

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

УДК 612.33-008.6-053.32

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.27

Т. К. Знаменська, О. В. ВоробйоваДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України»
(м. Київ, Україна)**ДЕЯКІ ПОТЕНЦІЙНІ ПЕРЕДУМОВИ
ФОРМУВАННЯ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ:
ЧАСТИНА II**

Резюме

Аномальна мікробна колонізація кишечника від народження у дітей впливає на ріст, розвиток і здоров'я, тобто призводить до короткострокових і довгострокових несприятливих наслідків. Формування мікробіоти передчасно народжених дітей має відмінності від мікробної колонізації доношених дітей. Адже передчасно народжені діти та їхні матері мають складніші пренатальні та постнатальні стани здоров'я, анатомо-функціональну незрілість органів і систем у залежності від терміну гестації. Материнські ускладнення, антибіотики, тип вигодовування та використання пробіотиків можуть суттєво впливати на мікробіоту кишечника передчасно народжених дітей у ранньому неонатальному періоді; однак з віком ці впливи зменшуються. Хоча на деякі фактори та процеси важко вплинути або уникнути їх впливу, розуміння потенційних факторів та детермінант допоможе розробити своєчасні стратегії для формування здорової мікробіоти кишечника у передчасно народжених немовлят. У цьому огляді розглядаються деякі потенційні детермінанти мікробної колонізації кишечника у передчасно народжених дітей, механізми, що лежать в їх основі та рекомендації щодо усунення несприятливих наслідків.

Ключові слова: мікробна колонізація; передчасно народжені діти; материнські ускладнення; пробіотики.

Lactobacillus L. reuteri. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 132 передчасно народжених дітей (< 1500 г), які отримували *L. reuteri* DSM 17938 або плацебо від народження, 86 % немовлят з надзвичайно малою масою тіла (НММТ), що отримували *L. reuteri*, були колонізовані цим пробіотичним штамом протягом неонатального періоду [1]. У групі, яка отримувала *L. reuteri*, спостерігалася менша кількість ентеробактерій та стафілококів протягом першого тижня. Склад і різноманітність мікробіоти кишечника (МК) відрізнялися між групами протягом першого місяця життя [2]. У віці 2 років не було виявлено жодної різниці в МК, і не було ніякого впливу на частоту некротизуючого ентероколіту (НЕК) або сепсису [1,2]. *L. reuteri* може бути корисним для покращення переносимості годування, стимулювання росту, полегшення дефекації та скорочення часу перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) [3,4].

Поширеність *L. acidophilus*. Кількість біфідобактерій залишається високою після виписки новонароджених з лікарні, що свідчить про успішну довготривалу колонізацію, тоді як кількість лактобактерій знижувалася [5]. У немовлят з НММТ, які знаходилися у ВІТН, отримували антибіотики, доповнені *L. acidophilus* та *B. longum* subsp. *infantis*, відносна кількість біфідобактерій та лактобактерій була вищою, ніж у контрольній групі доношених дітей. У доношених новонароджених була вища кількість *Streptococcus*, *Veillonella* та *Haemophilus*. У віці 4 тижнів та 4 місяців загальне мікробне різноманіття та резистентність немовлят, які отримували пробіотики, були подібними до таких у більш зрілих немовлят. Це свідчить про те, що пробіотики можуть індукувати колонізаційну резистентність та пом'якшувати шкідливий вплив антибіотиків на МК та антибіотикорезистентність [6].

Початок прийому пробіотиків незабаром після народження був рекомендований у кількох дослідженнях через

його користь для МК, а ефективність і безпека пробіотиків були продемонстровані [7]. Однак ефект від раннього додавання пробіотиків не є стійким, як це спостерігається у віці 2 років. Крім того, високодинамічна та індивідуалізована природа МК обмежує дослідження, що вивчають МК в ізольований момент часу, що часто призводить до нездатності виявити відмінності між групами пробіотиків та плацебо з перебігом часу [8]. Майбутні дослідження повинні враховувати дозування, тривалість та стандартні показання до застосування пробіотиків, особливо комбінованих добавок, оцінити цільове та ефективне використання декількох штамів пробіотиків для покращення стану здоров'я носія, а також дослідити, чи існує можливий зв'язок між грудним вигодовуванням та ефективністю колонізації пробіотиками.

