

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
Ústav porodní asistence

Simona GRULICHOVÁ

Vliv perinatálních faktorů na střevní mikroflóru novorozence

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Soňa Šuláková

Olomouc 2022

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

V Olomouci 28. dubna 2022

podpis

Děkuji vedoucí mé práce, MUDr. Soně Šulákové, za její odborné vedení, cenné rady, připomínky a za čas, který mi věnovala při tvorbě práce. Děkuji také celé své rodině, příteli a přátelům za podporu během studia.

ANOTACE

Typ závěrečné práce:	Bakalářská práce
Téma práce:	Mikrobiom novorozence
Název práce:	Vliv perinatálních faktorů na střevní mikroflóru novorozence
Název práce v AJ:	Influence of perinatal factors on the gut microbiota of the newborn
Datum zadání:	2021-11-30
Datum odevzdání:	2022-04-28
Vysoká škola, fakulta, ústav:	Univerzita Palackého v Olomouci Fakulta zdravotnických věd Ústav porodní asistence
Autor práce:	Grulichová Simona
Vedoucí práce:	MUDr. Soňa Šuláková
Oponent práce:	Mgr. et Mgr. Věra Dostalíková
Abstrakt v ČJ:	<p>Dlouhou dobu bylo považováno prostředí děložní dutiny za sterilní a k první interakci novorozence s mikroorganismy mělo dojít až během porodu. Byly však detekovány mikroby ve vzorcích smolky, pupečníku a placentární tkáně, což dokazuje kontakt plodu s mikroorganismy již během nitroděložního vývoje. Přehledová bakalářská práce se zabývá vlivem perinatálních faktorů na složení střevního mikrobiálního osídlení novorozence. Předkládá aktuální publikované poznatky o střevní mikroflóře novorozence a několika perinatálních faktorech, jako je stres, strava matky, antibiotická terapie, kojení a gestační věk, které ji mohou značně ovlivnit. Střevní mikrobiota se v raném věku účastní řady biologických procesů a její dysbióza se může pojit se zvýšeným rizikem některých onemocnění jak v dětském, tak pozdním věku. Klíčovou roli při</p>

počáteční kolonizaci novorozence má ale podle řady studií způsob porodu. Novorozenci po císařském řezu mají ve srovnání s novorozenci po vaginálním způsobu porodu vyšší riziko některých autoimunitních onemocnění, jako jsou astma bronchiale a zánětlivá střevní onemocnění, nadváhy a potravinové alergie. Vzhledem ke stále se zvyšujícímu počtu provedených císařských řezů přichází nová metoda zvaná vaginal seeding, která se snaží minimalizovat tyto odchylky ve skladbě intestinální mikrobioty mezi novorozenci po rozdílných způsobech porodu. Ze získaných poznatků nelze jednoznačně určit prospěšnost této metody, protože kromě řady benefitů hrozí mimo jiné i přenos infekčních onemocnění z matky na novorozence. Pro dohledání aktuálních a validních poznatků byly použity databáze PubMed, Ovid, EBSCO a Google Scholar. Bylo dohledáno celkem 153 dokumentů, z nichž pro tvorbu bakalářské práce bylo použito 47 dokumentů, z toho 44 cizojazyčných.

Abstrakt v AJ:

For a long time, the environment of the uterine cavity was considered to be sterile and the first interaction of a newborn with microorganisms happened during childbirth. However, microbes have been detected in the samples of meconium, umbilical cord and placental tissues, which proves that contact of fetus with microorganisms already happens during intrauterine development. Research in this bachelor thesis deals with the influence of perinatal factors on neonatal gut microbiota. It presents published findings about the intestinal microbiota of the newborn and several perinatal factors, such as stress, mother's diet, antibiotic therapy,

breastfeeding and gestational age, which can significantly affect it. The early-life gut microbiota is involved in many biological processes, and its dysbiosis may be associated with an increased risk of some diseases in early and later life. According to a number of studies, the key role in the initial microbial colonization of the newborn has the mode of delivery. Newborns after cesarean section have a higher risk of some autoimmune diseases, such as asthma bronchiale and inflammatory bowel disease, overweight and food allergies compared to newborns after vaginal delivery. Due to the increasing number of performed cesarean sections, a new method called vaginal seeding is developed, which is trying to minimize variations in the composition of intestinal microbiota among newborns after different modes of delivery. The benefits of this method cannot be clearly determined from the acquired studies, because except for many benefits of this method, there are also some risks like the transmission of infectious diseases from mother to newborn. The PubMed, Ovid, EBSCO and Google Scholar databases were used to find current and valid knowledge. A total of 153 papers were found, 47 papers were used for the creation of the bachelor's thesis, of which 44 were in foreign languages.

Klíčová slova v ČJ:

Střevní mikroflóra, novorozenec, kojení, způsob porodu, perinatální faktory, vaginal seeding

Klíčová slova v AJ:

Gut microbiota, neonatal, breastfeeding, mode of delivery, perinatal factors, vaginal seeding

Rozsah:

47 stran/ 0 příloh

Obsah

Úvod	8
1 Popis rešeršní činnosti	10
2 Mikrobiom a mikrobiota člověka	11
2.1 Střevní mikrobiota	12
2.2 Perinatální faktory ovlivňující střevní mikrobiotu novorozence	15
2.2.1 Způsob porodu	25
2.3 Vaginal seeding	32
2.4 Význam a limitace dohledaných poznatků	36
Závěr	38
Referenční seznam	40
Seznam zkratk	47

Úvod

Jednou z nejrozmanitějších a nejvýznamnějších mikrobiot lidského těla je střevní mikroflóra (Záhumenský, Hederlingová, Pšenková, 2017, s. 211-217). K jejímu formování dochází již během nitroděložního vývoje (Wang et al., 2020, s. 763-781). Složení střevní mikrobioty je silně individuální a existuje celá řada faktorů, které ho ovlivňují (Záhumenský, Hederlingová, Pšenková, 2017, s. 211-217). V novorozeneckém období tyto faktory označujeme jako perinatální faktory. Mezi nejdůležitější z nich řadíme expozici lékům (zejména antibiotikům), stravu matky během těhotenství, typ podávané výživy novorozenci, stres matky, gestační věk novorozence a způsob porodu. Právě tyto faktory mohou narušit fyziologickou kolonizaci střev mikroorganismy, což může způsobit odchylky v mnoha biologických procesech, na kterých se střevní mikroflóra podílí. Jedná se zejména o zrání imunitního systému, centrální nervové soustavy a metabolismu (Wang et al., 2020, s. 763-781).

Klíčový faktor, jež ovlivňuje skladbu střevní mikrobioty v raném věku, je pravděpodobně způsob porodu, a to z toho důvodu, že v průběhu vaginálního porodu a císařského řezu přichází během prvních minut života novorozenec do kontaktu s odlišnými mikroflórami (Martin et al., 2016, s. 1-30). Ochuzení novorozenců po císařském řezu o kontakt s mateřskou vaginální mikroflórou během porodu může způsobit zvýšené riziko propuknutí některých imunitních onemocnění jako je astma bronchiale, juvenilní artritida, autoimunitní zánětlivé střevní onemocnění, leukémie a další (Sevelsted et al., 2015, s. 93-98). Řada dalších studií spojuje narušenou střevní mikroflóru po císařském řezu také s rizikem rozvoje obezity, alergií či onemocnění diabetes mellitus (Bokulich et al., 2016, s. nevedeno, Zietek et al., 2020, s.709-713, Butler et al., 2020, s. nevedeno).

V souvislosti s tímto je možno si položit otázky: Jaké jsou aktuální poznatky o vlivu perinatálních faktorů na složení střevní mikroflóry novorozence? Jaké existují nejnovější poznatky o eliminaci odchylek ve skladbě střevní mikrobioty mezi novorozenci po císařském řezu a vaginálním porodu?

Cílem práce je sumarizovat aktuální dohledané publikované poznatky o vlivu perinatálních faktorů na střevní mikroflóru novorozence a o možných intervencích, které mohou zmírnit odlišnosti ve složení střevní mikrobioty mezi novorozenci po rozdílných způsobech porodu.

Cíl bakalářské práce je blíže specifikován v dílčích cílech:

Cíl 1: Sumarizace dohledaných publikovaných aktuálních poznatků o vlivu kojení, antibiotické terapie, stravy matky, gestačního věku a stresu na složení střevní mikroflóry novorozence.

Cíl 2: Sumarizace dohledaných publikovaných aktuálních poznatků o vlivu způsobu porodu na složení střevní mikroflóry novorozence.

Cíl 3: Sumarizace dohledaných publikovaných aktuálních poznatků o benefitech a možných rizicích metody vaginal seeding.

Vstupní studijní literatura:

NEU, Josef, 2021. Microbiome in Prenatal and Neonatal Life. United States: Elsevier Science Publishing Co. ISBN 9780128205907.

HARMAN, Toni a Alex WAKEFORD, 2017. Your Baby's Microbiome. White River Junction, United States: Chelsea Green Publishing Company. ISBN 9781603586955.

CLAASSEN, H.J.H.M, P.D. BROWNE a Michael CABANA, 2017. Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood. Wageningen Academic Publishers. ISBN 978-90-8686-294-8.

WANG, Shaopu, Muireann EGAN, C Anthony RYAN, Patrick BOYAVAL, Eugene M DEMPSEY, R Paul ROSS a Catherine STANTON, 2020. A good start in life is important—perinatal factors dictate early microbiota development and longer term maturation. FEMS Microbiology Reviews [online]. 44(6), 763-781 [cit. 2021-10-28]. ISSN 01686445. Dostupné z: doi:10.1093/femsre/fuaa030

1 Popis rešeršní činnosti

Vyhledávací kritéria:

Klíčová slova v ČJ: mikrobiom, střevní mikroflóra, novorozenec, způsob porodu, perinatální faktory, strava, stres, kojení, antibiotická terapie, gestační věk, vaginal seeding

Klíčová slova v AJ: microbiome, gut microbiota, neonatal, mode of delivery, perinatal factors, diet, stress, breastfeeding, antibiotic therapy, gestational age, vaginal seeding

Jazyk: český, anglický, slovenský

Období: 2015–2021

Další kritéria: recenzovaná periodika, dostupnost plných textů

Databáze: PubMed, Ovid, EBSCO, Google Scholar

Nalezeno: 153 dokumentů

Vyřazující kritéria:

- duplicitní dokumenty
- obsahová nekompatibilita s cíli práce
- kvalifikační práce

Sumarizace využitých databází a dohledaných dokumentů:

PubMed: 15

Ovid: 8

EBSCO: 20

Google Scholar: 4

V rámci rešeršní činnosti bylo pro tvorbu bakalářské práce použito 47 dohledaných dokumentů, z toho 44 cizojazyčných, dále také oficiální webové stránky Americké asociace porodníků a gynekologů a Světové zdravotnické organizace.

Kompletní seznam zdrojů pro bakalářskou práci je uveden v referenčním seznamu.

2 Mikrobiom a mikrobiota člověka

Mikrobiom člověka je tvořen mikroorganismy a jejich genomy, které osídlují lidské tělo (Záhumenský, Hederlingová, Pšenková, 2017, s. 211-217). Z řady mikroorganismů se jedná o bakterie, archea, nižší a vyšší eukaryota a viry (Marchesi, Ravel, 2015, s. neuvedeno). Tento pojem zahrnuje mikroorganismy jak z povrchu našeho těla, tak ty, jež žijí uvnitř. Dohromady se jejich hmotnost pohybuje okolo necelých 2 000 gramů (Ryšávka, 2019, s. 263-266). Složení mikrobiomu jedince je silně individuální, proměnné a je budováno postupně. Značnou roli při kolonizaci mikroorganismů hrají genetická predispozice a faktory, kterým je jedinec vystaven ve vnějším prostředí (Krejsek, 2019, s. 75-79). Podílí se na tom také stravovací návyky, životní styl a geografické prostředí, ve kterém jedinec žije (Záhumenský, Hederlingová, Pšenková, 2017, s. 211-217). Kromě toho dokáže složení mikrobiomu ovlivnit také užívání antibiotických preparátů (Ryšávka, 2019, s. 263-266). Pojem mikrobiota označuje mikroorganismy kolonizující v konkrétním prostředí (Marchesi, Ravel, 2015, s. neuvedeno). Mikrobiota člověka tedy popisuje mikroorganismy přítomné na určité části těla (Záhumenský, Hederlingová, Pšenková, 2017, s. 211-217).

Na prvním místě v množství mikroorganismů je mikrobiota střevní (Záhumenský, Hederlingová, Pšenková, 2017, s. 211-217). Z pohledu vlivu mikrobiomu na zdraví člověka se střevní mikroflóra řadí mezi ty nejvýznamnější (Bobková et al., 2021, s. 55-59). Vlastní mikrobiální osídlení je však přítomno také ve vaginální sliznici, dutině ústní, plicích a na kůži (Záhumenský, Hederlingová, Pšenková, 2017, s. 211-217). V roce 2018 byla dokonce prokázána přítomnost bakteriální DNA také v mozku, což se dříve nepředpokládalo díky bariéře, která tvoří přechod mezi mozkovou tkání a mozkovými kapilárami (Ryšávka, 2019, s. 263-266). Během těhotenství má svou vlastní mikrobiální kolonizaci také amniální dutina a placenta. Již v průběhu nitroděložního vývoje dochází tedy k interakci makroorganismu s mikroorganismy, které jsou prokázány jak v placentě, tak v plodové vodě a smolce plodu. Tento kontakt je důležitým faktorem při vývoji buněčné imunity plodu (Záhumenský, Hederlingová, Pšenková, 2017, s. 211-217).

