost.<sup>18</sup>

Glavni dejavnik v kolonizaciji črevesa z bakterijami je način poroda. Novorojenčki, rojeni vaginalno, so kolonizirani z bakterijami iz materine vagine, kože in blata, torej z enterobakterijami in laktobacili. Prebavila novorojenčkov, rojenih s carskim rezom, naseljujejo bakterije iz okolja, posebno iz rodov *Staphylococcus* in *Clostridium*. Pri teh otrocih nastopi kolonizacija z esencialnimi anaerobnimi bakterijami iz rodov *Bifidobacterium* in *Bacteriodes* kasneje.<sup>19</sup>

Način hranjenja, dojenje ali mlečna formula, je naslednji pomembni dejavnik, ki vpliva na črevesno floro novorojenčka. *Bifidobacterium breve* je prevladujoča bifidobakterija v materinem mleku in blatu dojenih otrok.<sup>20</sup> Je kritično pomembna v imunološkem dogajanju po rojstvu in je prevladujoča bakterija pri 2–3 mesece starih dojenčkih, ki so dojeni.<sup>18</sup> Med laktobacili, ki so jih osamili iz črevesne flore dojenih otrok, se najpogosteje pojavlja *L. acidophilus*.<sup>20</sup> Dojenčki, hranjeni z mlečno formulo, imajo bolj raznovrstno floro, v večji meri so prisotne po Gramu negativne bakterije: enterobakterije in bakteroides, v manjši meri pa so prisotne bifidobakterije. Obstaja več dejavnikov, ki pospešujejo kolonizacijo črevesja dojenih otrok z bifidobakterijami. Oligosaharidi v materinem mleku delujejo imunomodulacijsko z inhibicijo patogenih bakterij ter spodbujanjem kolonizacije z dobrimi bakterijami tako, da zagotavljajo hrano za rast bifidobakterij. Tudi samo materino mleko naj bi vsebovalo bifidobakterije in laktobacile.<sup>21</sup>

Uživanje antibiotikov v novorojenčkovem obdobju pomembno vpliva na razvoj mikrobiote. V prospektivni študiji<sup>22</sup> so novorojenčki, ki so dalj časa bivali v bolnišnici, imeli večji odstotek koloniziranosti z *Clostridium difficile* ter manjši odstotek koloniziranosti z bifidobakterijami. Antibiotično zdravljenje pomembno spremeni floro novorojenčkove prebavnega trakta, zmanjša komenzialne bakterije in poveča tveganje za bakterijsko prevlado *C. difficile*.<sup>23</sup>

