

CARACTERISTICILE MICROBIOTEI ÎN DIFERITE SEGMENTE ALE TUBULUI DIGESTIV: PARTICULARITĂȚILE DE COLONIZARE ȘI SEMNIFICAȚIA PENTRU SĂNĂTATE

Bogdan Victoria

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din
Moldova, Chișinău, Republica Moldova, victoriabogdan@gmail.com*

Abstract. *Diverse microbial communities colonize distinct segments of the gastrointestinal tract, influencing human health and pathology. The concentration and composition of the microbiota vary in different parts of the body and digestive tract: 20% in the oral cavity, 15-16% in the oropharynx, 40% in the esophagogastroduodenal region and intestines, 18-20% on the skin, and 2-10% in the urogenital tract. Bacterial colonization is dictated by environmental conditions (aerobic/anaerobic, pH), with most intestinal bacteria being anaerobic, but some segments, such as the cecum, can have high densities of aerobic bacteria. The oxygen concentration along the intestine and in early life determines the bacterial composition, with the first colonizing bacteria being aerobic or facultative anaerobes (Enterobacteria, Enterococci, and Staphylococci). As these consume oxygen, the environment becomes suitable for anaerobic bacteria (Bifidobacterium, Clostridia, Bacteroides). The bacterial community of the digestive tract has coevolved with the human species, establishing mechanisms of beneficial coexistence (commensalism). Proper colonization of the digestive tract immediately after birth is crucial for later health, influenced by the mode of birth, breastfeeding, nutrition, and microbiome modulation by the immune system. This forms the basis for the development of the gastrointestinal tract and immune system and establishes the pattern of the adult microbiome.*

Key words. *Microbiota, gastrointestinal tract, bacterial colonization, microbiome modulation, human health.*

Introducere

Diverse comunități microbiene care colonizează segmente distincte ale tractului gastrointestinal sunt strâns legate de aspecte fiziologice ale sănătății și patologiei omului.

Concentrația și compoziția microbiotei variază în diferite părți ale organismului uman și de-a lungul tubului digestiv. Aproximativ 20% de

microorganisme din microbiota umană se găsesc în cavitatea orală, 15-16% în lorofaringe, 40% în zona esofagogastroduodenală și intestine, 18-20% pe piele și 2-10% în tractul urogenital [39].

Incidența bacteriilor în diferite părți ale organismului uman, precum și în diferite segmente ale tubului digestiv este determinată de condițiile de existență pentru bacterii (aerobe/anaerobe, indicii pH etc.), ceea ce dictează colonizarea acestora de anumite specii de bacterii. De exemplu peste 99% din bacteriile din intestin sunt anaerobe, însă în unele segmente ale tubului digestiv, de exemplu în cecum, bacteriile aerobe pot atinge densități mari [38].

Concentrația de oxigen diferențiat de-a lungul intestinului, precum și în timpul vieții timpurii reprezintă unul din factori determinanți majori ai compoziției bacteriene, deoarece cantitatea relativă de oxigen are un impact asupra capacității de dezvoltare a speciilor aerobe, facultativ anaerobe și obligat anaerobe. Primele bacterii care colonizează intestinul la începutul vieții sunt bacteriile aerobe sau facultativ anaerobe (*Enterobacteria*, *Enterococci* și *Staphylococci*), datorită nivelului mai ridicat de oxigen prezent. Pe măsură ce aceste bacterii se dezvoltă, ele consumă rapid oxigenul și eliberează metaboliți care determină ca tubul intestinal să aibă un mediu mai potrivit pentru bacteriile anaerobe precum *Bifidobacterium*, *Clostridia* și *Bacteroides* [13].

Microbiota orală

Microbiota orală reprezintă o parte importantă a microbiotei umane și include câteva sute până la câteva mii de diverse specii, fiind a două ca mărime și diversitate după microbiota intestinală. Datorită ușurinței de colectare a probelor, a devenit cel mai bine studiat microbiom până în prezent [6].

Au fost identificate aproximativ 700 de specii de procariote în cavitatea bucală. Aceste specii aparțin la 185 de genuri și 12 filumuri, dintre care aproximativ 54% sunt denumite oficial, 14% nu au denumire (dar cultivate) și 32% sunt cunoscute doar ca filotipuri necultivate. Cele 12 filumuri sunt *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Chlamydiae*, *Chloroflexi*, *Spirochaetes*, SR1, *Synergistetes*, *Saccharibacteria* (TM7) și *Gracilibacteria* (GN02) [23]. Diversitatea microbiomului, în ciuda asemănărilor, este specifică individuală și specifică locului. Limba are numeroase papile cu puține locuri anaerobe și, prin urmare, găzduiește o microfloră diversă care include și anaerobi. Zonele cu diversitate microbiană scăzută sunt

mucoasele bucale și palatine. De menționat, că microbiota cavității bucale are o funcție importantă de a proteja împotriva colonizării bacteriilor extrinseci care ar putea afecta sănătatea sistemică [2]. Cele mai multe studii privind microbiota orală, se axează pe microorganismele gingivale și implicarea lor în bolile bucale.

