

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.П. Бомбардинова¹, Т.В. Турти^{1, 2, 4},
Р.А. Шукенбаева²

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

Последствия антибиотикотерапии в перинатальном периоде для кишечной микробиоты ребенка раннего возраста

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом прекоцепционной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOU ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет) Минздрава России, врач-неонатолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 21.08.2024, принята к печати: 16.12.2024

447

В обзоре литературы приводятся сведения о последствиях антибиотикотерапии (АБТ), воздействию которой ребенок подвергается в перинатальном периоде, в отношении формирования важнейшей системы организма — кишечной микробиоты. Представлены основные характеристики повреждения микробиоты кишечника младенцев при разном времени экспозиции и объеме АБТ, а также особенности влияния антибиотиков на становление кишечной микробиоты у доношенных и недоношенных детей. Изложены современные данные о формировании резистомы патобионтов и симбионтов в составе микробиоты кишечника в диаде «мать – дитя» и возможности вертикальной (от матери к ребенку) и горизонтальной (между микроорганизмами) передачи генов антибиотикорезистентности. Охарактеризованы основные стратегии минимизации негативных последствий перинатальной АБТ.

Ключевые слова: перинатальный период, новорожденные, антибиотики, кишечная микробиота, резистом, грудное вскармливание, пробиотики

Для цитирования: Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В., Шукенбаева Р.А. Последствия антибиотикотерапии в перинатальном периоде для кишечной микробиоты ребенка раннего возраста. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(6):447–455. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2822>

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena P. Bombardirova¹, Tatiana V. Turti^{1, 2, 4},
Regina A. Shukenbayeva²

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

Outcomes of Antibiotic Therapy During Perinatal Period for the Early Age Child's Intestinal Microbiota

This literature review provides data on antibiotic therapy (AT) consequences that child may be exposed during the perinatal period considering the development of the most crucial body system — intestinal microbiota. The main characteristics of the intestinal microbiota disturbance in infants due to various AT exposure time and volume are presented. Moreover, antibiotics' effects on the intestinal microbiota development in full-term and premature babies are covered. Modern data on the development of pathobionts and symbionts resistome within intestinal microbiota in «mother-child» complex and variants of vertical (from mother to child) and horizontal (between microorganisms) transmission of antibiotic resistance genes are presented. The major strategies for minimizing the negative consequences of perinatal AT are described.

Keywords: perinatal period, newborns, antibiotics, intestinal microbiota, resistome, breast feeding, probiotics

For citation: Belyaeva Irina A., Namazova-Baranova Leyla S., Bombardirova Elena P., Turti Tatiana V., Shukenbayeva Regina A. Outcomes of Antibiotic Therapy During Perinatal Period for the Early Age Child's Intestinal Microbiota. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):447–455. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2822>

АНТИБИОТИКИ: РЕВОЛЮЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ, РАСПРОСТРАНЕНИЕ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Первый природный антибиотик — пенициллин — был выделен из плесневого гриба *Penicillium notatum*, после того как 3 сентября 1928 г. британский микробиолог Александр Флеминг заметил, что случайно попавшая в чашку с культурой стафилококка плесень уничтожила почти все его колонии. Флемингу удалось выделить из плесневого гриба антибактериальное вещество, которое он назвал пенициллином [1]. За открытие, извлечение, очистку и экспериментальное исследование пенициллина (результаты опубликованы в 1940 г. [2]) А. Флеминг, Г. Флори и Э. Чейн в 1945 г. были удостоены Нобелевской премии. В нашей стране пенициллин был создан с использованием штамма *Penicillium crustosum* в 1942 г. группой исследователей под руководством микробиолога и эпидемиолога З.В. Ермольевой [3]. Интересно, однако, что вещество, идентичное тетрациклину, обнаружено в костях людей, живших еще в IV–VI вв. до н.э. [4].

Широкое использование антибиотиков в клинической практике начиная с 50-х гг. XX в. привело к революции в борьбе с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Более того, уже в 50–70-х гг. XX в. были открыты все основные классы антибиотиков, известные нам сегодня; в последующем происходила преимущественно модификация уже существующих препаратов [5, 6]. Хотя новые научные технологии дали надежду человечеству на открытие новых антибиотиков [7], в последние годы на различных этапах разработки находится лишь несколько таких молекул [8–10]. Тем не менее, антибиотики остаются одними из наиболее часто используемых лекарственных средств, в том числе у детей раннего возраста. Так, по некоторым данным (Канада), системную антибиотикотерапию (АБТ) получали более 30% младенцев [11]. В странах с низким и средним уровнями доходов населения (данные 8 стран) в течение первых 5 лет жизни при установлении диагноза респираторного заболевания антибиотики получают в среднем около 80%, а при установлении диагноза диареи — около 50% детей [12]. Причем темпы увеличения суточных доз антибиотиков в таких странах выше, чем в промышленно развитых странах, хотя количество назначаемых препаратов все еще ниже [13].