Потенційними передумовами формування МК у новонароджених є спосіб розродження. Результати досліджень, що були проведені у 154 країнах і охоплюють 94,5 % живонароджених дітей, показали, що за останнє десятиліття 21,1 % жінок народжували шляхом кесаревого розтину [9]. Передчасні пологи становлять 50 % серед усіх випадків кесаревого розтину [10]. Під час пологів за допомогою кесаревого розтину порушується мікробна колонізація від матері до новонародженого через обмежену вертикальну передачу [11]. Більшість досліджень впливу способу розродження на МК були зосереджені на доношених немовлятах і показали, що діти, народжені шляхом кесаревого розтину, оминають процес вагінального посіву і, таким чином, розвивають аномальний МК [8,12]. У цих випадках у МК новонароджених переважають шкірні бактерії (наприклад, стафілококи та стрептококи) з навколишнього середовища [13]. Опортуністичні патогени з лікарняного середовища, включаючи ентерококи, ентеробактерії та клібсієли, становлять значний ризик майбутнього інфікування [8]. *Lactobacillus* spp., які в основному походять з піхви ма-

тері, колонізують кишечник пізніше і слабше у немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину [14]. Також повідомлялося про порушення передачі материнських штамів *Bacteroides* [8,14]. Rutayisire та ін. вказали, що вплив способу розродження на МК у доношених новонароджених зникає приблизно у 6-місячному віці [15].

Порівняно з доношеними, передчасно народжені діти частіше отримують антибіотикотерапію та стаціонарне лікування, що може вплинути на розвиток МК. Вплив способу розродження також ускладнюється передчасними пологами. Після коригування на ці фактори в деяких дослідженнях все ж було показано, що спосіб розродження впливає на МК. Наприклад, порівняно з іншими способами розродження, відносна чисельність Firmicutes була вищою у передчасно народжених після кесаревого розтину, тоді як чисельність Bacteroidetes була вищою у при народженні народжених шляхом вагінальних пологів [16]. Крім того, менша кількість і різноманітність актинобактерій асоціюється з кесаревим розтином у немовлят від народження до 3-місячного віку [15].

На рівні сім'ї / роду, чисельність *Bifidobacterium* та *Bacteroides* значно зросла з часом серед немовлят, народжених через природні пологи, і на неї не впливало застосування антибіотиків або харчові фактори [17]. Більше того, ці роди у немовлят, народжених через природні пологові шляхи, були значно більш постійними, ніж у немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину [15]. Поширеність і чисельність *Lactobacillus* були подібними у немовлят, народжених вагінальним шляхом або шляхом кесаревого розтину [8], тоді як колонізація *Bacteroides* значно затримувалася у немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину [17]. *Clostridium sensu stricto* був більш поширеним у недоношених немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину, ніж у доношених, народжених вагінально протягом першого тижня життя. Спосіб розродження мав мінімальний вплив на колонізацію *Bacteroides* у віці 6-12 місяців [15].

Однак сучасні дослідження не є однозначними щодо впливу способу розродження на МК. У попередніх дослідженнях спосіб розродження не корелював з виявленими відмінностями у складі МК між групами недоношених на 7-й день [18]. Hill et al. (2017) порівнювали МК у передчасно народжених (кесарів розтин, n = 35; вагінальні пологи, n = 4) в одному і тому ж віці від 1 до 24 тижнів після народження і не виявили різниці у відносній частці біфідобактерій в жодному часовому проміжку [19]. Цей висновок узгоджується з результатами іншого дослідження [20]. Протягом перших 3-4 днів після пологів не було виявлено жодних відмінностей у складі МК за допомогою профілювання генів 16 S рРНК у немовлят, народжених двома різними способами [21].