Microbiota esofagiană

Anterior se considera că esofagul este în mare parte absent de bacterii și în acest segment se întâlnesc temporar germeni bacterieni, ce pătrund cu saliva sau cu alimentele. Cu toate acestea, odată cu apariția metodelor independente de cultură, cum ar fi secvențierea genică ARNr 16S, s-a descoperit că esofagul conține un microbiom divers [21]. Astfel, au fost identificate 95 de unități taxonomice operaționale la nivel de specie, aparținând la șase filumuri: *Firmicutes* (70%), *Bacteroidetes* (20%), *Actinobacteria* (4%), *Proteobacteria* (2%), *Fusobacteria* (2%) și TM7 (1%). Cele mai răspândite genuri de bacterii au fost *Streptococcus*, *Prevotella* și *Veillonella*. În timp ce microbiomul esofagian normal avea multe aspecte comune cu microbiomul oral, diferențele-cheie, cum ar fi absența Spirochetelor, au indicat faptul că esofagul are un microbiom unic, care nu este doar produsul colonizării orofaringiene. Studiile ulterioare au confirmat prezența celor șase filumuri de mai sus și predominanța generală a bacteriilor gram-pozitive cu *Streptococcus* ca gen constant foarte abundent [18].

Microbiota gastrică

Ca și în cazul esofagului, cercetările referitor la microbiota caracteristică stomacului, un timp îndelungat nu au fost stopate, în principal, ca urmare a dogmei conform căreia, datorită producției de acid, „stomacul este un organ steril”, inhospitabil pentru bacterii. În plus, refluxul acizilor biliari în stomac, grosimea stratului de mucus și eficacitatea peristaltismului gastric ar fi putut împiedica colonizarea bacteriană a stomacului. Mai mult, nitratul conținut în salivă și alimente este transformat de lactobacilli în nitrit care, odată ce pătrunde în stomac, este transformat în oxid nitric, un puternic agent antimicrobian. Toți acești factori, împreună cu dificultăți tehnice în colectarea mostrelor pentru analiză și lipsa unor teste de diagnostic simple și fiabile au împiedicat studiul provocator al microbiotei gastrice. În 1982, Robin Warren și Barry Marshall au descoperit *Campylobacter pyloridis*, ceea ce a distrus dogma conform căreia stomacul ar fi steril. Bacteria, redenumită

în *Helicobacter pylori* în 1984, colonizează mucoasa gastrică printr-o complexitate de mecanisme bacteriene, care ulterior dăunează mediului. Enzima urează, produsă de *H. pylori*, transformă ureea în amoniac, permițând astfel bacteriei să evite eliminarea gastrică. Amoniacul neutralizează acidul gastric, permițând astfel bacteriei să pătrundă în stratul de mucus, să colonizeze epiteliul și să favorizeze răspunsul inflamator complex care dăunează mucoasei gastrice și duce la gastrită cronică la majoritatea persoanelor infectate sau la ulcerul peptic și malignități gastrice într-o minoritate. De asemenea, în stomac, au fost identificate un număr mare de tulpini bacteriene rezistente la suc gastric, printre care se numără *Streptococcus*, *Neisseria* și *Lactobacillus*. Prezența acestor bacterii poate fi din cavitatea orală și refluxul bacteriilor din duoden. Peste 65% din filotipurile identificate în stomac au fost comune cu cele din cavitatea orală. În stomac se pot instala bacilii, apoi cocii gram-pozitivi [19].

În general, stomacul găzduiește doar 10^1 bacterii per gram de conținut (10^3 - 10^4 UFC/mL). În diverse studii au fost obținute date referitor la grupele de bacterii dominante în stomac. Dominante sunt cinci filumuri detectate în stomac: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* și *Proteobacteria*. La nivel de genuri, stomacul uman sănătos este dominat de *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia* și *Haemophilus* [19]. Conform altor date, bacteriile ce predomină în stomac sunt: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* și *Lactobacillus*. [27]. Compoziția microbiotei gastrice este dinamică și afectată de factori precum dieta, medicamentele și bolile. Astfel de specii de bacterii precum *Veillonella*, *Lactobacillus* și *Clostridium*, care se găsesc în suc gastric pot fi doar tranzitorii. *Firmicutes*, *Bacteroidetes* și *Actinobacteriile* domină probele de fluid gastric. *Firmicutes* și *Proteobacteria* sunt cele mai abundente filumuri în probele de mucoase gastrice. Bik și colab. au identificat 127 de filotipuri și cinci genuri dominante (*Streptococcus*, *Prevotella*, *Rothia*, *Fusobacterium* și *Veillonella*) [4]. Li și colab. au descris 133 de filotipuri și cinci genuri dominante (*Streptococcus*, *Prevotella*, *Neisseriae*, *Haemophilus* și *Porphyromonas*). În 2013, Engstrand și colab. au determinat 200 de filotipuri și cinci genuri dominante (*Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia* și *Pasturellaceae*) [10]. Delgado și colab., analizând probe de suc gastric și de biopsie gastrică au determinat că cele mai abundente genuri au fost *Streptococcus*, *Propionibacterium* și *Lactobacillus* [5].

Microbiota intestinală

În segmentele intestinului, bacteriile se găsesc în densități și diversități mai mari.

Intestinul subțire este un mediu dur pentru viața microbiană datorită timpului de tranzit scurt, afluxului de enzime digestive și bilă și livrarea intermitentă a substratului alimentar. Respectiv, intestinul subțire adăpostește o comunitate microbiană complexă, dar cu mai puțină diversitate și abundență ($\approx 10^3$ - 10^7 celule microbiene/gram), decât microbiota colonului ($\approx 10^{12}$ celule/gram) [14]. Conținutul bacterian variază și de-a lungul segmentelor intestinului subțire după cum urmează: în duodenum – 10^3 /g; în jejun – 10^4 /g, ileon – 10^7 /g [17,34]. Conținutul diferit al populațiilor microbiene în aceste segmente se datorează în mare parte acțiunii factorilor interni, cum ar fi pH-ul scăzut, timpul de tranzit mai rapid, acizii biliari și expunerea la acțiunea peptidelor antimicrobiene. Drept urmare, populațiile bacteriene din această regiune a tractului intestinal au o biomasă mai mică, sunt mai puțin diverse, dar sunt mai dinamice, având în vedere nevoia de a răspunde la schimbarea rapidă a condițiilor luminale. Reprezentanții *Firmicutes* și *Proteobacteria*, care domină intestinul subțire, sunt mai toleranți la acești factori. Bacteroidetele, de asemenea, au toleranță la bilă, dar abundența acestui filum este redusă în intestinul subțire și este crescută în intestinul gros [9].