АБТ сопровождается побочными эффектами, среди которых особое внимание всегда уделяли изучению токсических и аллергических реакций, а также относительно редких жизнеугрожающих событий (анафилактический шок, синдром Стивена – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, или синдром Лайелла, отек Квинке). По данным систематического обзора, распространенность аллергических реакций на антибиотики варьирует в диапазоне от 5 до 35% у взрослых пациентов и составляет около 5% у детей (минимальная у детей в возрасте до 5 лет) [14]. При этом аллергические реакции типа I чаще всего возникают при использовании пенициллина [14]. Следует, однако, отметить, что при проверке сообщений об аллергии на пенициллин у взрослых в 90% случаев эта информация не была подтверждена [14].

В последние десятилетия все больше внимания уделяют негативному влиянию антибиотиков на микробиоту человека, в том числе на ранних этапах онтогенеза. Так, установлено негативное влияние АБТ (снижение бактериального разнообразия и уровня микробов-симбионтов) на формирование микробиоты кожи [15] и кишечника младенцев [16, 17]. Кроме того, отмечено, что проблема

защиты микробиоты в процессе ее становления у детей от негативного влияния АБТ тесно связана с формированием резистомы (совокупности генов устойчивости к антибиотикам в микробиоте кишечника [17]) как индигенных, так и условно-патогенных микроорганизмов [18]. В этом же ключе изучается роль мобилома — совокупности мобильных генетических элементов (плазмиды, интегроны, бактериофаги и транспозируемые элементы), способных перемещаться внутри геномов микроорганизмов или между ними [19, 20].

ОНТОГЕНЕЗ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ. УЧАСТИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

Микробиоценоз человека — это фактор адаптации организма к меняющимся условиям окружающей среды. Онтогенез кишечной микробиоты у здорового ребенка включает последовательную этапную сукцессию — изменение относительной или абсолютной численности одного или нескольких микроорганизмов в микробном сообществе [21, 22]. Особенно важен состав микробиоты в первые 1000 сут жизни ребенка, поскольку именно в это время формируется иммунный фенотип, ответственный за восприимчивость к иммуноопосредованным заболеваниям [23].

Предполагается, что влияние микробиоты матери на становление микробиоты и иммунитета будущего ребенка происходит уже внутриутробно [24]. Известно, например, что при достаточном уровне контаминации влагалища матери лактобациллами в пуповинной крови новорожденных отмечается более высокая экспрессия CD45RO (маркер зрелых CD4⁺ Т-клеток), чем у новорожденных, кишечная микробиота матерей которых не содержала лактобацилл [25]. Вместе с тем, не вызывает сомнений тот факт, что стартовая колонизация кишечника новорожденного происходит преимущественно в интранатальном периоде при участии главным образом микроорганизмов микробиоты влагалища матери [25]. Однако после вагинальных родов для микробиоты кишечника здоровых доношенных новорожденных характерно низкое разнообразие микроорганизмов [26, 27]. Ее состав в следующие несколько недель жизни претерпевает значительные изменения в связи с вскармливанием материнским молоком. В результате формируется микробиота, состоящая в основном из энтеробактерий (35%), микроорганизмов группы *Bacteroides fragilis* (23%), энтерококков (18%), стафилококков (13%) и бифидобактерий (9%) [28]. В целом в течение первых недель жизни в кишечной микробиоте младенца преобладают факультативные анаэробы, однако в последующем доминируют облигатные анаэробы, в частности бифидобактерии, *B. fragilis*, *Clostridium coccoides* и *C. leptum* [28]. В постнатальном периоде индивидуальные особенности кишечной микробиоты определяются не только особенностями стартового вскармливания, но и способом родоразрешения, гестационным возрастом новорожденного и приемом антибиотиков [29, 30]. Установлено, например, что антибиотики изменяют траекторию формирования микробиоты, способны замедлять обычную смену микроорганизмов и даже вызывать регресс микробиоты [30, 31].

Важной функцией кишечной микробиоты в течение первого года жизни ребенка является участие в становлении иммунной системы [32–34]. В частности, показано, что некоторые индигенные микроорганизмы, и прежде всего бифидобактерии с генами, ответственными за утилизацию

олигосахаридов грудного молока, участвуют в формировании популяции кишечных Т-хелперов [34]. Соответственно, нарушения формирования микробиоты в этом возрасте ведут к потенциально негативным изменениям иммунной системы. Показано, например, что у новорожденных с кишечным дисбиозом (низкое разнообразие микроорганизмов, преобладание микроорганизмов класса *Bacilli* или *Gammaproteobacteria*) уже в возрасте 3 мес выявляется популяция активированных Т-клеток [35].