Інтерпретація результатів вищезгаданих досліджень мають експериментальні обмеження, такі як малий розмір вибірки, довгий інтервал відбору зразків, низька чутливість виявлення та відсутність аналізу асоціацій між материнською мікробіотою та передчасною МК. Такі фактори, як пренатальні умови, гестаційний вік, перебування в лікарні та застосування антибіотиків, мо-

жуть неминуче призвести до упередженості в аналізі та порівнянні результатів.

Зазвичай процес вагінального засіву відіграє вирішальну роль у визначенні різниці між двома способами розродження. Однак у рандомізованих контрольованих дослідженнях пероральне застосування вагінальних бактерій, як імітація вагінального посіву, не змінило МК немовлят, народжених за допомогою кесаревого розтину [22]. Протягом першого року життя спостерігалася значно менша схожість між МК немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину та вагінально, порівняно з їхніми матерями. Kogrela та ін. виявили, що склад фекальної мікробіоти, що передалась трансплацентарно внутрішньоутробно перорально від матерів до їхніх доношених новонароджених, і МК немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину та вагінальних пологів, був подібним [13]. Це свідчить про те, що материнська МК, а не вагінальна мікробіота, відіграє важливу роль у передачі інфекції від матері до новонародженого. У майбутньому нові втручання та методи лікування, спрямовані на покращення здоров'я передчасно народжених немовлят, можуть враховувати переваги відомої передачі інфекції від материнської МК до недоношеної дитини.

Антибіотики. Вплив антибіотиків значно змінює чисельність бактерій і затримує дозрівання та колонізацію певними бактеріальними таксонами протягом перших 2 років життя. Більше того, дисбактеріоз, опосередкований антибіотиками, асоціюється з НЕК, пізнім сепсисом та іншими несприятливими наслідками для здоров'я [23]. Наслідки впливу антибіотиків на організм матері та недоношеної дитини обговорюються нижче.

Вплив антибіотиків у матері. Nakitanda et al. (2023) опублікували результати досліджень, у яких було встановлено, що у повній когорті з 1 347 018 немовлят (живі одноплідні діти, народжені між 2006 і 2018 роками) 294 657 (21,9 %) зазнали впливу пренатальних антибіотиків [24]. Показаннями до застосування акушерських антибіотиків були клінічний хоріоамніоніт, стрептококова інфекція групи В, передчасний розрив плодових оболонок і профілактичне введення для запобігання передчасним пологам. Був доведений вплив пренатальних і постнатальних антибіотиків впливає на раннє встановлення МК у пацієнток з передчасними пологами. У меконії передчасно народжених дітей без впливу антибіотиків спостерігалася більше навантаження *Lactobacillus*, ніж у тих, хто отримував антибіотики в перинатальному періоді [23]. Чисельність Bacteroidetes та *Bifidobacterium* значно знижувалася через 7 та 14 днів після народження. Колонізація біфідобактеріями була затримана в групі пренатального впливу антибіотиків [23]. Вплив антибіотиків у матері може порушити материнський МК, а дисбактеріоз кишечника матері може передаватися новонародженим [24].

Під час екстреного кесаревого розтину часто починають інтранатальну антибіотикопрофілактику (ІАП). Це може призвести до зменшення альфа-різноманітності та чисельності біфідобактерій [25]. Dierikx та ін. (2020) виявили зменшення кількості бактероїдів та одночасне збільшення протеобактерій у зразках калу новонароджених, матері яких отримували ІАП.