Intestinul gros. Proporția de bacterii gram-pozitive la cele gram-negative, precum și a bacteriilor anaerobe versus celor anaerobe strict facultative, crește de la segmentele proximale spre cele distale ale intestinului subțire și colonului. Aceste modificări sunt considerate secundare, în parte datorită utilizării oxigenului de către comunitățile de bacterii aerobe și facultativ anaerobe din segmentul proximal. Genurile bacteriene întâlnite cel mai frecvent în intestinul subțire sunt: *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* și *Bacteroides*. În duodenum sunt dominate *Acinetobacter* și *Prevotella*.

Se consideră că bacteriile din intestinul gros reprezintă cca 90% din microbiota colonică totală la om [25]. În intestinul gros cantitatea microorganismelor uneori atinge nivelul de 10^{12-14} UFC/g. În condiții fiziologice normale (sanogene) conținutul bacteriilor în partea cecală și cea iliacă a tubului digestiv variază de la 10^{3-4} UFC /g și 10^7 UFC/g, iar în colon – 10^{12} bacterii/gram [20]. De regulă, majoritatea microorganismelor intestinale umane sunt strict anaerobe și le prevalează pe cele aerobe de o mie de ori. În general, bacteriile dominante în acest

segment al tubului digestiv aparțin filumurilor *Bacteroidetes*, *Firmicutes* și *Proteobacteria*. Alte bacterii intestinale cu un procent minor în intestinul sănătos (de obicei sub 1%) aparțin în cea mai mare parte filumurilor *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Acidobacteria* sau *Fusobacteria* [47]. În părțile proximale ale tubului digestiv se observă, preponderent bacteriile aerobe, gram-pozitive, iar în cele distale – enterobacteriile gram-negative și anaerobe. De exemplu, în rectum domină reprezentanții *Bacteroides* și *Prevotella*. În afară de aceasta, în intestinul gros sunt prezenți și mulți alți reprezentanți ai microorganismelor anaerobe (de tipul protozoarelor nepatogene ș.a.), precum și mai mult de 10 tipuri de virusuri.

Diferența specifică și numerică a bacteriilor diferă nu numai pe orizontală, dar și pe verticală. Bacteriile asociate mucoasei din intestinul subțire distal și din colon sunt dominate de filumurile *Bacteroidetes* și *Firmicutes*, care diferă după conținutul/raportul cantitativ diferit al lor. Bacteriile asociate mucoasei, care au fost izolate din probele de biopsie, sunt cel mai des reprezentate de *Lactobacillus* (*Firmicutes*), *Veillonella* (*Firmicutes*) și *Helicobacter* (*Proteobacteria*) în intestinul proximal, de Bacili (*Firmicutes*), *Streptococcaceae* (*Firmicutes*), *Actinomycinaeae* și *Corynebacteriaceae* (ambele *Actinobacteria*), care sunt abundente în duoden, jejun sau ileon și de proporții crescute de *Lachnospiraceae* (*Firmicutes*) și *Bacteroidetes* – în colon [8].

Așadar, fiecare segment al tubului digestiv reprezintă un ecosistem microbial complex cu nișe distincte, care oferă un mediu unic pentru colonizarea și existența microbilor. Mai mult, între microorganisme și mediul din segmentul distinct al tubului digestiv se formează relații simbiotice, bazate pe beneficii reciproce. Populațiile bacteriene comensale nu provoacă daune și mențin controlul asupra speciilor patogene, nepermițându-le să adere la mucoasă. Bacteriile devin patogene numai în cazul, când trec de bariera comensală, adică depășesc efectul benefic, provocând infecții și boli.

Intestinul gros și colonul este cel mai dens populat „habitat” al microorganismelor, care poate face concurență cu oricare ecosistem de pe pământ: circa 10^{12} de microorganisme pe un gram de conținut intestinal [37]. Se menționează, că flora microbială normală numai a intestinului gros este implicată în realizarea mai multor funcții: protejează organismul de microbii dăunători; participă la procesul de sintetizare a substanțelor biologice active; inactivează și descompune enzimele (tripsina, amilaza, gelatinaza etc.), care ajung din intestinul subțire și, de asemenea,

fermentează carbohidrații și cauzează putrezirea proteinelor [40]. De exemplu, genul *Bacteroides*, posedând proprietăți de descompunere a carbohidraților, poate contribui la diminuarea riscului dezvoltării obezității organismului sau la micșorarea considerabilă a numărului populației cu tipul hiperstenic al constituției corporale. De facto, potențialul metabolic general al florei microbiene este localizat în intestinul gros, ceea ce determină semnificația ei funcțională pentru organismul gazdă.

Conform raportului dintre cei mai abundenți reprezentanți, microbiomul uman este împărțit în 3 tipuri (enterotipuri): *Bacteroides*, *Prunatella* și *Ruminococcus*. Descoperirea enterotipurilor poate conduce la revoluționarea medicinei moderne. În asemenea caz, cunoscând fenotipul omului, putem presupune veridic care maladii pot să apară în timpul apropiat.