2.1 Střevní mikrobiota

Jednou z nejvíce různorodých a pestrých mikrobiot je mikrobiota střevní. Díky své mnohočetnosti a variabilitě je velmi aktuálním tématem a předmětem mnoha zkoumání (Ryšávka, 2019, s. 263-266). Její složení je však velmi individuální. Dříve se předpokládalo, že střevní mikroflóra obsahuje okolo 500 až 1 000 druhů bakterií. Nyní byla potvrzena přítomnost až 35 000 bakteriálních druhů (Záhumenský, Hederlingová, Pšenková, 2017, s. 211-217). Celkem střevo obsahuje i více než 100 triliónů mikroorganismů a díky tomu se stává jednou z nejrozmanitějších mikrobiot lidského těla (Sepová, Dudík, Bilková, 2018, s. 267-273). Množství mikroorganismů se při průběhu trávicím traktem mění. Nejmenší koncentrace je popsána v oblasti žaludku, kde na 1 gram obsahu připadá okolo 10 bakterií. Na konci gastrointestinálního traktu v oblasti konečníku je množství mikroorganismů na 1 gram obsahu několikanásobně vyšší a udává se okolo 1 012 bakterií. Bakteriální osídlení tlustého střeva zastupuje až 70 % všech bakterií mikrobiomu dospělého jedince (Záhumenský, Hederlingová, Pšenková, 2017, s. 211-217). I když je složení střevní mikrobioty vždy jedinečné, existuje skupina mikrobiálních DNA genů, která je přítomná téměř u všech jedinců. Kromě stravy je však silně ovlivněna také naším věkem. U dospělých jedinců můžeme ve střevní mikrobiotě detekovat zejména dva hlavní bakteriální kmény, a to gramnegativní *Bacteroidetes* a grampozitivní *Firmicutes*. V menším počtu samozřejmě nalezneme i kmény jako jsou *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* a *Fusobacteria* (Sepová, Dudík, Bilková, 2018, s. 267-273). Nepřiměřený poměr mezi bakteriemi kmenů *Firmicutes* a *Bacteroidetes* je jedním z faktorů, který zvyšuje náchylnost k některým onemocněním (Záhumenský, Hederlingová, Pšenková, 2017, s. 211-217). Složení mikroorganismů ve střevě dospělého člověka je v porovnání s dětmi a novorozenci relativně stálé, ale studie prokázaly, že způsob stravování ho může značně ovlivnit (Sepová, Dudík, Bilková, 2018, s. 267-273).

Skladba střevní mikrobioty v novorozeneckém období má vliv na korektní vývoj a zrání imunitního systému. Správné složení střevní mikroflóry způsobené kolonizací zdraví přínosnými mikroorganismy v raném dětství přispívá ke vzniku imunotolerance. To může výrazně zmenšit šanci propuknutí autoimunitních onemocnění (Sepová, Dudík, Bilková, 2018, s. 267-273). Odchylné získávání mikroorganismů střevní flóry může zpomalit zrání nebo změnit vývoj imunitního systému. Vzhledem k vzájemnému vztahu mezi vyvíjející se střevní mikrobiotou a imunitním systémem může mít vývoj

střevního mikrobiálního osídlení v raném věku dlouhodobé následky. Narušení střevní mikroflóry v prvních dnech života je spojeno s řadou onemocnění, včetně průjemových a zánětlivých střevních chorob, a potravinových alergií (Zijlmans et al., 2015, s. 233-245). Kromě toho mohou odchylky ve složení střevní mikroflóry souviset také s úzkostnými poruchami, narušením koncentrace a roztroušenou sklerózou (Záhumenský, Hederlingová, Pšenková, 2017, s. 211-217). Stále více důkazů ukazuje, že v etiologii poruch autistického spektra hrají velmi důležitou roli faktory životního prostředí. Nedávné studie odhalily rozdíly mezi střevní mikroflórou u pacientů s PAS a u zdravých jedinců, což naznačuje, že PAS je úzce spojena s nevyváženou střevní mikrobiotou. Stále však není jasné, zda tato nerovnováha je činitelem způsobujícím PAS nebo zda mikrobiální změny jsou způsobeny tímto onemocněním (Fu, Lee, Wang, 2021, s. 1-13). Nastává také úvaha o souvislosti mezi touto mikroflórou a neurodegenerativním onemocněním (Ryšávka, 2019, s. 263-266).

U lidí trpících obezitou byla popsána nižší rozmanitost střevní mikroflóry a zároveň vyšší zastoupení bakterií kmenu *Bacteroidetes* oproti *Firmicutes*. Při snížení hmotnosti se osvědčilo užívání probiotických preparátů s obsahem *Lactobacillus* v kombinaci s úpravou stravovacích návyků. Nižší druhová rozmanitost střevní mikroflóry byla popsána také u pacientů s hypertenzí. Kromě toho u nich bylo nalezeno zvýšené množství bakterií rodů *Prevotella* a *Klebsiella* (Záhumenský, Hederlingová, Pšenková, 2017, s. 211-217). Bylo potvrzeno, že snížení počtu bakteriálních zástupců kmenů *Firmicutes* a *Bacteroidetes* a naopak vyšší zastoupení kmenu *Proteobacteria* má významný vliv na vznik některých zánětlivých onemocnění střev, jako je například Crohnova choroba. Konkrétně u tohoto onemocnění je významně sníženo množství bakterie *Faecalibacterium prausnitzii* z kmenu *Firmicutes*, která má protizánětlivé vlastnosti (Sepová, Dudík, Bilková, 2018, s. 267-273).

Střevní mikrobiota novorozence

Během těhotenství matka podporuje vývoj plodu přenosem živin prostřednictvím pupečníku. Zjistilo se, že jakékoli abnormální změny související s matkou během těhotenství a kojení ovlivňují zdravý plodu (Wang et al., 2020, s. 763-781). V posledních letech se stále více pozornosti upíná na kolonizaci novorozeneckého střeva a s tím související poruchy, které mohou mít vliv na jeho další vývoj a fungování v dospělosti (Zietek et al., 2020, s. 709-713). Střevní mikroflóra v raném věku se účastní řady biologických procesů, zejména imunity, metabolismu,

kognitivního a neurologického vývoje. Narušená střevní mikroflóra zvyšuje riziko onemocnění v raném i pozdějším životě (Wang et al., 2020, s. 763-781). Počáteční mikrobiální kolonizace je tedy jedním z nejdůležitějších faktorů ovlivňujících vývoj dítěte, který hraje významnou roli při možném propuknutí některých nemocí (Zietek et al., 2020, s. 709-713). Proces utváření mikroflóry začíná při narození a je řízen souhrou řady faktorů jako jsou genetické faktory, způsob porodu, skladba výživy matky během gravidity, pozdější strava novorozence po narození a další. Nedávné studie, které sledovaly vývoj střevní mikrobioty v prvních dnech života novorozence, nám pomáhají lépe pochopit postupné kroky tohoto procesu, i když stále se značnými nedostatky (Arboleya et al., 2016, s. 649-663). Bylo zjištěno, že řada onemocnění je spojena s abnormální kolonizací střev během prvních dvou let života. Může se jednat o onemocnění jako je diabetes mellitus, alergie, zánětlivá střevní onemocnění a jiné autoimunitní poruchy (Zietek et al., 2020, s. 709-713). Důležité je tedy správné porozumění vzájemného vztahu perinatálních faktorů s mikrobiálním střevním osídlením v raném věku. Ve srovnání s dospělými je složení mikrobioty v novorozeneckém věku náchylnější ke vzniku odchylek při vystavení různým faktorům a následně vyžaduje delší dobu pro správnou úpravu mikrobiálního prostředí (Wang et al., 2020, s. 763-781).

Sterilita fetálního prostředí a možnost přenosu mikroorganismů do děložní dutiny jsou předmětem vědecké diskuse již mnoho let. Dlouhou dobu se zastávala myšlenka, že fetální prostředí zůstane sterilní do doby, než dojde k protržení vaku blan a že střevní trakt novorozence zůstává sterilní až do porodu. Podle této informace by měla být bakteriální kolonizace detekována až několik hodin po porodu. K hodnocení bakteriální DNA ve fetálním prostředí se používá technika PCR testu. Byla potvrzena přítomnost bakterií v placentární tkáni, pupečníku a smolce, což dokazuje fyziologický kontakt plodu s mikroorganismy již během nitroděložního vývoje. Jedním z nejběžnějších typů bakterií, jež se vyskytují v plodové vodě, jsou bakterie z čeledi *Enterobacteriaceae*, zejména rody *Escherichia* a *Shigella* (Zietek et al., 2020, s. 709-713). I přesto, že byly v plodové vodě nalezeny také v malém počtu bakterie rodů *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, je gastrointestinální trakt novorozence stále hodnocen jako sterilní (Sepová, Dudík, Bilková, 2018, s. 267-273). V plodové vodě byl také detekován rod *Propionibacterium*, obdobně jako ve smolce, a dokonce ve vyšším množství než rody *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* (Zietek et al., 2020, s. 709-713). Struktura placentární mikrobioty je při fyziologickém těhotenství v období termínu

podobná orálnímu mikrobiálnímu osídlení (Sepová, Dudík, Bilková, 2018, s. 267-273). V případě zdravé těhotné ženy ve složení dominují *Lactobacillus*, *Propionibacterium* a *Enterobacteriaceae*. Proces osídlení placenty mikroorganismy probíhá hematogenně, kdy mikroby prostupují přes vnitřní výstelku dutiny ústní dále do trávicího traktu, zde do střev a následně do krevního oběhu. V případě nefyziologického průběhu těhotenství se aktivuje placentární imunitní systém, který se projevívá změnou placentární mikrobioty a může vést ke vzniku dlouhodobé zánětlivé reakce. Ze střeva může do placenty proniknout hematogenní cestou *Streptococcus agalactiae* a z pochvy mikroorganismy přítomné při různých patologických stavech jako je třeba bakteriální vaginóza. Preeklampsie, placentární insuficience a předčasný porod mohou být následkem dlouhodobého zánětu v probíhající v placentě (Záhumenský, Hederlingová, Pšenková, 2017, s. 211-217).

2.2 Perinatální faktory ovlivňující střevní mikrobiotu novorozence

Kojení

Složení střevní mikroflóry novorozence výrazně ovlivňuje typ podávané výživy (Sepová, Dudík, Bilková, 2018, s. 267-273). Mezi střevní mikrobiotou novorozence a mikrobiálním profilem mateřského mléka matky je prokázán úzký vztah. Původ lidské mléčné mikroflóry může pocházet z kůže matky a ústní dutiny kojenců nebo může být translokován ze střeva matky enteromamární cestou, ale tato teorie je stále kontroverzní a je třeba ji dále prozkoumat. Mikrobiální osídlení mateřského mléka v průběhu změny kolostra, nejprve na přechodné mléko a poté na zralé mléko, může být variabilní. Bakteriální rody *Pseudomonas*, *Staphylococcus* a *Streptococcus* tvoří hlavní zástupce mikrobiální flóry mateřského mléka. Zbytek mikrobiálního profilu je variabilní v závislosti na různých fázích laktace, zdravotním stavu matky a dalších faktorech (Wang et al., 2020, s. 763-781). Součástí mateřského mléka jsou jedinečné oligosacharidy, které jsou hlavním příjmem uhlíku pro bakterie rodu *Bifidobacterium* a *Bacteroides* (Sepová, Dudík, Bilková, 2018, s. 267-273). Mateřské mléko obsahuje několik stovek bakteriálních druhů v koncentracích 1 000 KTJ/ml, a kojenecké děti tak denně požívají až 800 000 bakterií (Le Doare et al., 2018, s. 361). Zato umělá výživa, kde jsou přítomny oligosacharidy z mléka kravského, přispívá k vývinu střevní mikrobioty, která je podobná střevnímu mikrobiálnímu osídlení zvířecích mláďat (Sepová, Dudík, Bilková, 2018, s. 267-273). Střevní bakteriální osídlení novorozence

v souvislosti s mateřským mlékem matky závisí na věku dítěte. Studie ukázaly, že během prvního týdne života dítěte způsob podávání stravy, ať už výlučné kojení nebo umělá strava, neovlivňuje mikrobiotu ve střevě novorozence. Rozdíl způsobený typem podávané stravy můžeme tedy pozorovat u starších kojenců (Wang et al., 2020, s. 763-781). Faktem tedy je, že kojení neovlivňuje zpočátku střevní mikroflóru v takové míře jako způsob porodu. Na základě toho bylo zjištěno, že novorozenci narození císařským řezem, jež byli krmeni mateřským mlékem, nezískali srovnatelné množství bakteriálního rodu *Bifidobacterium* v prvních sedmi dnech života ve srovnání s vaginálně narozenými kojenci, kterým bylo podáváno umělé mléko (Reyman et al., 2019, s. neuvedeno).