Вплив антибіотиків на формування МК є мінімальним протягом перших кількох днів після пологів і стає більш помітним пізніше [21]. У віці 1 місяця у передчасно народжених немовлят від матерів, які отримували ІАП, спостерігалася вища відносна кількість *Comamonadaceae*, *Staphylococcaceae* та неklasифікованих паличок, а також нижча відносна кількість ($P < 0,05$) ентеробактерій (*Enterobacteriaceae*), ніж у доношених новонароджених від матерів, які не отримували ІАП. Однак більшість цих відмінностей зникали у віці 90 днів [21].

Вплив антибіотиків на передчасно народжених дітей. Недоношені діти чутливі до транслокації бактерій з кишечника та інших епітеліальних поверхонь у кровотік, тому профілактична антибіотикотерапія є поширеним методом лікування передчасно народжених немовлят. Пероральне застосування антибіотиків (переважно амоксициліну) немовлятам зменшує кількість біфідобактерій та *B. fragilis* протягом першого місяця життя. Чисельність *Bacteroidetes* зменшується зі збільшенням часу впливу антибіотиків [8]. Різні препарати мають різний вплив, наприклад, цефалоспорини асоціюються з повільним збільшенням кількості біфідобактерій з часом, б-лактамі антибіотики асоціюються з повільнішим збільшенням кількох таксонів, включаючи *Bacteroides* [25], протягом першого року життя і мають значний вплив на популяцію біфідобактерій у новонароджених. Цей вплив є найбільш значущим у 1-місячних немовлят, зберігається протягом 3 місяців, поступово слабшає, а потім зникає приблизно до 6-місячного віку [8].

Chang et al. (2021) провели обсерваційне дослідження 24 дітей з дуже низькою масою тіла при народженні, які перебували на грудному вигодовуванні та отримували ампіцилін-гентаміцин ($n = 10$) або ампіцилін-цефотаксим ($n = 14$). Не було виявлено статистично значущих відмінностей у спостережуваній бактеріальній флорі між двома групами на 7, 14 та 30 день після народження. У новонароджених, які отримували ампіцилін-цефотаксим, було значно більше ентерококів, ніж у новонароджених, які отримували ампіцилін-гентаміцин, особливо на 7-й день. Надмірний ріст ентерококу зникав у новонароджених, які отримували цефотаксим, у віці 1 місяця [26].

Хоча антибіотики порушують багатство і склад ГМ, нещодавні дослідження показали, що короточасний ентеральний прийом антибіотиків приносить користь ПТІ незабаром після народження [27]. Энтеральні антибіотики, а не системні [27], можуть допомогти кишечнику дозріти структурно, функціонально та імунологічно, затримуючи мікробну колонізацію та зменшуючи втручання з боку колонізованих бактерій. Більше того, системний імунітет та стійкість до пізнього неонатального сепсису покращуються завдяки затримці колонізації передчасного кишечника [27].

Vokulich et al. (2016). продемонстрували, що вплив антибіотиків був слабшим, ніж вплив способу народження та віку. Тривалість застосування антибіотиків впливає на МК не довше, ніж перші 2 тижні життя [28]. Необхідні подальші дослідження для оптиміза-

ції експозиції антибіотиків і вивчення того, чи може грудне вигодовування мінімізувати несприятливі наслідки впливу антибіотиків. При профілактичному лікуванні передчасно народжених дітей антибіотиками слід враховувати час, спосіб, тривалість, тип препарату та супутні умови.

Враховуючи оновлені дані щодо впливу зазначених потенційні передумови, що затримують, пролонгують формування та відновлення здорової мікробіоти кишечника у передчасно народжених дітей протягом першого року життя та у ранньому дитячому віці, постає важливе питання можливої корекції відхилень колонізації кишечника саме біфідобактеріями. Значення цих мікроорганізмів для немовлят було ретельно описано та доведено у попередніх наших публікаціях.