Particularitățile de colonizare a tubului digestiv de către microorganisme și semnificația acestui proces pentru sănătate

Comunitatea de bacterii ale tubului digestiv a coevoluat odată cu specia umană, dezvoltând pe tot acest parcurs mecanisme de coexistență benefică pentru participanții la simbioză (comensalism). Această coevoluție a microorganismelor și organismului gazdă dictează sau mai bine zis orientează la ce etapă a dezvoltării postnatale are loc colonizarea tubului cu anumiți reprezentanți bacterieni.

Colonizarea bacteriană inițială corectă are o importanță majoră ulterioară în dezvoltarea organismului și asigură baza sănătății. Principalii factori care influențează colonizarea sunt: inocularea inițială, ce depinde de modul de naștere, impactul alăptării și a nutriției, și modularea din interior spre exterior a microbiomului de către sistemul imunitar. Din aceste considerente este evident, că colonizarea inițială corectă a tubului digestiv imediat după naștere reprezintă un moment crucial pentru dezvoltarea tractului gastrointestinal și a sistemului imunitar, și formează pattern-ul microbiomului organismului-adult [41].

Colonizarea inițială și speciile pioniere. La naștere sau la scurt timp după naștere, începe colonizarea, iar primii colonizatori se numesc specii pioniere. Tubul digestiv al sugarului la naștere, reprezintă un mediu aerob, care devine treptat anaerob pe o perioadă de câteva zile [12]. Primele bacterii colonizatoare sunt bacterii aerobe facultative, inclusiv *Escherichia* și *Enterococcus*, care stabilesc mediul anaerob prielnic pentru dezvoltarea ulterioară a bacteriilor anaerobe (obligatorii)

dominante în intestin, precum *Firmicutes*, inclusiv *Clostridia*, *Bacteroidetes* și în special *Bifidobacteria*. Cavitatea bucală este invadată în principal de bacterii aerobe precum *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Neisseria* și *Veillonella*. Bifidobacteriile reprezintă cel mai mare grup de bacterii din microbiomul sugarului, în special, la sugarii hrăniți cu lapte matern, în care se conține bacterii vii, cultivabile [51].

Multe surse bacteriene pentru sugar derivă din microbiota maternă. Prin urmare, colonizarea benefică a sugarului depinde de genetica mamei, de expunerea la mediu și de dieta înainte și în timpul sarcinii, precum și în timpul alăptării.

Modul de naștere și colonizarea microbială. În timpul nașterii naturale (vaginale), colonizarea intestinului sugarului începe cu inocularea orală de către microbiota vaginală maternă, precum și cu bacterii intestinale materne [16]. Microbiota gastrointestinală a sugarului este dominată de *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*, *Atobium*), *Firmicutes* (*Lactobacillus*, *Megamonas*), *Bacteroidetes* (*Prevotella*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*), *Fusobacteria* (*Sneathia*) și *Proteobacteria* (*Shigella*, *Escherichia*). Majoritatea acestor bacterii produc acizi grași cu lanț scurt (SCFA), care scad pH-ul luminal și inhibă colonizarea agenților patogeni. La copiii născuți natural, flora bacteriană intestinală este mai diversă comparativ cu cei născuți prin cezariană [31]. Odată cu dezvoltarea și creșterea, colonizarea cu succes a tubului digestiv depinde de nutriție și influența factorilor mediului de creștere a copilului [30].

Alăptarea și influența asupra microbiomului. Este bine cunoscut faptul că alăptarea copilului cu lapte matern reduce semnificativ mortalitatea și morbiditatea nou-născuților și copiilor și contribuie la sănătatea mamei [46]. Cu toate acestea, motivele care stau la baza acestei asocieri sunt mai complexe decât teoriile inițiale legate de faptul că laptele matern oferă nutrienți și reduce transferul de agenți patogeni. S-a stabilit, că laptele matern este sursa principală de bacterii, acționând ca „probiotic” și „prebiotic”. Bacteriile vii nepatogene din laptele matern au o densitate de 10^5 UFC/ml, ceea ce se încadrează în limitele normale și cu potențial benefic pentru sănătatea nou-născutului [44, 48]. Mai multe analize au detectat în lapte matern uman, bacterii vii, cum ar fi *Firmicutes* (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, *Clostridia*, *Lactobacillus*), *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*, *Corynebacterium*), *Bacteroidetes* (*Bacteroides*) și *Proteobacteria* (*Escherichia bremonast milaks*).

Originea bacteriilor din laptele matern poate fi într-adevăr legată de calea enteromamară, un mecanism prin care bacteriile din intestinul mamei se translocă în glanda mamară și, ulterior, în laptele matern [24]. În timpul sarcinii, permeabilitatea crescută a intestinului permite translocarea bacteriilor intestinale în „lamina propria” și peticele Peyer. Bacteriile sunt apoi preluate de celulele mononucleare din sângele periferic și transportate în glanda mamară [15]. Studiile efectuate pe șoareci au arătat că bacteriile pot fi translocate în ganglionii limfatici mezenterici și sân în timpul sarcinii și alăptării. Similar, în studii pe oameni, s-au identificat specii comune de bacterii în probe de fecale materne, sânge periferic și lapte matern, precum și în fecalele sugarilor, ceea ce susține teoria acestei căi enteromamare [32].