Pri nedonošenčkih v primerjavi z novorojenčki, rojenimi ob roku, nastopi kolonizacija prebavnega trakta statistično značilno pozneje, še posebej z laktobacili in bifidobakterijami. Pri dojenčkih, starih manj kot 35 tednov gestacije, je kolonizacija močno povezana z gestacijsko starostjo otroka in ne toliko z načinom poroda ali vrsto hranjenja.<sup>24</sup> Čeprav se prebavni trakt nedonošenčka sčasoma kolonizira s podobnimi bakterijami, kot jih najdemo pri zdravih novorojenčkih, rojenih ob roku, je razmerje med deležem različnih bakterij drugačno. Stafilokoki so predstavljali 57 % mikrobiote pri nedonošenčkih in komaj 1,2 % so predstavljale bifidobakterije.<sup>25</sup> To je povsem drugače kot pri dominanci bifidobakterij pri dojenčkih, rojenih ob terminu. Dejavniki, ki naj bi prispevali k zamudni in neravnovesni kolonizaciji črevesja pri nedonošenčkih, so: nezreli prebavni trakt, enteralno prehranjevanje, manjši stik z materjo (kožo, prsi) in pogosto antibiotično zdravljenje. Črevesje nedonošenčka ob rojstvu še ni doseglo popolne dolžine in površine. Podaljšana izpostavljenost hospitalnim bakterijam poveča tudi tveganje za kolonizacijo s sevi, ki so specifični za bolnišnično floro, posebej iz rodu *Klebsiella* in *Enterobakter*.<sup>26</sup> Mikrobiota nedonošenčkov ni tako raznolika, kar naj bi negativno vplivalo na prehranjenost in vsesplošno zdravje otrok. Majhna raznolikost bakterijskih vrst je povezana s povečanim tveganjem za prehransko intoleranco, slabšim pridobivanjem na telesni teži in gastrointestinalnimi boleznimi (npr. nekrozantnim enterokolitisom – NEC).<sup>27</sup> Specifičnega patološkega mikroorganizma, ki bi povzročal NEC, niso ugotovili, zato prevladuje mnenje, da je za preprečevanje te bolezni ključno vzpostaviti ravnovesje zdrave mikroflore in povečati kolonizacijo črevesja z dobrimi bakterijami. Probiotiki naj bi te pomanjkljivosti nadomestili. V letu 2010 so 3 metaanalize,<sup>27,28,29</sup> opravljene pri nedonošenčkih, ki so jim dodajali probiotike, pokazale, da se z uporabo probiotikov zmanjša incidenca NEC in splošna umrljivost, zato so predlagali rutinsko uporabo probiotikov pri nedonošenčkih. Nedavna metaanaliza<sup>29</sup> je proučevala razliko v učinkovitosti večsevnih proti enosevnim probiotikom. Ugotovi-

vili so, da so večsevni probiotiki bolj učinkoviti.

## Ostali dejavniki, ki vplivajo na sestavo črevesne flore

Na sestavo črevesne flore vplivajo številni in raznoliki dejavniki, tako fiziološki (starost, okolje) kot tudi zunanji dejavniki (prehrana, antibiotiki, probiotiki).<sup>30</sup>

Način prehrane je eden glavnih dejavnikov, ki prispevajo k sestavi črevesne mikrobiote. De Filippo<sup>31</sup> je primerjal črevesno floro 14 otrok iz male vasice v Burkini Faso (BF) s 15 otroki iz urbanega področja Firenc v Italiji (EU). Prehrana afriških otrok je bogata z vlakninami, škrobom in rastlinskimi polisaharidi, revna pa z maščobami, živalskimi beljakovinami, torej je pretežno vegetarijanska. Otroci se povprečno dojijo do drugega leta starosti. Otroci iz urbanega področja Firenc jedo t. i. »zahodno« prehrano, bogato z živalskimi beljakovinami, sladkorjem, škrobom in maščobami, ter revno z vlakninami. Statistične analize so med obema skupinama otrok pokazale statistično značilno razliko v prisotnosti bakterij iz debel *Firmicutes* in *Bacteroidetes*. Otroci iz EU so imeli floro, bogato z bakterijami *Firmicutes* in *Proteobacteria*. Otroci iz BF so imeli floro, bogato z bakterijami *Bacteroidetes*, manj pa je bilo *Firmicutes*, imeli pa so tudi edinstvene bakterije, ki v flori otrok iz EU niso bile prisotne: *Prevotella spp.* in rod *Xylanibacter*, ki ju najdemo v riževi rastlini. Nasprotno pa so opažali podobno črevesno floro pri otrocih iz BF in EU v starosti, ko so bili oboji dojeni. Ti otroci so imeli floro, bogato z aktinobakterijami, večinoma iz rodu *Bifidobacterium*, ki je značilen rod pri dojenih otrocih.<sup>32</sup> Ti rezultati kažejo na prevladujočo vlogo prehrane pri oblikovanju črevesne flore glede na ostale okoljske dejavnike. Ko dojenje zamenja mešana prehrana, se pojavijo razlike v črevesni flori obeh populacij, kar je posledica različne prehrane in okolja. Primerjali so tudi mikrobnobogastvo med obema populacijama otrok. Izpostavljenost raznolikim okoljskim mikrobnom v kombinaciji s hrano, bogato z vlakninami, poveča raznolikost bakterijskih vrst in s tem bogati mikrobiom. Tudi zmanjšanje v mikrobni