Одним з найбільш відомих і досліджених представником пробіотиків роду *Bifidobacterium* є штам BB-12® описаний приблизно у 400 наукових публікаціях та підтверджений більш ніж у 200 публікаціях, що описують клінічні дослідження. За результатами наукових досліджень було встановлено, що BB-12® позитивно впливає на здоров'я шлунково-кишкового тракту та імунітет. Штам BB-12® був випробуваний на великій кількості людей різних вікових груп, включно з недоношеними дітьми та особами похилого віку, при цьому тестування проводилося для різних напрямків сфери охорони здоров'я.

Препарат Лінекс® дитячі краплі з вітаміном D, що містить високоолеїнову соняшникову олію, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®, вітамін D3, може відновити здоровий баланс мікрофлори кишечника передчасно народжених і доношених немовлят протягом першого року життя та далі за медичними показаннями. А Вітамін D є важливою поживною речовиною та гормоном, що виконує численні функції в організмі. Вітамін D відомий завдяки своїй ролі у здоров'ї кісток, зубів та м'язів, а також допомагає регулювати рівні кальцію та фосфату в організмі, що особливо важливо для розвитку дітей. Водночас, загальновідомо, що вітамін D покращує регулювання імунної відповіді та може сприяти нормальній роботі імунної системи.

Решті потенційні передумови формування мікробіоти кишечника у передчасно народжених немовлят ми розглянемо в останній частині нашого літературного огляду. Продовження у наступному номері.

Джерело фінансування. Стаття опублікована за фінансової підтримки ТОВ «Сандоз Україна». Наведене у статті клінічне дослідження проводилось незалежно від ТОВ «Сандоз Україна».

Конфлікт інтересів. Автори статті співпрацюють з ТОВ «Сандоз Україна».

BB-12® є зареєстрованою торговою маркою Chr. Hansen, Данія

Перед застосуванням дієтичної добавки необхідно проконсультуватись з лікарем та ознайомитися з листком-вкладишем. Ви можете повідомити ТОВ «Сандоз Україна», імпортера в Україні, що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача, про небажані явища та скарги на якість при застосуванні

дієтичної добавки: +380 44 4952866 (вартість дзвінків згідно з тарифами Вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, patient.safety.ukraine@sandoz.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літера Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