Obecně u kojenných dětí převládají ve střevní mikroflóře bakterie rodu *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* a *Lactococcus* (Sepová, Dudík, Bilková, 2018, s. 267-273). Výlučné kojení po dobu alespoň šesti měsíců je spojeno se sníženou střevní dysbiózou, jež souvisí s průjmem. Nicméně rozdíly ve složení střevního mikrobiálního profilu převládají i po půl roce věku. Střevní mikroflóra výlučně kojenných dětí po tuto dobu je charakterizována stabilnějším bakteriálním složením v prvních měsících života a vyšším relativním výskytem bakteriální čeledi *Bifidobacteriaceae* (Ho et al., 2018, s. 1-13). Ve srovnání s dětmi, kterým je podáváno umělé mléko, mají kojenné děti nižší výskyt různých infekčních onemocnění jako je nekrotizující enterokolitida a infekce dýchacích cest. Rovněž je u nich sníženo riziko dětské obezity a onemocnění diabetes mellitus. Zrání střevní mikroflóry však probíhá rychleji u kojenců, kterým bylo podáváno jak mateřské, tak umělé mléko, v porovnání s kojenci výhradně krměných mateřským mlékem (Wang et al., 2020, s. 763-781). Studie zaměřená na analýzu rozdílu ve střevní mikrobiotě mezi dvěma skupinami kojenců do šesti měsíců věku, a to výlučně kojennými dětmi a kojenci krměnými převážně umělým mlékem, prokázala nižší střevní diverzitu u výlučně kojenných dětí v porovnání s druhou skupinou. Rovněž u dětí, jejichž příjem potravy nebyl tvořen čistě mateřským mlékem, bylo zjištěno vyšší relativní množství bakterií kmenů *Bacteroidetes* a *Firmicutes*. Na úrovni řádů se jednalo zejména o řády *Bacteroidales* a *Clostridiales*. Nejvyšší procentuální zastoupení ve střevním mikrobiálním profilu za čeledi zaujímaly *Bacteroidaceae* a *Veillonellaceae*. V případě nižší klasifikace, tedy na úrovni rodů, došlo k zvýšení množství *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Veillonella* a *Megasphaera*. Naopak bakteriální kmen *Proteobacteria*, zejména čeleď *Enterobacteriaceae*, byl výrazně snížen u této skupiny kojenců (Ho et al., 2018, s. 1-

13). Při další studii bylo zjištěno, že v novorozeneckém až v raném kojeneckém věku, kdy děti konzumují výhradně mléko jako zdroj potravy, jsou ve střevní mikroflóře přítomné geny, jež umožňují prospěšnější využití laktózy, ve vyšším množství (Sepová, Dudík, Bilková, 2018, s. 267-273).

Antibiotická terapie

Kromě časného přechodu z kojení na umělou výživu existují také další perinatální faktory, které narušují správnou kolonizaci střev novorozence. Mezi ně patří mimo jiné císařský řez a užívání antibiotik během těhotenství a porodu při pozitivním GBS nálezu. V poslední době nastal výrazný nárůst chirurgických porodů a s tím i antibiotické profylaxe podávaná při operaci (Zietek et al., 2020, s. 709-713). Zdravotní stav matky během těhotenství je také nesmírně důležitý. Její výživa, užívání antibiotik a stres má vliv na mateřskou střevní mikrobiotu, která může ovlivňovat mikroflóru plodu (Wang et al., 2020, s. 763-781). Vystavení antibiotikům je spojeno s ničivým účinkem na střevní bakteriální flóru. Zavedení časně krátkodobé i dlouhodobé antibiotické terapie může být spojeno se zvýšeným rizikem nadváhy v pozdějším věku a také s dalšími poruchami souvisejícími s hromaděním tuku (Zietek et al., 2020, s. 709-713).

Ve studii, kde sledovali 436 dětí do věku sedmi let se zjistilo, že skupina dětí, jejichž matky byly během druhého nebo třetího trimestru vystaveny antibiotikům, měla až o 84 % vyšší riziko obezity ve srovnání s dětmi matek, které antibiotiky léčeny nebyly (Mueller et al., 2015, s.665-670). Použití antibiotické terapie během porodu u žen s GBS pozitivním nálezem jako prevence infekčních komplikací u novorozenců, včetně sepse, významně narušuje mikrobiální rovnováhu rektovaginální oblasti a tím také správné mikrobiální osídlení novorozence během porodu. Také užívání antibiotik během těhotenství má vliv na složení mikrobioty jak u předčasně narozených, tak u donošených novorozenců a zvyšuje tak riziko časně novorozenecké sepse. Podle studie provedené na donošených novorozencích vystavených antibiotikům během těhotenství a porodu došlo k zvýšenému množství bakterií kmenu *Proteobacteria* a ke sníženému počtu *Actinobacteria* ve stolici, zejména *Bifidobacteria species*, během prvních čtyř týdnů života ve srovnání s novorozenci, kteří nebyli vystaveni antibiotikům (Zietek et al., 2020, s. 709-713). V jiné studii, do které bylo zapojeno 98 těhotných žen, bylo potvrzeno, že perinatální expozice antibiotikům vyvolala narušení rovnováhy mezi jednotlivými bakteriemi poševní mikroflóry matky a mikroflóry novorozeneckého střeva. Zároveň zdůrazňuje významný pokles v množství bakterií rodu *Lactobacillus*

u žen a novorozenců vystaveným antibiotikům (Zhou et al., 2020, s. neuvedeno). *Lactobacillus* je standardně přítomen v dětské střevní mikroflóře. Napomáhá vývoji zdravé imunity a snižuje propustnost střevního epitelu (Vogel, Brito, Callaghan, 2020, s. 1-9). Donošení novorozenci bez antibiotické terapie neměli žádné známky sepse, zatímco u donošených nebo předčasně narozených novorozenců po peripartální antibiotické léčbě byla diagnostikovaná nejméně jedna sepse s časným nástupem (Zhou et al., 2020, s. neuvedeno). Časná empirická antibiotická terapie u novorozenců zvyšuje riziko nekrotizující enterokolitidy a pozdní sepse, zatímco mateřská intrapartální antibiotická profylaxe je spojena se zánětlivými střevními onemocněními, obezitou a atopickými onemocněními u novorozenců (Zietek et al., 2020, s. 709-713). Jiná studie také popisuje možný vztah mezi expozicí antibiotik během těhotenství a následným rizikem rozvoje astmatu (Wang et al., 2020, s. 763-781). Užívání vhodně zvolených probiotik při antibiotické léčbě má příznivý vliv jak na matku, tak na plod. V rámci prevence metabolických komplikací se doporučuje užívat kvalitní probiotika v kombinaci s individuálně sestavenou vysoce výživnou dietou (Zietek et al., 2020, s. 709-713).

Strava matky

Výživa matky během těhotenství má velmi podstatný vliv jak na její zdraví, tak na zdraví novorozence (García-Mantrana et al., 2020, s. 962-978). Makroživiny a mikroživiny ve stravě těhotné poskytují základní výživu pro růst plodu (Wang et al., 2020, s. 763-781). Informace o roli specifických složek stravy během gravidity na mateřskou střevní mikroflóru a tím i potenciální účinky na novorozeneckou mikroflóru jsou stále omezené (García-Mantrana et al., 2020, s. 962-978). Mnoho studií však naznačuje přenos střevní mikroflóry matky na dítě během novorozeneckého období (Wang et al., 2021, s. 1-12). Popisovaná studie také potvrdila, že strava matky, jež zčásti utváří mateřskou mikroflóru, ovlivňuje počáteční mikrobiální osídlení novorozence. Do studie bylo zapojeno 86 rodiček a byly rozděleny do dvou skupin. První skupinu tvořily matky, jejichž strava byla z větší části tvořena sacharidy a živočišnými bílkovinami, zatímco druhá skupina byla spojena s vyšším příjmem rostlinných bílkovin a vlákniny. Bylo zjištěno, že vyšší četnost bakterií kmenu *Firmicutes* ve střevní mikroflóře jak matky, tak novorozence, byla pozorována u první skupiny. Kromě toho byla střevní mikroflóra novorozenců matek první skupiny spojena s výrazně nižším počtem *Proteobacteria*. U novorozenců matek patřících do druhé

skupiny bylo střevní osídlení novorozence spojeno s nižším počtem jak bakterií kmenu *Firmicutes*, tak *Bacteroidetes* (García-Mantrana et al., 2020, s. 962-978).

Další výzkum se zabýval vlivem stravy s vysokým obsahem tuku u matky v těhotenství na mikrobiom novorozence. Bylo zjištěno, že vyšší příjem tuků ve stravě rodičky je spojen s významným obohacením střevní mikrobioty novorozence bakteriemi rodu *Enterococcus*. Zároveň byl v souvislosti s danou gestační dietou matky v novorozeneckém střevním mikrobiálním osídlení potvrzen snížený počet bakterií rodu *Bacteroides*, které napomáhají vývoji slizniční imunity. Přetrvávající nedostatek bakterií rodu *Bacteroides* ve střevě může negativně ovlivňovat časný imunitní vývoj a přispívat k riziku rozvoji obezity. Kromě toho se účastní zpracování komplexních polysacharidů, včetně oligosacharidů mateřského mléka, které mohou být pro člověka jinak nevyužitelné. Přeměna těchto polysacharidů na mastné kyseliny poskytuje člověku hlavní zdroj energie a ta je důležitá pro správný růst dítěte (Chu et al., 2016, s. 1-12). Následující studie se zabývala kromě stravy matky v těhotenství také vlivem alkoholu na střevní mikroflóru novorozence. Výzkum opět potvrzuje, že rostlinná strava je spojena s nárůstem zdraví prospěšných *Bifidobacterium*, zatímco stravování s vysokým obsahem živočišných tuků a bílkovin způsobuje zvýšené množství bakterií kmenu *Firmicutes*. Část žen konzumuje alkohol během stresových a obtížných situací, často ještě před potvrzením těhotenství. Ukázalo se, že některé ženy pijí alkohol i přes opakovaná varování i nadále během gravidity. Požívání alkoholu u těhotné má nepříznivé důsledky na zdraví a vývoj plodu. Kromě fetálního alkoholového syndromu a syndromu náhlého úmrtí kojence je konzumace alkoholu v graviditě spojena s dalšími abnormalitami, včetně narušeného střevního mikrobiálního osídlení novorozence. Bylo prokázáno, že krátkodobé i dlouhodobé požívání alkoholu u matky může vést ke specifické změně složení střevní mikrobioty novorozence. Alkohol vede ke snížení četnosti bakterií kmenu *Firmicutes* a zvýšení rodu *Megamonas* ve střevní mikroflóře novorozence. Bakterie rodu *Megamonas* jsou spojené s vážnými depresivními poruchami (Wang et al., 2021, s. 1-12).

Gestační věk

Celosvětové množství předčasně narozených dětí, tedy před ukončeným 37. týdnem gravidity, se odhaduje až na 15 miliónů každý rok a stále se zvyšuje. Statisticky to připadá na více než 1 z 10 narozených dětí. Komplikace způsobené předčasným porodem jsou hlavní příčinou úmrtí u dětí do věku 5 let a v roce 2015 jsou zodpovědné

za přibližně 1 milion úmrtí (World Health Organization, 2018, s. nevedeno). Bylo zjištěno, že střevní mikroflóra předčasně narozených novorozenců se výrazně liší od termínově narozených dětí (Heida et al., 2021, s. 1-12). Střevní mikroflóra předčasně narozených novorozenců je kolonizována přibližně desetinásobně menším počtem bakteriálních druhů než střevní mikrobiota termínově narozených novorozenců. Je kompozičně odlišná a podle některých studií nezávislá na způsobu porodu (Gibson et al., 2016, s. nevedeno).

Na stanovení vlivu způsobu porodu u předčasně narozených dětí na střevní mikrobiální osídlení se zaměřila studie z roku 2017. Bylo sledováno celkem 867 vzorků stolice od 46 předčasně narozených dětí, z toho 21 bylo porozeno císařským řezem a 25 vaginálním porodem. 776 z celkového množství vzorků bylo hodnocených jako kvalitní a vhodné pro výzkum a byly zařazeny do analýzy. Mikrobiální střevní osídlení předčasně narozených novorozenců vykazovalo mírné rozdíly pár dní po porodu, ale ve věku 5. týdnů postnatálního života došlo k víceméně jednotné skladbě intestinální mikroflóry (Stewart et al., 2017, s. nevedeno). Ve velké metaanalýze zabývající se složením střevní mikroflóry u předčasně narozených dětí měli novorozenci narození císařským řezem zvýšené množství bakterií *Firmicutes*. Zvýšené *Bacteroidetes* se objevily u novorozenců po vaginálním způsobu porodu, ale celkové profily mikrobioty byly srovnatelné (Pammi et al., 2017, s. nevedeno). Průřezové srovnání kolonizace střevních mikroorganismů po obou typech porodu neukázalo významný rozdíl mezi císařským řezem a vaginálním porodem. Jediná odchylka byla v tom, že děti po vaginálním typu porodu měly tendenci mít větší stabilitu střevní mikroflóry po druhém měsíci života. Na rozdíl od donošených dětí nebyl u předčasně narozených způsob porodu definován jako faktor značně ovlivňující složení střevní mikroflóry (Stewart et al., 2017, s. nevedeno).