pestrosti je eden neželenih učinkov globalizacije in hranjenja z generično, neokuženo hrano, bogato z nutrienti. V zahodnem in razvijajočem se svetu je prehrana, bogata z maščobami, proteini in sladkorjem ter revna z vlakninami, povezana z naraščanjem incidence neinfekcijskih črevesnih bolezni.<sup>31</sup> Varovalno vlogo pred pojavom teh bolezni naj bi imele bakterije, ki tvorijo kratkoverižne maščobne kisline (KVMK), ki so v veliki meri prisotne v blatu otrok iz BF.<sup>33</sup>

Tudi starost človeka je dejavnik, ki vpliva na sestavo črevesne flore. Mariat in sod. (34) so pregledali zastopanost bakterijskih skupin *Clostridium leptum*, *Clostridium coccooides*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli* v blatu dojenčkov (3–10 mescev), odraslih (25–45 let) in starejših ljudi (70–90 let). Za črevesno mikrobioto dojenčkov je značilno prevladovanje bifidobakterij ter tudi bakterij iz vrste *E.coli*; pri odraslih so prevladovali firmikuti in bakteroidete, pri starejših ljudeh pa se je spet povečal delež *E. Coli*.

Intravenska ali oralna antibiotična terapija pomembno zmanjša bakterijsko maso v prebavnem traktu dojenčkov<sup>35</sup> in starejših ljudi<sup>36</sup>. Druge študije pa pravijo, da se po uporabi antibiotika spremeni samo sestava, skupna biomasa bakterij pa ostane enaka.<sup>37</sup>

Na sestavo črevesne flore pri ljudeh vpliva tudi dodajanje probiotikov (živi mikroorganizmi, ki povzročajo pozitivne učinke na zdravje gostitelja, če jih uživamo v zadostnih količinah, FAO/WHO, 2002), prebiotikov (nerazgradljive sestavine hrane, ki spodbujajo rast in/ali aktivnost zdravju koristnih bakterij) ali simbiotikov (kombinacija prebiotikov in probiotikov). Natančnih podatkov, v kolikšni meri dodatek specifičnega probiotika spremeni črevesno floro, še ni na voljo. Potrebne so dobro kontrolirane klinične študije, ki bodo bolje opredelile mehanizme, ki se skrivajo za probiotičnem delovanjem in njihovim vplivom na ravnovesje kompleksnega ekosistema prebavnega trakta.<sup>38</sup>

## Vloga črevesne mikrobiote

Črevesna mikrobiota igra ključno vlogo pri vzdrževanju intestinalne homeostaze, vključno s prebavo in absorpcijo nutrientov

in imunološkimi mehanizmi. Bakterije v črevesju tvorijo naravno obrambno bariero in imajo zelo veliko protektivnih, strukturalnih in metabolnih učinkov na črevesnem epiteliju. Med njene dodatne funkcije štejemo še regulacijo metabolizma in biološke dostopnosti zdravil, razgradnjo toksinov, obnovo epitelialnih celic, razvoj in aktivacijo imunskega sistema.<sup>39</sup> Njihov vpliv na fiziologijo črevesja so raziskovali v primerjalnih študijah na živalih brez črevesnih bakterij in koloniziranih živalih. Živali brez črevesnih bakterij imajo zmanjšano vaskularnost, zmanjšano dejavnost prebavnih encimov, tanjšo mišično steno, manjšo tvorbo citokinov in raven serumskih imunoglobulinov, manjše Peyerjeve otočke in manj intraepitelialnih limfocitov. Zaradi naštetih vplivov črevesne mikrobiote na samega gostitelja večkrat poimenujemo črevesno floro kot metabolni organ, ki opravlja funkcije, ki jih sesalci med evolucijo nismo razvili.<sup>40</sup>