Rolul laptelui matern în calitate de prebiotic este foarte important. Oligozaharidele din laptele uman (HMO) sunt prebiotice și a treia cea mai frecventă componentă a laptelui matern după lactoză și lipide [35]. Digestia HMO produce SCFA (cum ar fi acetat, propionat și butiric), care poate fi folosit ca sursă de energie și care scade pH-ul luminal, ceea ce inhibă colonizarea agenților patogeni [45]. În plus, pe lângă lipide și carbohidrați, laptele matern uman conține proteine (imunoglobuline, enzime), precum și hormoni, factori de creștere, nucleotide, leucocite, citokine, lizozime și lactoferină [29].

Copiii alăptați au o microbiotă intestinală dominată în principal de Bifidobacterii și Lactobacili [7], *Bacteroides* (care poate digera HMO) precum și *Staphylococcus*. Copiii hrăniți cu formule de lapte (lapte-praf comercial) au o diversitate bacteriană mai mare și, pe lângă *Bifidobacteriaceae*, sunt detectate *Clostridia*, *Enterococcus* și *Enterobacteriaceae* [36]. De fapt, microbiota intestinală a sugarilor hrăniți cu lapte praf are mai mulți agenți patogeni potențiali [43] fiind dominată de *Firmicutes* (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Clostridium*), *Bacteroidetes* (*Bacteroides*), *Proteobacteria* (*Enterobacteria*) și *Actinobacteria* (*Atopobium*) [33].

Odată cu creșterea copilului, dezvoltarea microbiotei urmează schimbări tipice, cu toate că au fost relevate diferențe individuale semnificative, care depind în mare măsură de mediul în care se află și se dezvoltă copilul. Ce tipuri de microorganisme persistă și în ce cantitate, se bazează pe căile, prin care microorganismele extrag energie și oferă beneficii comensale TGI. Provocarea gazdei, mai bine zis a sistemului imunitar al acesteia, este să accepte aceste bacterii comensale și să se apere împotriva agenților patogeni.

După trei luni de viață tractul intestinal al sugarului este dominat de bacteriile *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*), *Bacteroidetes* (*Bacteroides*) și *Proteobacteria* (*Escherichia*) [42]. Până la sfârșitul primului an de viață, sugarii posedă un profil microbial distinct individual, convergând către microbiota caracteristică unui adult. După 12 luni, TGI al copilului este dominat de *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*, *Collinsella*) și *Firmicutes* (*Lactobacillus*, *Megasphaera*, *Veillonella*) [22].

Modificările microbiotei intestinale în dependență de vârstă. S-a presupus că mai degrabă întreruperea alăptării, decât introducerea alimentelor solide, conduce la principalele schimbări de compoziție care au ca rezultat un microbiom intestinal „asemănător unui adult”. Într-un studiu efectuat pe 98 de sugari, s-a stabilit că întârzierea timpurie (la vârstă de până la 12 luni), a fost asociată cu o creștere a microflorei intestinale cu *Bacteroides* spp., *Bilophila* spp., *Roseburia* spp., *Clostridium* spp. și *Anaerostipes* spp. Alimentarea doar cu lapte matern, tot la această vârstă, favorizează o compoziție bacteriană mai „imatură”, caracterizată prin reprezentanții *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Collinsella* spp., *Megasphaera* spp. și *Veillonella* spp [3].

Introducerea alimentelor solide la copii crește producția de acizi grași cu lanț scurt, biosinteza vitaminelor și degradarea compușilor xenobiotici. Aceste modificări sunt legate de dezvoltarea funcției digestive și imunitare, influențate de microbi. Tranziția către alimente solide reprezintă ultima etapă a succesiunii microbiomului intestinal, stabilizând comunitatea microbială pentru restul copilăriei și vieții adulte. Acest proces crește diversitatea microbiomului și îmbogățește speciile *Bacteroides*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* și *Anaerostipes*, reducând în același timp *Bifidobacterium* și *Enterobacteriaceae* [7].

La vârsta de 2-3 ani, microflora intestinală a copiilor prezintă o diversitate mai mare și diferențe interindividuale mai mici fiind influențată de așa factori de mediu precum: factorii materni, modul nașterii, nutriția neonatală și alți factori ne-structurați temporar, cum ar fi tratamentele cu antibiotice și se seamănă cu microbiota organismului adultului în ceea ce privește diversitatea și complexitatea, cu abundență mare de specii din filumurile *Firmicutes* și *Bacteroidetes* [29].

Astfel, primii 3 ani de viață reprezintă perioada cea mai critică în aspectul influenței dietetice pentru îmbunătățirea creșterii și dezvoltării copilului. Aceasta este perioada în care microbiota intestinală, are un rol

vital extrem de important pentru sănătate și neurodezvoltare, iar toate modificările de destabilizare a acesteia în această perioadă poate ulterior afecta substanțial sănătatea și dezvoltarea organismului gazdei. În mare parte dezvoltarea microbiotei intestinale în aspectul compoziției și funcției se realizează până la vârsta de 3 ani.

Totuși, unele studii realizate pe perioade mai mari de timp (adică pe subiecți cu vârsta mai mare de 3 ani), au stabilit o durată mai mare (lungă), până la maturitate completă a microbiotei, în special, pentru unii reprezentanți ai acesteia. Sunt date care relevă că o diversitate microbiană intestinală la nivel de adult ar putea să nu fie atinsă nici măcar la vârsta de 5 ani. Într-un studiu realizat pe copii cu vârsta cuprinsă între 1-4 ani și adulți s-a constatat că la copii preponderent au fost identificate microorganisme ce aparțin grupelor de bacterii Actinobacteria, Bacili, Clostridium cluster IV (*Ruminococcaceae*) și *Bacteroidetes*. La adulți mai abundenți au fost membrii grupului Clostridium XIVa (*Butyrivibrio crossotus* și bacteriile înrudite). Aceste date arată că unii membri ai microbiotei intestinale pot fi deja stabiliți la copiii mici, în timp ce alții continuă să evolueze. În acest studiu, copiii mai mari (cu vârsta de 3-4 ani) aveau încă o diversitate microbiană mai mică, cu o abundență relativă mai mare de *Bifidobacterium*, decât adulții [26].