Na skutečnost, že u předčasně narozených dětí není způsobu porodu přikládán stejný důraz v souvislosti se střevní kolonizací jako u donošených novorozenců, má mimo jiné vliv fakt, že u předčasně narozených dětí je poměrně často rozšířená antibiotická terapie, která může složení střevní mikroflóry značně ovlivnit (Stewart et al., 2017, s. nevedeno). Tuto skutečnost potvrdila studie z roku 2016, která pracovala se 401 vzorky stolice od 84 předčasně narozených dětí ve věku od 1 týdne do 10 týdnů. Poukázala na to, že je nutné pochopit, jak tato intervence ovlivňuje vývoj střevní mikroflóry (Gibson et al., 2016, s. nevedeno). Předčasně narozené děti jsou považovány za ohrožené kvůli vysokému riziku nástupu časně infekce a aplikace

antibiotik do 48 hodin života je často klíčová (Stewart et al., 2017, s. neuvedeno). Tito novorozenci se totiž rodí s nezralým imunitním systémem, který omezuje jejich odolnost vůči infekci a tím zvyšuje riziko vzniku infekce (Arboleya et al., 2016, s. 649-663). Analýza těchto vzorků ukázala, že u novorozenců, kterým byla podaná antibiotika jako jsou meropenem, cefotaxim a tikarcilin-klavulanát, je významně snížená druhová rozmanitost střevní mikroflóry. Naproti tomu vankomycin a gentamicin mají nejednotné účinky na množství druhů mikroorganismů vyskytujících se ve střevním mikrobiálním osídlení. Bylo však zjištěno, že multirezistentní zástupci rodů *Escherichia*, *Klebsiella* a *Enterobacter*, jež jsou běžně spojovány s nozokomiálními infekcemi, ve střevě nedonošených dětí dominují. Bylo potvrzeno 6 vysoce převládajících bakteriálních druhů a to *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* a *Klebsiella oxytoca*. Alespoň jeden z těchto druhů byl přítomen v 99,8 % případů všech vzorků, a to v hojném počtu. Po léčbě meropenem došlo k nárůstu množství bakteriálních druhů *Staphylococcus epidermidis* a *Enterococcus faecalis*. Hojnost bakterií *Escherichia coli* a *Enterobacter cloacae* byla mírně snížena. Zvýšené množství *Klebsiella pneumoniae* nastalo po aplikaci tikarcilin klavulanátu a zároveň došlo k poklesu *Staphylococcus epidermidis*. Po podání cefotaximu se výrazně snížilo množství *Escherichia coli*. Mimo to došlo také ke zmenšení počtu bakterií *Klebsiella pneumoniae*, ne však k tak výraznému jako u *Escherichia coli*. Četnost *Enterococcus faecalis* a *Enterobacter cloacae* významně vzrostla. Léčba ampicilinem způsobila redukci *Enterobacter cloacae* a lehce obohatila množství *Enterococcus faecalis* a *Klebsiella pneumoniae* (Gibson et al., 2016, s. neuvedeno).

Další studie se také zabývala vlivem antibiotik na novorozeneckou střevní mikroflóru a mimoto zkoumala také proces kolonizace střevní mikroflóry u předčasně narozených dětí v porovnání s donošenými zdravými novorozenci. Zjistilo se, že předčasně narození novorozenci měli významně vyšší relativní podíl bakteriálního kmenu *Firmicutes* v období do dvou dnů života a *Proteobacteria* v pozdějším období odběru v porovnání s termínově narozenými novorozenci. Naproti tomu vykazovali snížené hladiny kmenů *Bacteroidetes* druhý den života a *Actinobacteria* během prvního měsíce. Výrazný pokles množství *Bacteroidetes* přetrvával po celou dobu vedení analýzy, tedy po dobu 90 dní. U termínově narozených novorozenců kmeny s nejvyšší hojností v období prvních dvou dní života byly zastoupeny v čele s *Proteobacteria*, následně *Firmicutes* a *Bacteroidetes*. U předčasně narozených dětí

bylo toto pořadí odlišné a největší množství zastával bakteriální kmen *Firmicutes*, poté *Actinobacteria* a *Proteobacteria*. Ve věku do 10 dnů u termínově narozených novorozenců *Proteobacteria* a *Firmicutes* společně dominují s mírným zvýšením množství *Bacteroidetes* a *Actinobacteria* v porovnání s jejich množstvím v období do dvou dnů. Toto bakteriální zastoupení střevní mikroflóry zůstalo po zbytek studie relativně stabilní, pouze s mírnými změnami. Ve stejném stáří se u předčasně narozených dětí staly *Proteobacteria* jasně dominantní, následované *Firmicutes* a dále *Actinobacteria*. Kmen *Bacteroidetes* zůstal zastoupen pouze ve velmi malém množství. Tato situace zůstala relativně nezměněna během prvního měsíce života. Množství dvou nejméně početných kmenů, a to *Bacteroidetes* a *Actinobacteria*, se během 90 dní mírně zvýšilo (Arbolea et al., 2016, s. 649-663).

Stres

Přestože základní mechanismy zůstávají pořád nejasné, stále větší počet studií spojuje prenatální stres matky s tělesným vývojem a zdravím kojence (Zijlmans et al., 2015, s. 233-245). Stres matky během gravidity může zvyšovat riziko předčasného porodu a nízké porodní hmotnosti (Hartman, Sayler, Belsky, 2019, s. 729-738). Kromě toho může také ovlivnit propuknutí některých kožních a celkových onemocnění (Zijlmans et al., 2015, s. 233-245). Z řady onemocnění se může jednat například o astma bronchiale (Aatsinki et al., 2020, s. neuvedeno). Studie nastínila souvislost mezi střevní mikrobiotou a neurologickými změnami, jež jsou základem kognitivního vývoje. Bylo použito měření zvané alfa diverzita, které zaznamenává počet jednotlivých druhů mikroorganismů ve střevní mikroflóře a jejich relativní hojnost. Bylo zjištěno, že vyšší alfa diverzita u kojenců ve věku jednoho roku souvisela se sníženou funkční spojitostí mezi souborem mozkových jader, jež jsou součástí limbického systému, tedy amygdalou a thalamem. Tyto části mozku se účastní na zpracování emocí, strachu a úzkosti (Vogel, Brito, Callaghan, 2020, s. 1-9). Co se tedy týká duševní oblasti, děti prenatálně stresovaných matek často vykazují větší nerozvážnost, úzkostné stavy, symptomy ADHD a horší vývoj pohybových schopností a dovedností (Zijlmans et al., 2015, s. 233-245). Prenatální stres je také spojen se zvýšeným projevem smutku, strachu a frustrace u dětí (Hartman, Sayler, Belsky, 2019, s. 729-738). Ve studii publikované roku 2015 bylo zjištěno, že děti zahrnuté do výzkumu, u nichž byla diagnostikována neuro-vývojová porucha, měly ve věku šesti měsíců méně druhů bakterií rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* než děti, u kterých

se porucha neprojevila (Pärty et al., 2015, s. 823-828). Prenatální stres může být také příčinou poruchy řízení osy hypothalamus – hypofýza – nadledvinky (Hartman, Saylor, Belsky, 2019, s. 729-738).

V poslední době je vývoj střevní mikroflóry novorozence považován za možný faktor, jež utváří vazbu mezi stresem matky v těhotenství a vývojem plodu. Na tento vztah se zaměřila studie z roku 2015 a pokusila se jej blíže prozkoumat. Bylo sledováno 192 dětí od třetího trimestru těhotenství, které byly narozené v termínu. Jednalo se pouze o jednočetné těhotenství bez zdravotních problémů s hlášeným prenatálním stresem a úzkostí. Z celkového počtu zbyla skupina 56 dětí na které se prováděly závěry studie. Zbytek byl vyloučen kvůli různým faktorům, které by mohly výsledek studie zkreslovat. Konečná skupina byla rozdělena na kojence s nízkým a vysokým prenatálním stresem. Obě kategorie zahrnovaly 26 účastníků studie. V postnatálním období se zkoumal vývoj střevní mikrobioty a zdraví kojenců v prvních 110 dnech života. Celkem byly zkoumány vzorky stolice v pěti různých časových bodech od narození do stanoveného stáří kojenců. Úroveň prenatálního stresu byla určena prostřednictvím dotazníků, jež matky vyplnily, a pomocí vzorku slin, kde byla stanovena hladina kortizolu. Studie zjistila, že účinky prenatálního stresu na střevní mikroflóru novorozence byly během prvního měsíce mírné, vrcholily po 80 dnech a přetrvávaly i po dobu 110 dní. Ve skupině s nízkým antenatálním stresem se během prvních čtyř měsíců života snížila celková rozmanitost střevního mikrobiálního prostředí a byla spojena s postupným usazováním převládajících bakterií, zejména rodu *Bifidobacterium*. Rozmanitost v rámci kmenů *Proteobacteria* a *Actinobacteria* a třídy *Clostridia*, nejhojnějších skupin bakterií v trávicím traktu v kojeneckém věku, se časem zvyšovala. Hlavní rozdíly byly pozorované v poměru mezi skupinami *Proteobacteria*, *Lactobacillales* a *Actinobacteria*. Během prvního měsíce života byla střevní mikroflóra novorozenců s nízkým prenatálním stresem spojována s vysokým množstvím rodu *Streptococcus* a kmenu *Proteobacteria* první kategorie, zejména tedy *Escherichia*, *Serratia*, *Haemophilus* a *Enterobacter*, které byly postupně nahrazovány kmenem *Actinobacteria* první kategorie (*Actinomycetaceae*, *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Eggerthella*), řádem *Lactobacillales* (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Aerococcus*), třídou *Clostridia* (*Clostridium*, *Eubacterium*, *Anaerostipes* a další) a kmenem *Proteobacteria* druhé kategorie (*Aeromonas*, *Helicobacter*, *Campylobacter*, *Alcaligenes* a dalších). Ve skupině kojenců s vysokým antenatálním stresem byla rozmanitost trvale vyšší v důsledku rovnoměrnějších relativních četností různých

skupin bakterií, ale druhová rozmanitost kmenu *Actinobacteria* byla nižší v porovnání s druhou skupinou. Relativní četnost kmenu *Proteobacteria* první kategorie byla vyšší a naopak četnost *Actinobacteria* první i druhé (*Atopobium*, *Corynebacterium*, *Micrococcaceae*) kategorie, řádu *Lactobacillales*, třídy *Clostridia* a kmenu *Proteobacteria* druhé kategorie byla nižší. Bylo potvrzeno, že antenatální stres zvyšuje riziko projevu trávicích potíží a alergických příznaků. Tyto symptomy převládaly ve skupině s vysokým prenatálním stresem v porovnání s druhou skupinou. Příznaky potravinové alergické reakce vykazovalo ve věku do tří měsíců 43 % kojenců ve skupině s vysokým stresem v prenatálním období a žádný ve druhé skupině. Děti vykazující tuto reakci měly nižší počet bakterií řádu *Lactobacillales*, rodu *Akkermansia* a kmenu *Actinobacteria* první kategorie a vyšší množství bakterií kmenu *Proteobacteria* první kategorie. Kojenci s trávicími potížemi měli nižší hojnost řádu *Lactobacillales* a rodu *Akkermansia* než kojenci bez zažívacích obtíží (Zijlmans et al., 2015, s. 233-245).

Další výzkum se rovněž zaměřoval na souvislost mezi prenatální psychickou tísní matek a složením střevní mikroflóry kojenců. Měření stresu žen během gravidity bylo uskutečněno pomocí standardizovaných dotazníků třikrát během těhotenství. Tyto dotazníky byly zaměřené na měření antenatální psychické úzkosti a reakce na stresující události jak ojedinělé, tak každodenní. Informace na základě vyplněných formulářů byly od těhotných získány ve 14., 24., a 34. týdnu gravidity. Odběr vzorků stolice kojenců proběhl ve věku 2,5 měsíců. Podle zjištěných informací to vypadá, že i mírné či středně vysoké vystavení stresu může mít v některých případech za následek poruchu vývoje plodu a změnu střevní mikrobioty. Bylo odhaleno pět bakteriálních kmenů, kterými jsou *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* a *Verrucomicrobia*, a desetkrát tolik bakteriálních rodů. Rody *Bacteroides*, *Bifidobacterium* a *Veillonella* patřily mezi nejčastější. Kojenci vystavení mateřskému prenatálnímu stresu měli zvýšené množství rodů *Serratia*, *Haemophilus*, *Citrobacter*, *Campylobacter*, *Veillonella* a *Fingoldia*. Některé rody zahrnují eventuálně patogenní prozánětlivé bakterie (Aatsinki et al., 2020, s. neuvedeno). Tyto informace korespondují s některými předchozími studii, kde byl mateřský prenatální stres rovněž spojen se zvýšeným množstvím rodu gramnegativních bakterií *Proteobacteria* (Jiang et al., 2015, s. 186-194). *Proteobacteria* ve své membráně obsahují lipopolysacharidy. Předpokládá se, že se jedná o faktor určující virulenci těchto bakterií, jež ovlivňuje psychický vývoj. Kojenci, jejichž matky byly během těhotenství

vystaveny pouze nízké úrovni prenatálního stresu, měli zvýšené množství potenciálně zdravích prospěšných bakterií včetně *Akkermansia* a *Lactobacillus*. Bylo prokázáno, že obohacování střevní mikroflóry o *Lactobacillus* nebo *Bifidobacterium* usměrňuje fungování osy hypothalamus – hypofýza – nadledvinky a projevy deprese (Aatsinki et al., 2020, s. neuvedeno).