Črevesne bakterije v debelem črevesu razgrajujejo kompleksne ogljikove hidrate do kratkoverižnih maščobnih kislin (KVMK); v glavnem do očetne, maslene in propionske kisline.<sup>41</sup> KVMK predstavljajo glavne anione v črevesni vsebini in znižujejo pH vrednost vsebine debelega črevesa ter tako pomagajo vzdrževati kolonizacijo z dobrimi bakterijami in preprečujejo naselitev patogenih. Stimulirajo tudi absorpcijo vode in natrija iz črevesja ter vplivajo na morfolgijo in funkcijo črevesa. KVMK pozitivno vplivajo na diferenciacijo in proliferacijo epitelialnih celic. Normalne celice epitela debelega črevesa pridobijo 60–70 % energije iz KVMK, še posebej iz maslene kisline.<sup>42</sup> Nizke koncentracije maslene kisline vplivajo na citokinski odgovor Th celic in tako spodbujajo črevesno epitelno integriteto, ki pomaga omejiti izpostavljenost bakterij mukoznemu imunskemu sistemu in preprečuje prekomeren vnetni odgovor. Nedavno so v študiji potrdili pomembno vlogo tvorjenja očetne kisline pri preprečevanju infekcije z enteropatogeno *Escherichia coli* (0157:H7). Očetna kislina namreč vzdržuje funkcijo črevesne pregrade.<sup>43</sup> Le ta vstopi v periferno cirkulacijo, metabolizira se v perifernih tkivih ter je substrat za sintezo holesterola.<sup>44</sup> Propionska kislina se v veliki meri absorbira v jetrih



in je dober prekurzor za glukoneogenezo, liponeogenezo in sintezo proteinov. Fekalne KVMK predstavljajo kompleksno interakcijo med vrsto in količino zaužite hrane, encimov povezanih z gostiteljem, mikrofloro v različnih razdelkih in njihovo sposobnostjo, da razgradijo hrano.<sup>45</sup>

## Zaključek

Za sestavo črevesne flore v odrasli dobi so zelo pomembna prva tri leta življenja. Način

prehrane igra ključno vlogo pri oblikovanju črevesne flore. Veliko je še neodkritega na področju, kaj pomenijo določeni enterotipi za človeka. Prav tako še ni natančno opredeljen pojem zdrave mikrobiote. Je lahko posameznik zaradi specifične sestave črevesne flore nagnjen k določenim boleznim? Veliko raziskav se ukvarja z vprašanjem, kako bi s pomočjo aktivnega spreminjanja mikrobiote, kot npr. z uporabo probiotikov, lahko dosegli boljše zdravje v prihodnosti.