Într-un studiu recent, Hollister et al. (2015) a cercetat microbiomul intestinal de la copiii mai mari (7-12 ani), la care, spre deosebire de adulți, mai abundente au fost *Bifidobacterium* și *Faecalibacterium spp.*, iar la adulți dominante au fost *Bacteroides* (adică, *Bacteroides vulgatus* și *Bacteroides xylanisolvens*). Aceste constatări contrastează cu alte studii, care au stabilit că microbiota intestinală a copiilor de această vârstă (vârstă școlară) s-a dovedit a fi îmbogățită în microorganisme ce aparțin taxonilor Bacteroidetes și Actinobacteria (*Bifidobacterium*) și are o compoziție funcțională similară cu cea a adulților sănătoși [11]. În general, aceste studii indică faptul că microbiota intestinală a copiilor sănătoși continuă să prezinte diferențe funcționale și taxonomice în comparație cu cea a adulților, sugerând că microbiomul intestinal se poate dezvolta mai lent decât se credea anterior.

Astfel, a fost dovedit că în anii copilăriei crește diversitatea la fel ca și stabilitatea microbiotei intestinale. Până la adolescență, microbiomul intestinal nu seamănă încă cu cel al unui adult, dar denotă o schimbare către o scădere generală a numărului de aerobi și anaerobi facultativi, precum și creșteri concomitente ale speciilor anaerobi.

La copii și adulți, factorii de mediu și cei fiziologici sunt principalii declanșatori ce induc schimbări ale compoziției și funcționalității microflorei intestinale. În acest aspect, mediul și stilul de viață, membrii familiei și rudele apropiate (frații) au fost, de asemenea, descriși ca factori ambientali care influențează colonizarea intestinală de către microorganisme. Locația geografică are, de asemenea, un impact asupra microbiotei, deoarece diferențele de microbiotă sunt legate de tiparele alimentare și stilul de viață dintr-o anumită zonă (oraș, sat, țară, religie etc.). Mai mult, s-a stabilit că modelele comune de dezvoltare a microbiomului intestinal au fost identificate în primul an de viață la toate populațiile, iar bifidobacteriile au fost grupul cel mai răspândit, dominând microbiota sugarului din toate cele trei grupuri în această perioadă.

S-a demonstrat, că statutul fiziologic al organismului gazdă de asemenea influențează microbiota intestinală. În special s-a dovedit că obezitatea este asociată cu o microfloră intestinală alterată și induce modificări în compoziția acesteia, în particular, influențează negativ efectivul numeric al *Bacteroidetes*, care unul dintre cele mai abundente filumuri din intestin [47].

În acest aspect prezintă interes studiul microbiotei intestinale a populației în vârstă. Mai multe studii (de exemplu, ELDERMET în Irlanda și CENIT în Spania) au avut ca scop determinarea specificului modificărilor microbiotei intestinale odată cu îmbătrânirea. S-a stabilit că microbiota persoanelor în vârstă (peste 65 de ani) prezintă variații interindividuale mai mari decât cea a adulților. De asemenea, s-a constatat că microbiota centenarilor este mai puțin diversă decât cea a adulților și persoanelor mai tinere. La persoanele bătrâne s-a semnalat o creștere a anaerobilor facultativi, cum ar fi *Proteobacteria* și Bacilli, și o scădere a bacteriilor specifice, cum ar fi bacteriile *Faecalibacterium prauznitzii* și *Clostridium cluster XIVa*. De asemenea, s-a determinat că microbiota centenarilor arată un nivel scăzut de *Bacteroides*, *Bifidobacterium* și *Enterobacteriaceae*, în timp ce pentru *Clostridium spp.* nivelurile au fost crescute în comparație cu persoanele mai tinere. Relevanța acestor modificări observate în timpul îmbătrânirii nu este încă pe deplin înțeleasă și sunt necesare pe viitor alte studii (în special studii de intervenție alimentară) pentru a investiga dacă modificarea tiparului alimentar al persoanelor în vârstă poate influența microbiota intestinală într-un mod care este benefic pentru sănătatea lor generală [28].

În general, microbiota intestinală a unui individ poate fi privită ca un continuum, care la un capăt este predominat de membrii din filumul

Bacteroidetes, iar la celălalt capăt – de *Firmicutes*. În plus, atunci când microbiota intestinală a unui individ a atins punctul său stabil, aceasta este constantă pentru o perioadă semnificativă de timp. Semnificația acestei stabilități a microflorei intestinale poate fi dedusă din faptul că microorganismele pe parcursul creșterii și dezvoltării organismului gazdă ocupă o nișă (sau organismul oferă această nișă). Această nișă reprezintă garantul că funcțiile importante ale microbiomului sunt întotdeauna prezente. Mai mult, această stabilitate poate fi benefică și pentru sistemul imunitar înăscut, întrucât va percepe aceeași microbiotă ca parte indispensabilă a organismului său.