2.2.1 Způsob porodu

Způsob porodu se spolu s řadou dalších perinatálních faktorů podílí na složení střevní mikrobioty. Zda se dítě narodilo pomocí císařského řezu či vaginálního porodu je některými studii popisováno dokonce jako klíčový faktor při časném osídlování novorozeneckého střeva mikroorganismy (Martin et al., 2016, s. 1-30). Tento fakt potvrdila také britská studie z roku 2019, kdy měl podle výsledků způsob porodu větší vliv na obměnu střevního mikrobiálního osídlení během prvních 28 dní života než ostatní faktory v tomto období (Shao et al., 2019, s. 117-121). Při obou typech porodu dochází k vystavení novorozence odlišným mikroflórám. Novorozenci, jež byli narozeni vaginálně, byli během porodu vystaveni velkému množství mateřských mikrobů (Martin et al., 2016, s. 1-30). V průběhu tohoto způsobu porodu dochází k prvnímu většímu kontaktu makroorganismu s mikroorganismy již ve vaginálním kanálu. Tato mikrobiální expozice je pravděpodobně velmi podstatná pro správný vývoj rané střevní mikroflóry (Bokulich et al., 2016, s. neuvedeno). Naopak po porodu císařským řezem se novorozenci dostávají do sterilnějšího prostředí a přichází tak o přímý kontakt s mateřskou mikroflórou již během porodu (Martin et al., 2016, s. 1-30). Výsledky studie Bäckhed et al. ukazují, že velká část mikroorganismů, jež osídluje střevní prostřední v prvních dnech života novorozence, pochází od matky, a proto je způsob porodu klíčovým faktorem pro tvorbu časně střevní mikroflóry novorozence (Bäckhed et al., 2015, s. 690-703). V posledních několika letech se zvýšil nejen počet provedených císařských řezů, ale také řada poruch imunity, jako například alergie, astma bronchiale a zánětlivé choroby trávicího traktu. Zvýšená prevalence císařských řezů byla spojena se zvýšeným rizikem rozvoje některých těchto chorob (Sevelsted et al., 2015, s. 93-98). To může být způsobeno odlišným složením střevní mikrobioty v časném kojeneckém věku. Kontakt se sterilními předměty zdravotnického zařízení či rukami nemocničního personálu nebo rodičů může podporovat osídlení a růst bakterií, jež jsou spojovány s pokožkou. Jsou to rody *Clostridium*,

Propionibacterium

a *Staphylococcus* (Martin et al., 2016, s. 1-30). Během operačního porodu se novorozenec silnému vystavení mateřských mikroorganismů v podstatě téměř zcela vyhne a dochází tak k odlišnému mikrobiálnímu zásobení (Bokulich et al., 2016, s. neuvedeno). Císařským řezem jako rizikovým faktorem vzniku dlouhodobých imunitních onemocnění se zabývala velká studie zveřejněná roku 2015. Do studie bylo z celkového počtu 2,5 milionu dětí zařazeno 1,9 milionu dětí, které splňovaly vstupní kritéria. Z konečného počtu dětí zařazených do výzkumu byl u 14 % proveden císařský řez. Závěrem této studie je vyšší riziko propuknutí imunitních onemocnění po císařském řezu než po vaginálním porodu. U skupiny dětí po operačním způsobu porodu byl zpozorován zvýšený výskyt onemocnění astma bronchiale, autoimunitního systémového onemocnění pojiva, juvenilní artritidy, idiopatických zánětů střev, onemocnění se sníženou obranyschopností organismu a leukémie. Tato zvýšená pravděpodobnost může být způsobena použitím anestetik během operačního porodu, užitím antibiotické profylaxe, vystavení novorozence jinému mikrobiálnímu prostředí v prostorech operačních sálů v porovnání s vaginálním porodem a v neposlední řadě samotnou indikací k vedení porodu císařským řezem (Sevelsted et al., 2015, s. 93-98).

Nepostradatelnou roli při rané kolonizaci novorozence, kterou způsob porodu zastává, může mimo jiné potvrdit také nizozemská studie publikovaná roku 2016, která se zabývala složením střevní mikroflóry v období prvních šesti měsíců života. V této studii bylo téměř 26 % novorozenců narozeno císařským řezem. Bylo zjištěno, že smolka novorozenců po vaginálním porodu obsahovala vyšší počet mikroorganismů ve srovnání se smolkou dětí narozených císařským řezem. Tato skutečnost může být přisuzována vyšší kolonizaci novorozence mikroorganismy během vaginálního porodu (Martin et al., 2016, s. 1-30). Jiná studie zveřejněná téhož roku udává, že hodnoty mikrobiálního složení první stolice novorozence, byly obecně nízké a významně se nelišily v rámci obou skupin (Bokulich et al., 2016, s. neuvedeno). Spousta studií však naznačuje velký vliv způsobu porodu na složení smolky a udává, že střevní mikrobiota novorozence po vaginálním porodu je podobná mateřské vaginální mikroflóře a mikroflóra dětí po císařském řezu připomíná mikrobiální flóru lidské pokožky. Nutno podotknout, že spousta autorů různých studií došla k odlišným závěrům (Liu et al., 2019, s. 354-363). Menší výzkum z roku 2018 zaměřený výhradně na porovnání přítomnosti mikrobů ve smolce během prvních 24 hodin života u novorozenců

porozených vaginálním porodem a císařským řezem udává, že způsob porodu významně ovlivňuje složení novorozenecké střevní mikrobioty v porovnání s ostatními faktory, jako je věk rodičky, gestační hmotnost, pohlaví dítěte a další. Do tohoto zkoumání bylo zapojeno 8 novorozenců po vaginálním způsobu porodu a 10 dětí po operačním porodu. Data ukázala, že intestinální mikrobiota novorozenců po vaginálním porodu byla druhově hojnější a pestřejší v porovnání s druhou skupinou dětí. U novorozenců po císařském řezu bylo zaznamenáno vyšší množství bakterií *Firmicutes* a *Deinococcus-Thermus*, zatímco u druhé skupiny byl detekován zvýšený počet kmenu *Actinobacteria*. Stavba mikrobioty novorozeneckého meconia nebyla rozdílná pouze na úrovni kmenů, ale také druhů. Ve skupině novorozenců po císařském řezu byla zpozorována zvýšená hojnost bakterií *Bacillus licheniformis*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Eubacterium rectale*, *Aeromonas veronii*, *Faecalibacterium prausnitzii* a rodu *Deinococcus*. U dětí po vaginálním způsobu porodu bylo zjištěno vyšší relativní množství *Propionibacterium acnes*, *Comamonas testosteroni* a rodu *Parabacteroides*. Novorozenci po obou způsobech porodu vykazovali relativně nízkou početnost bakteriálního rodu *Lactobacillus*. I přesto byla rozmanitost a množství tohoto bakteriálního rodu vyšší u novorozenců po vaginálním porodu (Shi et al., 2018, s. neuvedeno).

Liu et al. do svého výzkumu zařadili 38 novorozenců porozených vaginálním porodem a 42 dětí po císařském řezu. U matky byly odebrány vzorky ústní, poševní a rektální slizniční výstelky formou výtěru zhruba 60 minut před porodem a v případě novorozence se jednalo o vzorky smolky, placenty, plodového obalu a plodové vody. Výsledky tohoto výzkumu neprokazují žádný významný rozdíl mezi složením mikrobů ve smolce u dětí po přirozeném nebo operačním způsobu porodu. Vzhledem k tomu, že mikrobiální složení smolky se podobalo mikrobiotě placentární tkáně, tento fakt naznačuje, že dochází ke kolonizaci trávicího traktu již před porodem, a proto nemusí mít způsob porodu tak zásadní vliv na skladbu mikrobiálního osídlení smolky. Jediný rozdíl byl nalezen v mikrobiálním osídlení plodové vody. V plodové vodě po vaginálním porodu byly detekované rody *Lactobacillus* a *Gardnerella*. Ukázalo se, že složení mikrobioty plodové vody po přirozeném porodu se blížilo složením vaginální mikroflóry. V případě porodu císařským řezem tomu tak však nebylo, zde převládaly rody *Thermus* a *Tepidiphilus* (Liu et al., 2019, s. 354-363). Významné rozdíly ve složení mikroflóry meconia odebraného během prvních dvou dnů života potvrdila japonská studie. Dle výsledků byly bakterie nalezeny v 95 % vzorků smolky, ve zbytku vzorků

bakterie nalezeny nebyly a jevíly se jako sterilní. Nejčastějšími bakteriemi detekovanými v mekoniu více než poloviny novorozenců byly *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Streptococcus* a *Staphylococcus*. U novorozenců po přirozeném porodu byla potvrzena vyšší relativní četnost rodu *Lactobacillus*, zejména druhu *Lactobacillus gasseri*, v porovnání s dětmi porozenými pomocí císařského řezu. Tato skutečnost signalizuje, že přítomnost tohoto rodu ve střevní mikroflóře novorozence je způsobena přesunem z poševní a v menší míře také rektální mikrobioty matky během vaginálního porodu. Kromě rodu *Lactobacillus* byl také významný rozdíl v kolonizaci čeledi *Enterobacteriaceae*, který rovněž převládal u dětí po přirozeném způsobu porodu (Nagpal et al., 2016, s. neuvedeno).

Data naznačují, že v průběhu prvních 28 dní života bylo složení novorozenecké střevní mikroflóry silně individuální a vykazovalo jistou nestabilitu. Studie také potvrdila, že způsob porodu byl klíčový faktor pro složení střevní mikrobioty v novorozeneckém období. Způsob porodu měl na stavbu intestinální mikroflóry větší vliv než ostatní faktory v tomto období, jako třeba kojení a podání antibiotik (Shao et al., 2019, s. 117-121). Počet mikroorganismů ve stolici v závislosti na čase se rychleji zvyšoval u novorozenců po císařském řezu. I přesto u nich přetrvávala opožděná kolonizace některých druhů, a to až do věku šesti měsíců. Pozdní osídlení během prvních tří měsíců života bylo prokázáno u následujících bakteriálních druhů: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides caccae* a *Bifidobacterium longum*. Zvýšená pravděpodobnost detekce prvních čtyř zmíněných druhů bakterií rodu *Bacteroides* u kojenců po vaginálním porodu přetrvávala i ve věku šesti měsíců, kdy většina rozdílů ve složení střevní mikrobioty mezi oběma skupinami dětí téměř vymizela (Martin et al., 2016, s. 1-30). Bäckhed et al. udává, že novorozenci po císařském řezu byli ochuzeni také o další bakteriální druhy z rodu *Bacteroides*. Konkrétně se jednalo o *Bacteroides xylanisolvens*, *Bacteroides thetaiotaomicron* a *Bacteroides dorei* (Bäckhed et al., 2015, s. 690-703). Obdobné výsledky přinesla také jiná studie zaměřená na zkoumání novorozenecké střevní mikrobioty v období prvních dvou let života. Skupina dětí narozených císařským řezem měla po celou dobu výzkumu změněnou bakteriální diverzitu. Nejvýznamnější byla snížená hojnost bakteriálního rodu *Bacteroides* u dětí po operačním způsobu porodu v průběhu prvního roku života. Tento bakteriální rod usměrňuje střevní imunitu a může tak částečně vysvětlit poruchy imunity u těchto dětí jako je astma, alergie, záněty a také obezita (Bokulich et al., 2016, s. neuvedeno).

Nedostatečná kolonizace některými bakteriálními druhy z rodu *Bacteroides* u této skupiny dětí způsobila, že tito novorozenci měli vyšší pravděpodobnost osídlení potenciálními patogeny, které se běžně vyskytují v nemocničním prostředí (Shao et al., 2019, s. 117-121).