Література

1. Spreckels JE, Wejryd E, Marchini G, Jonsson B, de Vries DH, Jenmalm MC, et al. Lactobacillus reuteri Colonisation of Extremely Preterm Infants in a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Microorganisms*[Internet]. 2021[cited 2024 Apr 24];9(5):915. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/5/915> doi: 10.3390/microorganisms9050915
2. Martí M, Spreckels JE, Ranasinghe PD, Wejryd E, Marchini G, Sverremark-Ekström E, et al. Effects of Lactobacillus reuteri supplementation on the gut microbiota in extremely preterm infants in a randomized placebo-controlled trial. *Cell Rep Med*[Internet]. 2021[cited 2024 Feb 22];2(3):100206. Available from: [https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791\(21\)00017-3?_ret urnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666379121000173%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791(21)00017-3?_ret urnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666379121000173%3Fshowall%3Dtrue) doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100206
3. Cui X, Shi Y, Gao S, Xue X, Fu J. Effects of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in preterm infants: a double-blinded randomized controlled study. *J Pediatr*[Internet]. 2019[cited 2024 Apr 9];45(1):140. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-019-0716-9> doi: 10.1186/s13052-019-0716-9
4. Wejryd E, Marchini G, Frimmel V, Jonsson B, Abrahamsson T. Probiotics promoted head growth in extremely low birthweight infants in a double-blind placebo-controlled trial. *Acta Paediatr.* 2019;108(1):62-9. doi: 10.1111/apa.14497
5. Abdulkadir B, Nelson A, Skeath T, Marrs EC, Perry JD, Cummings SP, et al. Routine Use of Probiotics in Preterm Infants: Longitudinal Impact on the Microbiome and Metabolome. *Neonatology.* 2016;109(4):239-47. doi: 10.1159/000442936
6. Esaiassen E, Hjerde E, Cavanagh JP, Pedersen T, Andresen JH, Rettedal C, et al. Effects of Probiotic Supplementation on the Gut Microbiota and Antibiotic Resistome Development in Preterm Infants. *Front Pediatr*[Internet]. 2018[cited 2024 Feb 27];6:347. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00347/full> doi: 10.3389/fped.2018.00347
7. Plummer EL, Danielewski JA, Garland SM, Su J, Jacobs SE, Murray GL. The effect of probiotic supplementation on the gut microbiota of preterm infants. *J Med Microbiol.* 2021 Aug;70(8):001403. doi: 10.1099/jmm.0.001403
8. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, Vervier K, Strang A, Simpson N, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019;574(7776):117-21. doi: 10.1038/s41586-019-1560-1
9. Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health*[Internet]. 2021[cited 2024 Apr 7];6(6):e005671. Available from: <https://gh.bmj.com/content/6/6/e005671.long> doi: 10.1136/bmjgh-2021-005671
10. Bannister-Tyrell M, Patterson JA, Ford JB, Morris JM, Nicholl MC, Roberts CL. Variation in hospital caesarean section rates for preterm births. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55(4):350-6. doi: 10.1111/ajo.12351
11. Liu D, Yu J, Li L, Ai Q, Feng J, Song C, et al. Bacterial community structure associated with elective cesarean section versus vaginal delivery in Chinese newborns. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(2):240-6. doi: 10.1097/mpg.0000000000000606
12. Selma-Royo M, Calatayud Arroyo M, García-Mantrana I, Parra-Llorca A, Escuriet R, Martínez-Costa C, et al. Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: impact on host response and intestinal function. *Microbiome*[Internet]. 2020[cited 2024 Feb 3];8(1):167. Available from: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-020-00940-8> doi: 10.1186/s40168-020-00940-8
13. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, Strømme K, Nakstad B, Rønnestad AE, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep*[Internet]. 2018[cited 2024 Feb 6];8(1):2453. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-20827-x> doi: 10.1038/s41598-018-20827-x
14. Kervinen K, Kalliala I, Glazer-Livson S, Virtanen S, Nieminen P, Salonen A. Vaginal microbiota in pregnancy: Role in induction of labor and seeding the neonate's microbiota? *J Biosci*[Internet]. 2019[cited 2024 Feb 7];44(5):116. Available from: <https://www.ias.ac.in/article/fulltext/jbsc/044/05/0116>
15. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*[Internet]. 2016[cited 2024 Jan 16];16(1):86. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-016-0498-0> doi: 10.1186/s12876-016-0498-0
16. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome*[Internet]. 2017[cited 2024 Mar 9];5(1):31. Available from: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-017-0248-8> doi: 10.1186/s40168-017-0248-8
17. Gregory KE, LaPlante RD, Shan G, Kumar DV, Gregas M. Mode of Birth Influences Preterm Infant Intestinal Colonization With Bacteroides Over the Early Neonatal Period. *Adv Neonatal Care.* 2015;15(6):386-93. doi: 10.1097/anc.0000000000000237
18. Plummer EL, et al. Gut microbiota of preterm infants supplemented with probiotics: sub-study of the ProPrem trial. *BMC Microbiol.* 2018;18:184. doi: 10.1186/s12866-018-1326-1.
19. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'Shea CA, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*[Internet]. 2017[cited 2024 Jan 17];5(1):4. Available from: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-016-0213-y> doi: 10.1186/s40168-016-0213-y
20. Imoto N, Kano C, Aoyagi Y, Morita H, Amanuma F, Maruyama H, et al. Administration of β -lactam antibiotics and delivery method correlate with intestinal abundances of Bifidobacteria and Bacteroides in early infancy, in Japan. *Sci Rep*[Internet]. 2021[cited 2024 Mar 18];11(1):6231. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-85670-z> doi: 10.1038/s41598-021-85670-z
21. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, Duranti S, Solís G, Fernández N, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr.* 2015;166(3):538-44. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.041
22. Wilson BC, Butler EM, Grigg CP, Derraik JGB, Chiavaroli V, Walker N, et al. 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*[Internet]. 2021[cited 2024 Mar 7];69:103443. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-3964\(21\)00236-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-3964(21)00236-X) doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103443