Astfel, putem presupune că pe parcursul dezvoltării postnatale a organismului (creșterii și dezvoltării), la anumite etape, predomină anumiți reprezentanți ai microbiotei intestinale, care au cele mai mari beneficii pentru organism la acel moment.

Concluzii

1. Comunitățile microbiene din tractul gastrointestinal joacă un rol major în sănătatea și patologia umană, influențând diverse segmente ale acestuia prin concentrația și compoziția specifică de bacterii.

2. Incidența bacteriilor în diferite segmente ale tubului digestiv este determinată de condițiile de existență pentru bacterii (aerobe/anaerobe, indicii pH etc.), ceea ce dictează colonizarea acestora de anumite specii de bacterii, iar concentrația de oxigen de-a lungul intestinului, precum și în timpul vieții timpurii reprezintă unul din factori determinanți majori ai compoziției bacteriene.

3. Colonizarea corectă a tractului digestiv imediat după naștere este esențială pentru sănătatea pe termen lung, influențând dezvoltarea tractului gastrointestinal și a sistemului imunitar și stabilind baza microbiomului adult. Factori precum modul de naștere, alăptarea, nutriția și modularea microbiomului de către sistemul imunitar sunt determinanți cheie în acest proces.

4. Succesiunea microorganismelor în microbiomul intestinal reflectă un proces ecologic complex similar cu succesiunile din ecosistemele terestre, unde fiecare etapă a dezvoltării influențează formarea și stabilizarea microbiotei, de la stabilirea speciilor-pionier la tranziția către o compoziție microbială matură și stabilă, cu implicații semnificative pentru sănătatea și funcția imunitară a gazdei.

Bibliografie

1. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. In: *Nature*. 2011, nr. 473(7346), pp. 174-80. doi: 10.1038/nature09944.
2. Arweiler N.B. et al. The Oral Microbiome. In: *Journal of Clinical Periodontology*. 2016, 43(1), 12-17.
3. Azad M. B., Konya T., Maughan H. et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. In: *Canadian Medical Association Journal*. 2013, 185(5), pp. 385-394.
4. Bik E.M. et al. Molecular Analysis of the Bacterial Microbiota in the Human Stomach. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006, 103(3), 747-752.
5. Delgado S. et al. Microbiota of the Gastric Mucosa and Its Role in Gastric Diseases. In: *World Journal of Gastroenterology* 2013, 19(30), 4967-4978.
6. Deo P.N., Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. In: *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019, 23(1), pp. 122-128. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP.304.18.
7. Derrien M., Alvarez A.S., De Vos W.M. The Gut Microbiota in the First Decade of Life. In: *Trends Microbiol*. 2019, nr. 27(12), pp. 997-1010. doi: 10.1016/j.tim.2019.08.001.
8. Dieterich W., Schink M., Zopf Y. Microbiota in the Gastrointestinal Tract. In: *Med Sci (Basel)*. 2018, 6(4), p.116. doi: 10.3390/medsci6040116.
9. Donaldson G.P. et al. The Gut Microbiota and Host Health: A New Theory of Metabolic Disease. In: *Current Opinion in Microbiology*, 2015, 25, pp. 91-98.
10. Engstrand L. et al. The Gastric Microbiota: Composition, Function, and Role in Gastric Diseases. In: *Current Opinion in Gastroenterology*, 2013, 29(6), pp. 602-608.
11. Hollister E.B., Riehle K., Vandenplas Y. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. In: *Microbiome*. 2015, nr. 3, p. 36. doi: 10.1186/s40168-015-0101-x.
12. Johnson C.L., Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. In: *Pediatrics*. 2012, 129(5), pp. 950-960. doi: 10.1542/peds.2011-2736.
13. Kaiko G.E., Stappenbeck T.S. Host-microbe interactions shaping the gastrointestinal environment. In: *Trends Immunol*. 2014, 35(11), pp. 538-548. doi: 10.1016/j.it.2014.08.002.
14. Kastl A.J. Jr., Terry N.A., Wu G.D., Albenberg L.G. The Structure and Function of the Human Small Intestinal Microbiota: Current Understanding and Future Directions. In: *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020, 9(1), 33-45. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.07.006.

15. Kordy K., Gaufin T., Mwangi M., Li F., Cerini C., Lee D.J. et al. Contributions to human breast milk microbiome and enteromammary transfer of *Bifidobacterium breve*. In: *PLoS One*. 2020, 15(1), p. e0219633.
16. Makino H., Kushihiro A., Ishikawa E. et al. Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. In: *Appl Environ Microbiol*. 2011, 77(19), pp. 6788-6793.
17. Martinez-Guryn K. et al. The microbiota of the small intestine: composition and functional contributions. In: *Journal of Digestive Diseases*. 2018, 19(2), pp. 97-104.
18. May M. et al. Diverse Bacterial Communities in the Esophagus: Understanding Their Role in Esophageal Diseases. In: *Gastroenterology*. 2018, 154(3), pp. 568-575.
19. Nardone G. et al. *Helicobacter pylori* and the gastric microbiota: a new perspective on gastric health. In: *Gastroenterology Clinics of North America*. 2015, 44(1), pp. 51-63.
20. Park H. et al. Role of the Gut Microbiota in Health and Chronic GI Disease. Probiotics Prebiotics Anim. Heal. Food Saf. Cham: Springer International Publishing, 2018. pp. 35-62.
21. Pei Z., Bini E.J., Yang L., Zhou M, Francois F., Blaser M.J. Bacterial biota in the human distal esophagus. In: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004, 101(12), pp. 4250-4255.
22. Penders J., Thijs C., Vink C. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. In: *Pediatrics*. 2006, 118(2), pp. 511-521.
23. Perera M. et al. Oral microbiota diversity and its impact on systemic health. In: *Journal of Oral Microbiology*. 2016, 8(1), pp. 30129.
24. Perez PF, Dore J, Leclerc M. et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? In: *Pediatrics*. 2007, 119, pp. e724-e732.
25. Pushpanathan P. et al. The Human Gut Microbiome: Current Insights and Future Directions. In: *Microorganisms*. 2019, 7(8), p. 259.
26. Ringel-Kulka T., Cheng J., Ringel Y. et al. Intestinal microbiota in healthy U.S. young children and adults--a high throughput microarray analysis. In: *PLoS One*. 2013, nr. 8(5), p. e64315. doi: 10.1371/journal.pone.0064315.
27. Rodriguez A.D., Ryan P.M., Toro Monjaraz E.M. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children: A State-Of-The-Art Review. In: *Front. Pediatrics*. 2019, 7, p. 363.
28. Rodríguez J.M., Murphy K., Stanton C. et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. In: *Microb Ecol Health Dis*. 2015, 26, p. 26050. doi: 10.3402/mehd.v26.26050.
29. Sainsus N., Velciu A., Timošco M., Proca (Bogdan) V. Componenta bacteriocenozei intestinale la copii în perioada timpurie postnatală. In: *Analele*

Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. 2009, nr. 2(10), pp. 39-44. ISSN 1857-1719.

30. Selma-Royo M., Calatayud Arroyo M., García-Mantrana I. et al. Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: impact on host response and intestinal function. In: *Microbiome*. 2020, 8, p. 167. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00940-8>

31. Senn V., Bassler D., Choudhury R. Microbial colonization from the fetus to early childhood – A comprehensive review. In: *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020, 10, p. 573735. doi: 10.3389/fcimb.2020.573735.

32. Singh P., Al Mohammadi N., Murugesan S. et al. Unveiling the dynamics of the breast milk microbiome: impact of lactation stage and gestational age. In: *J Transl Med.* 2023, 21, p. 784. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04656-9>

33. Stewart C.J. et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. In: *Nature*. 2018, 562 (7728), pp. 583-588.

34. Thadepalli H., Lou M.A., Bach V.T., Matsui T.K., Mandal A.K. Microflora of the human small intestine. In: *Am J Surg.* 1979, 138, pp. 845-850.

35. Thongaram T. et al. Human milk oligosaccharide consumption by probiotic lactobacilli and bifidobacteria. In: *Journal of Dairy Science*. 2017, 100(1), pp. 772-782.

36. Timmerman H.M. et al. Association between milk feeding patterns and fecal microbiota composition of infants at 1 month of age. In: *The Journal of Pediatrics*. 2017, 180, pp. 54-61.

37. Timoșco M. Dismicrobismul intestinal și disfuncțiile diareice – componente ale stării sănătății organismului. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2019, nr. 4(82), pp. 367-370. ISSN 1729-8687.

38. Timoșco M., Bogdan V., Velciu A. Utilitatea unor genuri de bacterii intestinale și semnificația lor în sănătatea organismului. In: *Studia Universitatis Moldaviae. Seria Științe Reale și ale Naturii*. 2016, nr. 6(96), pp. 52-57. ISSN 1814-3237.

39. Timoșco M., Velciu A., Bogdan V. Starea bacteriocenozei intestinale ca factor de semnalizare a dereglărilor în sănătate. In: *Buletin de Perinatologie*. 2015, nr. 3(67), pp. 54-58. ISSN 1810-5289.

40. Van Den Bogert B. et al. Immunomodulatory properties of streptococcus and veillonella isolates from the human small intestine microbiota. In: *PLoS One*. 2014. V. 9, № 12. pp. 114-277.

41. Velciu A., Timoșco M., Ciochină V. Reconstituirea bacteriocenozei intestinale la copii. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*. 2013, nr. 3(321), pp. 13-18. ISSN 1857-064X.

42. Velciu A., Timoșco M., Sainsus N., Bogdan V. Bacteriocenoza intestinală a copiilor cu divers mod de constituire. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2008, nr. 2(9), pp. 61-64. ISSN 1857-1719.

43. Velciu A., Timoshko M. The comparison of separate genera of intestinal bacterias of children in dependence of health status. In: *Microbial Biotechnology*, 12-13 octombrie 2016, Chişinău. Chişinău, Republica Moldova: Institutul de Microbiologie şi Biotehnologie, 2016, Ediţia 3, p. 111.
44. Weaver L.T., Ewing G., Taylor M.J., Wiggins R. Bacterial flora of human colostrum. In: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019, 9(3), pp. 314-321.
45. Yu Z.T. et al. Human milk oligosaccharides: their properties, biosynthesis, and potential benefits. In: *Nutrition Reviews*. 2013, 71(7), pp. 466-481.
46. Zhao L., Liu Q., Cao J. et al. Lactation improves maternal health by reducing the risk of metabolic syndrome. In: *Molecular Nutrition & Food Research*. 2020.
47. Ziemer C.J. et al. Gut microbiota and its role in human health and disease. In: *Journal of Microbiological Methods*. 2014, 107, pp. 17-25.
48. Фурдуй Т., Чокінэ В., Фурдуй В., Вrabіе В., Бодруг А., Полякова Л., Георгу З., Житарь Ю. Пребиотики, пробиотики и эубиотики – важнейшие компоненты саногенных рационов питания человека. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*. 2014, nr. 3(324), pp. 32-38. ISSN 1857-064X.