Aktuálnější studie popsala, že u dětí po operačním způsobu porodu dominovaly v intestinální mikrobiotě bakteriální rody *Bifidobacterium*, obdobně jako u novorozenců po vaginálním porodu, a *Clostridium* (Coker et al., 2021, s. nevedeno). Pravděpodobnost detekce bakterií rodu *Enterococcus* ve smolce byla nižší u novorozenců po císařském řezu. Během prvních 90 dní života se však rapidně zvýšila a v období tří měsíců života byla dokonce vyšší u této skupiny kojenců v porovnání s kojenci po vaginálním porodu. Obdobná pravděpodobnost detekce bakterií byla popsána u *Clostridium perfringens* (Martin et al., 2016, s. 1-30). V jiné studii potvrdili zvýšenou hojnost *Clostridiales* a *Enterobacteriaceae* u dětí po císařském řezu během celého prvního roku života a bakterie tak zaplnily prostor vzniklý snížením množství bakterií rodu *Bacteroides*. Rozdíl v absolutním množství mikroorganismů totiž zpozorován nebyl (Bokulich et al., 2016, s. nevedeno). Výzkum zabývající se dlouhodobějším dopadem způsobu porodu na střevní mikroflóru dítěte potvrdil, že u dětí po císařském řezu byla převládající bakteriální čeledí *Lachnospiraceae* (Fouhy et al., 2019, s. nevedeno). Analýza z roku 2015 uvedla, že u kojenců po chirurgickém způsobu porodu bylo zvýšené množství následujících bakteriálních druhů: *Enterobacter hormaechei*, *Enterobacter cancerogenus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aegyptius*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus australis* a *Veillonella dispar*. Vyšší kolonizace těmito druhy bakterií potvrzuje, že novorozenci po císařském řezu jsou během prvních minut života v kontaktu s odlišnými mikroflórami než novorozenci po vaginálním způsobu porodu. Prvními kolonizátory se stávají bakterie z okolního prostředí a zejména kožní mikroflóra (Bäckhed et al., 2015, s. 690-703). Naopak u druhé skupiny novorozenců, tedy po přirozeném porodu, převládaly rody *Bifidobacterium*, *Escherichia* a *Bacteroides*. Bylo však nalezeno nižší množství tohoto rodu u vaginálně porozených dětí, jejichž matky dostaly v průběhu porodu antibiotickou profylaxi. Tato souvislost se nedala objektivně posoudit také u druhé skupiny novorozenců, protože během císařského řezu byly antibiotické preparáty podány vždy (Shao et al., 2019, s. 117-121).

Ve studii Martin et al. nebylo zpozorováno žádné časové období, kdy by byla popsána naprostá shoda ve složení střevní mikroflóry mezi oběma skupinami kojenců (Martin et al., 2016, s. 1-30). Bokulich et al. popisují podobné stupně zrání střevní mikroflóry kojenců u obou skupin během prvního půl roku života, následně však dozrávání intestinální mikrobioty u kojenců po císařském řezu vázlo v porovnání s kojenci po vaginálním porodu (Bokulich et al., 2016, s. neuvedeno). Bäckhed et al. udává, že v období prvních 4 měsíců života se odlišnost střevní mikrobioty mezi oběma skupinami novorozenců postupně snižovala, stejně tak to pokračovalo v období jednoho roku života, ale intestinální mikroflóra u novorozenců po císařském řezu v tomto období stále vykazovala vyšší různorodost. Také v této studii byl u kojenců po chirurgickém způsobu porodu potvrzen relativní nedostatek bakteriálního rodu *Bacteroides* po celou dobu prvního roku věku (Bäckhed et al., 2015, s. 690-703). Analýza zaměřená na vliv způsobu porodu na intestinální mikrobiotu v průběhu prvních čtyř let života zjistila, že u kojenců po vaginálním porodu ve věku jednoho roku převažoval rod *Parabacteroides* a stejné výsledky potvrdila také v období druhého roku života. Následně však nastal nárůst čeledi *Lachnospiraceae*, který byl z počátku dominantnější u dětí po císařském řezu (Fouhy et al., 2019, s. neuvedeno). Jiné pozorování ukázalo, že po prvním roce života dochází mezi dětmi po obou zmíněných způsobech porodu k velké podobnosti ve složení střevní mikroflóry a obě skupiny se tak přibližují stavbě intestinální mikrobioty dospělých jedinců. Toto časové období se pojí s postupným přechodem z mateřského nebo umělého mléka na pevnou stravu. Střevní kojenecká mikrobiota získává díky podobnosti s dospělou střevní mikroflórou vyšší diverzitu a odolnost (Bokulich et al., 2016, s. neuvedeno).

Intestinální mikrobiální osídlení kojenců po vaginálním porodu je zpočátku podobné spíše mateřské vaginální mikroflóře, a to díky bakteriálním řádům *Lactobacillales* a *Bifidobacteriales*, než střevní (Bokulich et al., 2016, s. neuvedeno). Metaanalýza z roku 2015 potvrdila fakt, že mikrobiom novorozenců po přirozeném způsobu porodu vykazoval mnohem větší podobnost s mikrobiomem jejich matek, než tomu bylo v případě novorozenců po císařském řezu. Ze 187 analyzovaných MetaOTUs nalezených ve střevní mikrobiotě novorozence po vaginálním porodu bylo 135 z nich potvrzeno také u jejich matek. Mezi nimi samozřejmě nechyběly velmi důležité bakteriální rody a druhy jako jsou *Escherichia*, *Enterococcus faecalis*, *Bifidobacterium longum*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides fragilis* a *Bilophila wadsworthia*. Zbylé druhy se u matek nepodařilo analyzovat a některé z nich, jako

třeba *Propionibacterium acnes* nebo *Streptococcus agalactiae*, pravděpodobně pocházely z okolního prostředí nebo z odlišných částí těla matek, než pocházel vyšetřovaný vzorek. Obecně lze říct, že u kojenců po přirozeném způsobu porodu dominovaly ve střevní mikrobiotě bakteriální rody *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides* a *Escherichia*. U druhé skupiny, tedy po operačním způsobu porodu, byl naopak potvrzen narušený přenos mateřských mikroorganismů na novorozence. Nejhuře na tom byla kolonizace bakteriálním rodem *Bacteroides*, jak to potvrzuje řada dalších studií (Bäckhed et al., 2015, s. 690-703).

Výzkum Martin et al. se zaměřoval kromě způsobu porodu také na typ podané stravy novorozenci. Bylo zjištěno, že výlučně kojení novorozenci po vaginálním porodu vykazovali vyšší bakteriální osídlení druhů *Bifidobacterium bifidum* a *Lactobacillus gasseri* během prvního týdne života ve srovnání s ostatními skupinami. Srovnatelné úrovně dosáhli dříve výlučně kojení novorozenci po císařském řezu než novorozenci, kteří konzumovali umělé mléko. Výsledky této studie ukazují, že vaginální způsob porodu spolu s kojením přispívá k vyššímu osídlení bakteriálních druhů *Bifidobacterium bifidum* a *Lactobacillus gasseri*. Oba druhy bakterií byly popsány v mateřském mléce. Kojení po porodu císařským řezem může kolonizaci těchto bakteriálních druhů silně napomoci a minimalizovat tak rozdíly ve střevní mikrobiotě vzniklé způsobem porodu (Martin et al., 2016, s. 1-30). Této myšlence se věnovali také Coker et al. ve své studii, do které bylo zapojeno 229 novorozenců. Kategorizovali je do několika skupin, a to podle způsobu porodu a typu podané stravy. Byla zjištěna zvýšená rozmanitost ve skupině kojenců, jež výlučně konzumovali mateřské mléko, v porovnání s kojenci, kteří měli jako hlavní zdroj stravy umělé mléko. Nebyl zpozorován žádný signifikantní rozdíl mezi kojenci po vaginálním způsobu porodu, jež konzumovali mateřské nebo umělé mléko. Významný rozdíl však byl u druhé skupiny kojenců, tedy po císařském řezu, kdy výlučně kojené děti vykazovaly vyšší diverzitu. Výlučné kojení u dětí po císařském řezu bylo spjato s nárůstem bakteriálního rodu *Lactobacillus* a druhu *Bacteroides fragilis*. Naopak u nich postupně docházelo k poklesu rodu *Acinetobacter* a druhu *Faecalibacterium prausnitzii*. Co se týká délky kojení, nebyly zpozorovány žádné významné odchylky ve složení střevní mikrobioty mezi novorozenci po obou způsobech porodu, jež byli kojeni po dobu delší než půl roku. Závěr této studie naznačuje, že dlouhodobé výlučné kojení napomáhá zvýšení mikrobiální rozmanitosti ve střevní mikroflóře u novorozenců po císařském řezu a tím

se značně přibližuje svou skladbou mikrobiotě vaginálně porozených dětí (Coker et al., 2021, s. neuvedeno).

2.3 Vaginal seeding

Řada studií potvrdila, že střevní mikroflóra dětí narozených chirurgickým způsobem porodu, tedy císařským řezem, se liší od novorozenců po přirozeném vaginálním porodu, což je pravděpodobně zapříčiněno nedostatečným kontaktem novorozence s mateřskou mikroflórou během porodu (Butler et al., 2020, s. neuvedeno). Novorozenci po císařském řezu přichází o kontakt s tzv. "přátelskými bakteriemi", které se ve vaginální mikroflóře nachází (Lokugamage, Pathberiya, 2019, s. neuvedeno). Tyto odchylky ve skladbě intestinální mikrobioty mohou být predispozičním faktorem ke vzniku některých potravinových alergií, dále onemocnění, jako je třeba astma bronchiale, a nadváhy. Aby se tyto odlišnosti ve složení střevní mikroflóry minimalizovaly, testuje se nová technika zvaná vaginal seeding. Jedná se o postup, při kterém přijde novorozenec po císařském řezu do kontaktu s mateřskými vaginálními tekutinami, o které byl v průběhu porodu ochuzen (Butler et al., 2020, s. neuvedeo). Vaginal seeding nejčastěji probíhá tak, že jsou novorozenci potírání sterilním tamponem, který byl matkám zaveden do pochvy, a nasákl tak mateřské vaginální tekutiny, které nyní přijdou do styku s dítětem a imitují tak jejich vzájemný kontakt při vaginálním porodu (Dominiguez-Bello et al., 2016, s. 250-253). Řada odborníků však nedoporučuje praktikovat tento postup mimo výzkumné prostředí, protože nejsou ještě plně prozkoumána rizika a přínosy této metody (Lokugamage, Pathberiya, 2019, s. neuvedeno). Jako riziko může být například přenos infekčních onemocnění. V roce 2018 byla zaznamenána nákaza HSV u novorozence po operačním způsobu porodu. K přenosu viru došlo pomocí zatím dostatečně neprozkoumané techniky vaginal seeding. Před porodem u matky toto onemocnění diagnostikováno nebylo, pouze se v anamnéze vyskytovaly občasné opary v okolí dutiny ústní, nikoliv genitální. Při nákaze novorozence tímto virem dochází k vysoké morbiditě a mortalitě. Odborníci doporučují, aby byly matky, jež přemýšlí nad aplikací této metody, řádně poučeny o tom, že zatím není dostupný dostatek informací ohledně dlouhodobých následků a rizik této metody na dítě (Huynh, Palasanthiran, McMullan, 2018, s. 278). Rovněž Americká společnost gynekologů a porodníků nedoporučuje aplikaci techniky vaginal seeding mimo kontext výzkumného protokolu,

z důvodu nedostatečného množství informací ohledně nežádoucích účinků, rizik, bezpečnosti a přínosů této metody pro dítě. Odborníci také radí, že v případě, kdy rodička na provedení vaginal seeding trvá, by měla být řádně seznámena s možnými riziky a rovněž by se mělo provést laboratorní vyšetření poševních sekretů ke zjištění potenciální patogenů, které by mohly ohrozit novorozence neonatální infekcí. Z toho důvodu by o aplikaci této metody měl být informován také pediatr dítěte, aby tomu přizpůsobil péči o dítě a mohl tak lépe včas rozpoznat případná rizika této metody (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017, s. neuvedeno).

V pilotní studii publikované roku 2016 aplikovali vaginal seeding na čtyři novorozence. Podmínkou pro použití tohoto postupu bylo, aby matky měly GBS negativní nález a nevykazovaly žádné známky vaginální infekce. Celkem však bylo do výzkumu zapojeno 18 dětí, z toho 11 po císařském řezu. Vzorky byly odebrány zhruba v průběhu novorozeneckého období a následně se pak porovnávaly mezi sebou. Kromě dětí byly vzorky odebrané také jejich matkám. Nebyl zpozorován rozdíl v rozmanitosti vaginální mikroflóry u matek, kterým byla podána antibiotická léčba v porovnání s těmi, které antibiotika nedostaly. Aplikace metody vaginal seeding u novorozenců po císařském řezu probíhala potíráním kontaminovaným tamponem směrem od úst, přes obličejovou část hlavičky a následně zbytek těla. Výsledky ukázaly, že novorozenci po této technice vykazovali vyšší podobnost s novorozenci po vaginálním způsobu porodu než děti po císařském řezu bez použití této metody. Tato analogie probíhala zejména v prvních sedmi dnech života. V tomto období sejevila kožní a orální mikroflóra u novorozenců vystavených tomuto postupu velmi podobné mikrobiotě, jako měly jejich matky. Rozmanitost ve vzorcích kožní mikroflóry se v závislosti na čase zvyšovala, naopak tomu bylo u orální a intestinální mikrobioty, kde diverzita v průběhu prvních 72 hodin života novorozence klesla v porovnání se vzorkem odebraným při narození. Ve vzorcích stolice od novorozenců po přirozeném porodu a po užití metody vaginal seeding došlo k prudkému nárůstu bakteriálních rodů *Lactobacillus* a *Bacteroides*, v porovnání s ostatními dětmi po císařském řezu. Nebyla však zpozorována taková podobnost střevní mikroflóry matky a novorozence, jako vykazovaly ostatní mikrobioty. Výsledky tohoto výzkumu naznačují, že po kontaktu novorozence narozeného císařským řezem s tamponem kontaminovaným vaginálními tekutinami matky, může dojít k částečné obnově dětské mikroflóry tak, aby svou skladbou byla podobná mikrobiomu novorozenců po přirozeném způsobu porodu (Dominiguez-Bello et al., 2016, s. 250-253).