23. Zhou P, Zhou Y, Liu B, Jin Z, Zhuang X, Dai W, et al. Perinatal Antibiotic Exposure Affects the Transmission between Maternal and Neonatal Microbiota and Is Associated with Early-Onset Sepsis. *mSphere*[Internet]. 2020[cited 2024 Feb 19];5(1): e00984-19. Available from: https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/msphere.00984-19?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org doi: 10.1128/msphere.00984-19
24. Nakitanda AO, Kieler H, Odsbu I, Rhedin S, Almqvist C, Pasternak B, et al. In-utero antibiotic exposure and subsequent infections in infancy: a register-based cohort study with sibling analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*[Internet]. 2023[cited 2024 Apr 7];5(4):100860. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589-9333\(23\)00002-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589-9333(23)00002-2) doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.100860
25. Diamond L, Wine R, Morris SK. Impact of intrapartum antibiotics on the infant gastrointestinal microbiome: a narrative review. *Arch Dis Child*. 2022;107(7):627-34. doi: 10.1136/archdischild-2021-322590
26. Chang HY, Chiang Chiau JS, Ho YH, Chang JH, Tsai KN, Liu CY, Hsu CH, Lin CY, Ko MH, Lee HC. Impact of Early Empiric Antibiotic Regimens on the Gut Microbiota in Very Low Birth Weight Preterm Infants: An Observational Study. *Front Pediatr*[Internet]. 2021[cited 2024 May 3];9:651713. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.651713/full> doi: 10.3389/fped.2021.651713
27. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*[Internet]. 2016[cited 2024 Jan 15];8(343):343ra82. Available from: Available from: https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aad7121?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121

SOME POTENTIAL PREREQUISITES FOR THE FORMATION OF THE GUT MICROBIOTA IN PREMATURE BABIES: PART II

T. Znamenska, O. Vorobiova

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. M. Lukyanova NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

Summary.

Abnormal microbial colonization of the gut from birth in newborns affects growth, development, and health, leading to short- and long-term adverse effects. The microbiota of preterm infants differs from that of term infants. This is because preterm infants and their mothers have more complicated prenatal and postnatal health conditions and anatomically-functional immaturity of organs and systems depending on gestational age. Maternal conditions, antibiotics, type of feeding, and use of probiotics can significantly affect the gut microbiota of preterm infants in the early neonatal period; however, these effects decrease with age. Although some factors and processes are difficult to intervene or avoid, understanding the potential factors and determinants will help to develop timely strategies to promote a healthy gut microbiota in preterm infants. This review discusses potential determinants of gut microbial colonization in preterm infants, the underlying mechanisms, and recommendations for addressing adverse effects.

Key words: Microbial Colonization; Preterm Infants; Maternal Complications; Probiotics.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступниця директора з перинатальної медицини ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Президент Всеукраїнської Громадської організації «Асоціація неонатологів України» (м. Київ, Україна)

e-mail: tkznamenska@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

Воробйова Ольга Володимирівна – д.мед.н., професор, провідний науковий співробітник відділення неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)

e-mail: dr.vorobiova@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209369240>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Contact Information:

Tetiana Znamenska – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Head of the Department of Neonatology SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», President of the Association of Neonatologists of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

e-mail: tkznamenska@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

Olga Vorobiova – DM, Professor, Leading Researcher of the Department of Neonatology SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: dr.vorobiova@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209369240>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>



Надійшло до редакції 25.02.2024 р.
Підписано до друку 10. 05.2024 р.