## Literatura

1. Kuramitsu HK, He X, Lux R, Anderson MH, Shi W. Interspecies interactions within oral microbial communities. *Microbiol Mol Biol Rev* 2007; 71: 653.
2. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS et al. Metagenomic analysis of the human Distal Gut Microbiome. *Science* 2006; 312: 1355
3. Qin J, Li R, Reas J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59–65
4. Amann R, Fuchs BM. Single-cell identification in microbial communities by improved fluorescence in situ hybridization techniques. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 339.
5. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende D.R. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174–180.
6. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS et al. Metagenomic analysis of human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355–1359
7. Kurokawa K., Itoh T, Kuwahara T, Oshima K, Toh H, Toyoda A et al. Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. *DNA Res* 2007; 14: 169–181
8. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*; 2007 308: 1635–1638
9. Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, Hale LP, Lochs H. Spatial organization and composition of mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3380.
10. Harmsen HJ, Raangs GC, He T, Degener JE, Welling GW. Extensive set of 16 S rRNA-based probes for detection of bacteria in human feces. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68: 2982.
11. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1131
12. Swidsinski A, Sydora BC, Doerffel Y, Loening-Baucke V, Vaneechoutte M, Lupicki M et al. Viscosity gradient within the mucus layer determines the mucosal barrier function and the spatial organization of the intestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 963
13. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108: 4578–4585.
14. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480–484.
15. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9: 313–323
16. Dominguez-Bello M, Blaser MJ, Ley RE, Knight R. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1713–1719
17. Morelli L. Postnatal development of intestinal microflora as influenced by infant nutrition. *J Nutr*. 2008; 138: 1791S–1795S.
18. Moore T A, Hanson C K, Anderson-Berry A. Colonization of the gastrointestinal tract in neonates; ICAN: infant, Child & Adolescent Nutrition 2011; 3: 291–294.
19. Dominguez-Bello M, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. 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: 11971–11975.
20. Krajnik K. Proučevanje populacij bifidobakterij in laktobacilov v materinem mleku in blatu dojenčka. Dipl.delo, Ljubljana, Biotehniška fakulteta; 2009.
21. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PloS Biol* 2007; 5:e177
22. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006; 118: 511–521
23. Savino F, Roana J, Mandras N, Tarasco V, Locatelli E, Tullio V. Faecal microbiota in breast-fed infants after antibiotic therapy. *Acta paediatr*. 2011; 100: 75–78.
24. Butel MJ, Suau A, Campeotto F, Magne F, Aires J, Ferraris L et al. Conditions of bifidobacterial colo-

- nization in preterm infants: a prospective analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 577–582
25. Jacquot A, Neveu D, Aujoulat F, Mercier G, Marchandin H, Jumas-Bilak E, Picaud JC. Dynamics and clinical evolution of bacterial gut microflora in extremely premature patients. *J Pediatr.* 2011; 158: 390–396
  26. Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2009
  27. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Neonatology.* 2010; 97: 93–99
  28. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics.* 2010; 125: 921–930.
  29. Guthmann F, Kluthe C, Buhner C. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis: an updated meta-analysis. *Klin Pediatr.* 2010; 222: 284–290
  30. Lagier JC, Million M, Hugon P, Armougom F, Raoult D. Human gut microbiota: repertoire and variations. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012; 2: 136.
  31. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe in rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA;* 2010 107: 14691–6
  32. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022–1023
  33. Rook GAW, Brunet LR. Microbes, immunoregulation and the gut. *Gut,* 2005; 54: 317–320.
  34. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes VD, Sokol H, Dore J et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology,* 2009; 123–128.
  35. Palmer C, Bik EM, Di Giulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *Plos Biol.,* 2007; e177.
  36. Bartosch S, Fite A, Macfarlane GT, McMurdo ME. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Appl. Environ. Microbiol;* 2004, 3575–81.
  37. Sekirov I, Tam NN, Jogova M, Robertson ML, Li Y, Lupp C et al. Antibiotic-induced perturbations of the intestinal microbiota alter host susceptibility to enteric infection. *Infec. Immun.,* 2008; 4726–36.
  38. Penna FJ, Péret LA, Vieira LQ, Nicoli JR. Probiotics and mucosal barrier in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care,* 2008; 640–4
  39. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project. *Nature,* 2007; 804–810
  40. Shanahan F. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 915–931.
  41. Pomare EW, Branch WJ, Cummings JH. Carbohydrate fermentation in the human colon and its relation to acetate concentrations in venous blood. *J Clin Invest.* 1985; 1448–54.
  42. Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. *Gut,* 1994; S35–38
  43. Fukada S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011; 469: 543–547.
  44. Wolever TM, Brighenti F, Royall D, Jenkins AL, Jenkins DJ. Effect of rectal infusion of short chain fatty acids in human subject. *Am J Gastroenterol.* 1989; 84: 1027–1033.
  45. Wolever TM, Spadafora P, Eshuis H. Interaction between colonic acetate and propionate in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 682–687.