V jiné aktuálnější analýze se zase zaměřovali na perorální podání této metody vaginal seeding. Do sledování bylo zapojeno 30 novorozenců a některým z nich byla podána tekutina kontaminovaná vaginálními bakteriemi jejich matky a zbytku sterilní voda krátce po narození. Byli sledováni po dobu čtvrt roku a v tomto časovém období se jim odebraly 3 vzorky stolice. Kontaminovaná tekutina byla získána tak, že matkám byl do pochvy zaveden pomocí sterilních rukavic sterilní gázový tampón zhruba na půl hodiny a před zahájením císařského řezu byl vyndán. Následně se polovina tamponu transportovala do laboratoře k provedení vyšetření a druhá polovina se vložila do injekční stříkačky se sterilní tekutinou a pořádně se promísila. Poté se vzniklý roztok podal novorozenci *per os* co nejdříve po narození. Účinnost této techniky se hodnotí vyšetřením vzorků stolice odebraných v průběhu prvního dne života, následně v prvním měsíci života a ve čtvrt roce. Bohužel nejsou zatím definované žádné výsledky, které by byly přístupné veřejnosti (Butler et al., 2020, s. neuvedeno). Pilotní studie z Nového Zélandu se rovněž zabývala orálním podáním mateřských vaginálních bakterií novorozencům narozeným císařským řezem. Předmětem zkoumání bylo, zda tato forma metody vaginal seeding může pozitivně ovlivnit vývoj jejich střevní mikrobioty. U matek bylo provedeno screeningové vyšetření poševních sekretů, aby se minimalizovalo riziko přenosu potenciálních patogenů na novorozence. Ženy s pozitivním nálezem byly následně ze studie vyloučeny, obdobně jako rodičky, jež porodily předčasně nebo užívaly antibiotické preparáty na konci těhotenství. Rovněž jako v předchozí studii část z novorozenců dostávalo placebo, tedy sterilní vodu, a část roztok s vaginálními sekrety matky v prvních minutách života. Odebrány byly opět 3 vzorky stolice, a to během prvního dne života, dále v období 1 měsíce věku a ve čtvrt roce. Výsledky byly porovnány se vzorky novorozenců narozených vaginálním způsobem porodu, kterým nebyl podán žádný roztok. Tato studie však přinesla výsledky, které jsou v rozporu s předpokládaným pozitivním vlivem metody vaginal seeding na složení střevní mikroflóry novorozence. Nutno ale také podotknout, že nebyly zaznamenány žádné vážné nežádoucí účinky, které by souvisely s aplikací této metody. Mezi skupinou dětí, kterým bylo podáno placebo a druhou skupinou, jež dostala roztok s poševními mikroby, nebyl ve vzorcích z období 1 a 3 měsíce věku zpozorován žádný významný rozdíl. Odlišnost ve skladbě byla však zpozorována mezi jejich vzorky stolice a mateřskými vaginálními vzorky. Ve vzorcích stolice kojenců byly detekovány pouze 4 bakteriální druhy v dostatečném množství, které byly shodné s bakteriemi nacházejícími se v mateřských poševních sekretech

a došlo tak pravděpodobně k jejich přenosu během vaginal seeding. Jednalo se o *Lactobacillus casei paracasei*, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium longum* a *Bifidobacterium breve*. Napříč všemi skupinami dětí nebyl zjištěn výrazný rozdíl v četnosti bakterií rodů *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. U všech kojenců po operačním způsobu porodu bylo pozorováno nedostatečné množství bakteriálního rodu *Bacteroides* v porovnání s kojenci po přirozeném způsobu porodu. Nelze stanovit, zda je způsob porodu příčinou deficitu rodu *Bacteroides*, ale jeví se, že antibiotická léčba a typ podané stravy nebyly hlavním důvodem tohoto nedostatku. Tato skutečnost není pro autory výzkumu nijak překvapivá, protože tento bakteriální rod není typicky zastoupen v hojném množství v poševní mikroflóře, ale v intestinální mikrobiotě dospělého jedince. Závěr tohoto výzkumu je, že tato technika neměla vliv na vývoj neonatální střevní mikrobioty a přichází s novým poznatkem, že by na skladbu časné intestinální flóry dítěte mohla mít mikrobiota perianální oblasti matky větší vliv než mikrobiota poševní (Wilson et al., 2021, s. neuvedeno).

V roce 2021 byla publikována analýza, která zahrnuje názory těhotných žen na Novém Zélandu na metodu potenciální obnovy novorozenecké mikroflóry, tedy vaginal seeding. Výzkum obsahoval dvě části – vyplnění online dotazníků a podstoupení rozhovoru. Rozhovory proběhly s ženami, které se výzkumu metody vaginal seeding zúčastnily přímo a byla tak provedena na jejich dětech. Dotazníky byly přístupné těhotným, na kterých neproběhla aplikace této metody. Bylo tak učiněno z toho důvodu, že by mohly být ovlivněny názory výzkumného týmu. Z toho důvodu byly převážně shromážděny ženy, které o této metodě neměly doposud žádné informace. Z žen zapojených do výzkumu okolo 70 % respondentek o této metodě slyšelo poprvé. Zbytek o tom byl informován od lékaře, prostřednictvím přátel, rodiny či internetu. Téměř polovina z dotazovaných žen by při císařském řezu chtěla podstoupit metodu vaginal seeding a okolo 18 % hlasovalo za jednoznačné ne. Zbytek z dotazovaných odpověděl možná. Většina z nich uvedla, že by potřebovala více informací a dostatek důkazů o bezpečnosti této techniky. Většina rodiček se tedy k vaginal seeding staví pozitivně, případně neutrálně. Velké množství rodiček chápe tuto metodu jako něco, čím může být do operačního způsobu porodu vneseno něco přirozeného a lépe tak přijmou tento způsob porodu. Mnoho ženám připadá technika vaginal seeding logická a dává jim smysl. Nyní existuje jen velmi malé množství dokončených výzkumů, které by mohly ženám přinést dostatek relevantních informací o této metodě. Probíhá však řada studií, které se zaměřují na dopad techniky vaginal seeding na novorozeneckou

střevní mikroflóru a s tím také její vliv na různá onemocnění, která se u dětí po císařském řezu vyskytují ve větší míře (Butler et al., 2021, s. 1-12).

2.4 Význam a limitace dohledaných poznatků

Střevní mikroflóra se účastní řady biologických procesů hostitele, zejména zrání imunitního systému (Sepová, Dudík, Bilková, 2018, s. 267-273). Odchylky ve složení střevní mikrobioty novorozence mohou negativně ovlivnit budoucí život dítěte zvýšeným rizikem predispozice některých onemocnění a vzniku alergií (Zijlmans et al., 2015, s. 233-245). Z dohledaných poznatků vyplývá, že největší vliv na střevní mikroflóru novorozence má způsob porodu. Podle řady studií se jedná v tomto ohledu o klíčový faktor v porovnání s ostatními perinatálními faktory. Potvrdily to také studie Martin et al., Shi et al. a Nagpal et al., podle nichž lze rozdíly ve střevní mikroflóře způsobené odlišnými způsoby porodu detekovat již v první stolici novorozence. Vyšetření smolky ukázalo u dětí po vaginálním porodu vyšší počet mikroorganismů ve střevní mikroflóře. Dále u nich byla zjištěna vyšší relativní četnost bakterií kmenu *Actinobacteria*, rodu *Lactobacillus* a čeledi *Enterobacteriaceae* v porovnání s novorozenci po císařském řezu (Martin et al., 2016, s.1-30, Shi et al., 2018, s. nevedeno, Nagpal et al., 2016, s. nevedeno). Řada studií se shodla na tom, že rozdíly ve skladbě střevní mikroflóry přetrvávaly i v průběhu prvního roku života, kdy u dětí po vaginálním porodu dominují rody *Bacteroides* a *Bifidobacterium*, zatímco u novorozenců po císařském řezu je to rod *Clostridium* (Martin et al., 2016, s. 1-30, Bokulich et al., 2016, s. nevedeno, Bäckhed et al., 2015, s. 690-703, Shao et al., 2019, s. 117-121, Coker et al., 2021, s. nevedeno).

Práce se zaměřuje na vliv perinatálních faktorů na střevní mikroflóru novorozence. Mikrobiom je v dnešní době aktuální téma, které je předmětem mnoha výzkumů a diskusí. Většina výzkumů v této oblasti je provedena v zahraničí, a proto není jasné, do jaké míry můžeme jejich výsledky aplikovat na naši populaci. Limitující pro dohledané studie ohledně vlivu způsobu porodu na střevní mikroflóru novorozence je fakt, že při císařském řezu je matce podána antibiotická profylaxe, proto není zcela jednoznačné, zda má na intestinální mikrobiotu těchto dětí takový dopad samotný způsob porodu nebo je to kombinace více faktorů, včetně podání antibiotik a samotné indikace k operačnímu porodu. Pro souhrn dohledaných informací je jistou limitací také skutečnost, že většina studií uvádí zvýšené riziko určitých onemocnění, ale není

definováno přesné procentuální vyjádření, o kolik se dané riziko zvyšuje. Z tohoto důvodu není možné vyvozovat přesné závěry ohledně toho, u kolika % dětí může dané onemocnění časem propuknout. Dále je některým studiím vytýkán nedostatečný počet respondentů, zejména co se týče výzkumů metody vaginal seeding. Jedná se o novou techniku, a proto je potřeba rozsáhlejšího kvalitního výzkumu této metody, aby se rodičkám mohly poskytnou validní informace ohledně této techniky.

Závěr

Střevní mikroflóra je jednou z nejzajímavějších a nejvýznamnějších mikrobiot lidského těla. Kromě toho je její složení zcela jedinečné a silně ovlivnitelné řadou faktorů zejména v novorozeneckém období. Vedou se četné diskuse o vzájemném vztahu mezi složením střevní mikroflóry a možnou predispozicí ke vzniku některých onemocnění. Proto je velmi důležité porozumět tomu, jak mohou perinatální faktory střevní mikrobiotu ovlivnit a přispět tak ke vzniku této predispozice.

Sumarizovat aktuální dohledané poznatky o vlivu kojení, antibiotické terapie, stravy matky, gestačního věku a stresu na složení střevní mikroflóry bylo prvním cílem této práce. Výlučné kojení po dobu alespoň půl roku je spojeno se zvýšeným množstvím zdraví prospěšné čeledi *Bifidobacteriaceae*. Benefity kojení však můžeme vnímat spíše z dlouhodobějšího hlediska, protože v prvním týdnu života neovlivňuje střevní mikroflóru novorozence typ podané stravy. Vliv antibiotik je velmi aktuálním tématem vzhledem ke zvyšujícímu se počtu uskutečněných císařských řezů. Bylo prokázáno, že novorozenci po vystavení antibiotikům mohou mít až o 84 % vyšší riziko vzniku obezity. Při stravě matky se zvýšeným obsahem tuku dochází u novorozence ke snížení množství bakteriálního kmene *Bacteroides*. Užívání alkoholu během těhotenství je spojeno s nárůstem bakteriálního rodu *Megamonas* u novorozence, který je spjat s těžkými depresivními poruchami. U předčasně narozených dětí se ve střevním prostředí nachází přibližně 10x méně bakteriálních druhů než u termínových dětí a nezáleží na způsobu porodu. Prenatální stres může mít vliv kromě předčasného porodu také na propuknutí některých nemocí a symptomů. Jedná se zejména o alergie a onemocnění spojené s trávicím systémem.

Druhým cílem bylo sumarizovat aktuální poznatky o vlivu způsobu porodu na střevní mikroflóru novorozence. U termínových dětí se jedná podle řady studií o klíčový faktor v tomto ohledu. Většina studií potvrzuje dopad způsobu porodu na střevní bakteriální osídlení již v prvních dnech života novorozence a lze tak detekovat odlišné mikroorganismy i ve smolce. Novorozenci po císařském řezu v průběhu prvního roku života postrádají některé zdraví prospěšné bakteriální rody, jako je *Bacteroides*, což může zapříčinit zvýšenou predispozici k obezitě, řadě onemocnění a vzniku alergií.

Posledním cílem bylo předložit poznatky o benefitech a rizicích metody vaginal seeding. Jedná se o techniku, která se snaží minimalizovat odchylky ve stavbě střevní mikroflóry novorozence po rozdílných způsobech porodu. Dětem po císařském řezu

imituje kontakt s vaginální mikroflórou matky, ke kterému by došlo během přirozeného porodu. Je zde však riziko přenosu infekčních onemocnění, které mohou vážně ovlivnit zdravotní stav novorozence. Mimo to nejsou ani zcela jistě potvrzeny přínosy této metody. Jedna z nejaktuálnějších studií však přinesla myšlenku, že za prospěšnou kolonizaci novorozence během vaginálního porodu může spíše perianální mikrobiota než vaginální, tudíž potírání novorozence tamponem s poševními sekrety po porodu nemá efekt.

Dohledané poznatky mohou být využity jako edukační materiál pro zdravotnický personál, studenty, gravidní ženy a v neposlední řadě všechny, co se o střevní mikroflóru zajímají. Práce by mohla být iniciativní pro provedení dalších výzkumů metody vaginal seeding.

Referenční seznam

AATSINKI, Anna-katariina, et al., 2020. Maternal prenatal psychological distress and hair cortisol levels associate with infant fecal microbiota composition at 2.5 months of age. *Psychoneuroendocrinology* [online]. **119**, N.PAG [cit. 2021-11-27]. ISSN 03064530. Dostupné z: doi:10.1016/j.psyneuen.2020.104754

ARBOLEYA, Silvia, et al., 2016. Impact of Prematurity and Perinatal Antibiotics on the Developing Intestinal Microbiota: A Functional Inference Study. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **17**(5), 649-663 [cit. 2021-11-05]. ISSN 16616596. Dostupné z: doi:10.3390/ijms17050649

BÄCKHED, Fredrik, et al., 2015. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host & Microbe* [online]. **17**(5), 690-703 [cit. 2021-12-11]. ISSN 19313128. Dostupné z: doi:10.1016/j.chom.2015.04.004

BOBKOVÁ, Šárka et al., 2021. MIKROBIOM ČLOVĚKA A MIKROBIOM PITNÉ VODY – PARALELY A SOUVISLOSTI. *Hygiena* [online]. **66**(2), 55-59 [cit. 2021-10-24]. ISSN 18026281. Dostupné z: doi:10.21101/hygiena.a1780

BOKULICH, Nicholas A., et al., 2016. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Science Translational Medicine* [online]. **8**(343) [cit. 2021-12-01]. ISSN 1946-6234. Dostupné z: doi:10.1126/scitranslmed.aad7121

BUTLER Éadaoin M., et al, 2021. The views of pregnant women in New Zealand on vaginal seeding: a mixed-methods study. *BMC pregnancy and childbirth* [online]. **21**(1), 49 [cit. 2022-01-16]. ISSN 14712393. Dostupné z: doi:10.1186/s12884-020-03500-y

BUTLER, Éadaoin M., et al., 2020. Maternal bacteria to correct abnormal gut microbiota in babies born by C-section. *Medicine* [online]. **99**(30) [cit. 2022-01-16]. ISSN 0025-7974. Dostupné z: doi:10.1097/MD.00000000000021315

COKER, Modupe O., et al., 2021. Infant Feeding Alters the Longitudinal Impact of Birth Mode on the Development of the Gut Microbiota in the First Year of Life. *Frontiers in Microbiology* [online]. **12** [cit. 2021-12-17]. ISSN 1664-302X. Dostupné z: doi:10.3389/fmicb.2021.642197

Committee Opinion No. 725 Summary: Vaginal Seeding, 2017. *Obstetrics and gynecology*[online]. **130**(5), 1178-1179 [cit. 2022-01-16]. ISSN 1873233X. Dostupné z: doi:10.1097/AOG.0000000000002396

DEL CHIERICO, Federica, et al., 2015. Phylogenetic and Metabolic Tracking of Gut Microbiota during Perinatal Development. *PLoS ONE*[online]. **10**(9), 1-26 [cit. 2021-11-05]. ISSN 19326203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0137347

DOMINGUEZ-BELLO, Maria G, et al., 2016. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature Medicine* [online]. **22**(3), 250-253 [cit. 2021-12-20]. ISSN 1078-8956. Dostupné z: doi:10.1038/nm.4039

FOUHY, Fiona, et al., 2019. Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth. *Nature Communications* [online]. **10**(1) [cit. 2021-12-01]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-019-09252-4

FU, S. C., C. H. LEE a H. WANG, 2021. Exploring the Association of Autism Spectrum Disorders and Constipation through Analysis of the Gut Microbiome. *International journal of environmental research and public health* [online]. **18**(2) [cit. 2021-11-07]. ISSN 16604601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph18020667

GARCÍA-MANTRANA, I., et al., 2020. Distinct maternal microbiota clusters are associated with diet during pregnancy: impact on neonatal microbiota and infant growth during the first 18 months of life. *Gut microbes* [online]. **11**(4), 962-978 [cit. 2021-10-31]. ISSN 19490984. Dostupné z: doi:10.1080/19490976.2020.1730294

GIBSON, M. K., et al., 2016. Developmental dynamics of the preterm infant gut microbiota and antibiotic resistome. *Nature microbiology* [online]. **1**, 16024 [cit. 2021-11-04]. ISSN 20585276. Dostupné z: doi:10.1038/nmicrobiol.2016.24

HARTMAN, S., K. SAYLER a J. BELSKY, 2019. Prenatal stress enhances postnatal plasticity: The role of microbiota. *Developmental psychobiology* [online]. **61**(5), 729-738 [cit. 2021-11-27]. ISSN 10982302. Dostupné z: doi:10.1002/dev.21816

HEIDA, Fardou H., et al., 2021. Weight shapes the intestinal microbiome in preterm infants: results of a prospective observational study. *BMC Microbiology* [online]. **21**(1), 1-12 [cit. 2021-11-04]. ISSN 14712180. Dostupné z: doi:10.1186/s12866-021-02279-y

HO, N. T., et al., 2018. Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. *Nature communications* [online]. **9**(1), 4169 [cit. 2021-11-18]. ISSN 20411723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-018-06473-x

HUYNH, Julie, Pamela PALASANTHIRAN a Brendan MCMULLAN, 2018. Potential Transmission of Herpes Simplex Virus Via Vaginal Seeding. *Pediatric Infectious Disease Journal* [online]. **37**(11), e278-e278 [cit. 2021-12-20]. ISSN 0891-3668. Dostupné z: doi:10.1097/INF.0000000000001965

CHU, Derrick M., et al., 2016. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Medicine* [online]. **8**, 1-12 [cit. 2021-10-31]. ISSN 1756994X. Dostupné z: doi:10.1186/s13073-016-0330-z

JIANG, Haiyin, Zongxin LING, Yonghua ZHANG, et al., 2015. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity* [online]. **48**, 186-194 [cit. 2022-04-15]. ISSN 08891591. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbi.2015.03.016

K. LE DOARE, et al., 2018. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Frontiers in*

immunology [online]. **9**, 361 [cit. 2021-11-17]. ISSN 16643224. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2018.00361

KREJSEK, Jan, 2019. Přirozená mikrobiota člověka, obranné, metabolické a regulační funkce. *Medicina po Promoci* [online]. **20**(1), 75-79 [cit. 2021-10-24]. ISSN 12129445.

LIU, C. J., X. LIANG, Z. Y. NIU, et al., 2019. Is the delivery mode a critical factor for the microbial communities in the meconium? *EBioMedicine* [online]. **49**, 354-363 [cit. 2021-12-05]. ISSN 23523964. Dostupné z: doi:10.1016/j.ebiom.2019.10.045

LOKUGAMAGE, A.U. a S.D.C. PATHBERIYA, 2019. The microbiome seeding debate – let's frame it around women-centred care. *Reproductive Health* [online]. **16**(1) [cit. 2021-12-20]. ISSN 1742-4755. Dostupné z: doi:10.1186/s12978-019-0747-0

MARCHESI, J. R. a J. RAVEL, 2015. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome* [online]. **3**, 31 [cit. 2021-10-23]. ISSN 20492618. Dostupné z: doi:10.1186/s40168-015-0094-5

MARTIN, R., et al., 2016. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. *PLoS one* [online]. **11**(6), e0158498 [cit. 2021-12-01]. ISSN 19326203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0158498

MUELLER N. T. et al., 2015. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *International Journal of Obesity* [online]. **39**(4), 665-670 [cit. 2021-10-28]. ISSN 03070565. Dostupné z: doi:10.1038/ijo.2014.180

NAGPAL, Ravinder, et al., 2016. Sensitive Quantitative Analysis of the Meconium Bacterial Microbiota in Healthy Term Infants Born Vaginally or by Cesarean Section. *Frontiers in Microbiology* [online]. **7** [cit. 2021-12-05]. ISSN 1664-302X. Dostupné z: doi:10.3389/fmicb.2016.01997

PAMMI, M., et al., 2017. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome* [online]. **5**(1), 31 [cit. 2021-11-05]. ISSN 20492618. Dostupné z: doi:10.1186/s40168-017-0248-8

PÄRTTY, A., et. al., 2015. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatric research* [online]. **77**(6), 823-8 [cit. 2021-11-30]. ISSN 15300447. Dostupné z: doi:10.1038/pr.2015.51

Preterm birth, 2018. World Health Organization [online]. [cit. 2021-11-04]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

REYMAN, Marta, et al., 2019. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nature Communications* [online]. **10**(1) [cit. 2021-11-18]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-019-13014-7

RYŠÁVKA, Petr, 2019. Mikrobiom a vybraná onemocnění. *Medicína pro praxi*. **16**(4), 263-266. ISSN 1214-8687. Dostupné také z: <http://www.medicinapropraxi.cz/>

SEPOVÁ, H. K., B. DUDÍK a A. BILKOVÁ, 2018. [Gut microbiota: its development and relation to certain diseases]. *Ceska a Slovenska farmacie: casopis Ceske farmaceuticke spolecnosti a Slovenske farmaceuticke spolecnosti* [online]. **66**(6), 267-273 [cit. 2021-10-26]. ISSN 12107816.

SEVELSTED, Astrid, et al., 2015. Cesarean Section and Chronic Immune Disorders. *Pediatrics* [online]. **135**(1), e92-e98 [cit. 2021-12-03]. ISSN 0031-4005. Dostupné z: doi:10.1542/peds.2014-0596

SHAO, Yan, et al., 2019. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature* [online]. **574**(7776), 117-121 [cit. 2021-12-01]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/s41586-019-1560-1

SHI, Yi-Chao, et al., 2018. Initial meconium microbiome in Chinese neonates delivered naturally or by cesarean section. *Scientific Reports* [online]. **8**(1) [cit. 2021-12-01]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-018-21657-7

STEWART, Christopher J., et al., 2017. Cesarean or Vaginal Birth Does Not Impact the Longitudinal Development of the Gut Microbiome in a Cohort of Exclusively Preterm Infants. *Frontiers in Microbiology* [online]. **8**[cit. 2021-11-05]. ISSN 1664-302X. Dostupné z: doi:10.3389/fmicb.2017.01008

VOGEL, S. C., N. H. BRITO a B. L. CALLAGHAN, 2020. Early Life Stress and the Development of the Infant Gut Microbiota: Implications for Mental Health and Neurocognitive Development. *Current psychiatry reports* [online]. **22**(11), 61 [cit. 2021-11-27]. ISSN 15351645. Dostupné z: doi:10.1007/s11920-020-01186-9

WANG, Shaopu, et al., 2020. A good start in life is important—perinatal factors dictate early microbiota development and longer term maturation. *FEMS Microbiology Reviews* [online]. **44**(6), 763-781 [cit. 2021-10-28]. ISSN 01686445. Dostupné z: doi:10.1093/femsre/fuaa030

WANG, Ying, et al., 2021. Impacts of Maternal Diet and Alcohol Consumption during Pregnancy on Maternal and Infant Gut Microbiota. *Biomolecules* (2218-273X) [online]. **11**(3), 369-369 [cit. 2021-10-31]. ISSN 2218273X. Dostupné z: doi:10.3390/biom11030369

WILSON, Brooke C., et al., 2021. Oral administration of maternal vaginal microbes at birth to restore gut microbiome development in infants born by caesarean section: A pilot randomised placebo-controlled trial. *EBioMedicine* [online]. **69**[cit. 2022-01-16]. ISSN 23523964. Dostupné z: doi:10.1016/j.ebiom.2021.103443

ZÁHUMENSKÝ, J., J. HEDERLINGOVÁ a P. PŠENKOVÁ, 2017. [The importance of maternal microbiome in pregnancy]. *Ceska gynekologie* [online]. **82**(3), 211-217 [cit. 2021-10-24]. ISSN 12107832.

ZHOU, P. et al., 2020. Perinatal Antibiotic Exposure Affects the Transmission between Maternal and Neonatal Microbiota and Is Associated with Early-Onset Sepsis. *MSphere* [online]. **5**(1) [cit. 2021-10-28]. ISSN 23795042. Dostupné z: doi:10.1128/mSphere.00984-19

ZIETEK, Maciej, et al., 2020. Perinatal factors affecting the gut microbiota -- are they preventable? *Ginekologia Polska*[online]. **91**(11), 709-713 [cit. 2021-10-28]. ISSN 00170011. Dostupné z: doi:10.5603/GP.2020.0114

ZIJLMANS, Maartje A. C., et al., 2015. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology* [online]. **53**, 233-245 [cit. 2021-11-20]. ISSN 03064530. Dostupné z: doi:10.1016/j.psyneuen.2015.01.00

Seznam zkratk

ADHD – porucha pozornosti s hyperaktivitou (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

DNA – deoxyribonukleová kyselina

GBS – Streptococcus skupiny B

HSV virus – Herpes simplex virus

KTJ – kolonie tvořící jednotka (colony-forming unit)

MetaOTUs – metagenomické operační taxonomické jednotky

PAS – poruchy autistického spektra

PCR test – polymerázová řetězová reakce