**АНТЕ-, ИНТРА- И РАННЯЯ ПОСТНАТАЛЬНАЯ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ: БЛИЖАЙШЕЕ
И ОТСРОЧЕННОЕ ВЛИЯНИЕ НА МИКРОБИОТУ
КИШЕЧНИКА И ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА.
ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ НА ДОНОШЕННЫХ
И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

АБТ беременных женщин может быть проведена с профилактической или лечебной целью. Профилактическое назначение антибиотиков показано при выделении из цервикального канала беременной в сроке 35–37 нед гестации стрептококка группы В (*Streptococcus agalactiae*) [36]. Как известно, эта бактерия может бессимптомно колонизировать влагалище и желудочно-кишечный тракт беременной женщины [37] и при этом быть причиной преждевременного прерывания беременности и развития у новорожденного тяжелой внутриутробной бактериальной инфекции — раннего неонатального сепсиса [37, 38]. В целом в экономически развитых странах почти 30% беременных женщин получают антибиотики хотя бы один раз на протяжении беременности [11]. В настоящее время отсутствуют клинические данные об изолированном влиянии антенатальной АБТ на кишечную микробиоту ребенка.

Для профилактики вертикальной передачи *S. agalactiae* от матери к ребенку применяется интранатальная АБТ [37, 39]. Внедрение последней в странах с высоким уровнем доходов населения привело к существенному снижению заболеваемости ранним неонатальным сепсисом (до 0,3–1 случая на 1000 живорождений) [40]. Интранатально антибиотик показан также и роженицам при оперативном родоразрешении [41]. Вместе с тем, интранатальная АБТ оказывает негативное влияние на кишечную микробиоту младенца. Так, по данным проспективного когортного исследования, интранатальное применение антибиотиков у беременных, особенно при использовании двух и более препаратов разных классов, связано с более низким разнообразием кишечной микробиоты у доношенных младенцев в возрасте 6 нед в сравнении с контрольной группой (новорожденные, матери которых не получали антибиотики), в том числе после коррекции влияния приема антибиотиков во время беременности и в постнатальном периоде, а также характера вскармливания [42]. Более того, у детей, матери которых получали интранатально пенициллин, в возрасте 12 мес были ниже количества *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Blautia*. При интранатальном применении у беременных цефалоспориновых антибиотиков к 12 мес жизни ребенка в составе микробиоты значительно снижается количество *Bifidobacterium*. Напротив, при одновременном интранатальном применении двух и более классов антибиотиков отмечено увеличение в составе кишечной микробиоты младенцев в возрасте 1 года количества *Veillonella dispar*. Авторы исследования показали, что класс применяемых в родах антибиотиков оказывает значимое влияние на траекторию

развития кишечной микробиоты младенца на протяжении первого года жизни [42]. Установлено также, что у детей после интранатальной АБТ их матерей было более низкое альфа-разнообразие микробиоты и была замедлена колонизация *Bifidobacterium* при персистенции *Escherichia* [43]. К возрасту 12 нед снижение уровня *Bifidobacterium* у детей, чьи матери получали антибиотик в интранатальном периоде, сохранялось, но показатели альфа-разнообразия к этому возрасту не отличались от таковых у детей, матери которых не получали антибиотик.

На микробиоту ребенка влияет не только антибиотик, но и время его экспозиции [43]. Более длительная интранатальная АБТ приводила к заметным изменениям популяции бифидобактерий и продолжительности созревания микробного сообщества: каждый час введения антибиотика ассоциирован со снижением количества бифидобактерий в кишечной микробиоте 12-недельных детей на 7% [43]. По другим данным, каждый дополнительный день перинатальной экспозиции антибиотиков связан с более низким количеством в микробиоте облигатных анаэробов (бифидобактерии, лактобациллы, бактероиды и другие виды, продуцирующие бутират), сохраняющимся в течение недели после завершения терапии [44].

Продолжительность неблагоприятного воздействия интранатальной АБТ на кишечную микробиоту младенца с учетом способа родоразрешения была изучена в проспективном когортном исследовании с участием 198 здоровых доношенных детей. Анализировали состав кишечной микробиоты в возрасте 3 мес и 1 года. Установлено, что интранатальное применение антибиотиков у матерей приводит к снижению количества *Bacteroidetes* в микробиоте уже у 3-месячных детей. Выраженное снижение количества *Bacteroidetes* (в сравнении с детьми, рожденными вагинально от матерей, не получавших антибиотик) у детей, рожденных путем кесарева сечения (планового и экстренного), отмечено уже в 3-месячном возрасте, причем это снижение сопровождалось увеличением количества бактерий типа *Firmicutes* (род *Enterococcus* и род *Clostridium*) и большинства микроорганизмов типа *Proteobacteria* (кроме рода *Sutterella*, количество которых снижалось). Эти особенности формирования микробиоты у детей, рожденных путем экстренного кесарева сечения, сохранялись и в возрасте 1 года при отсутствии в их рационе грудного молока [45].

В исследовании микробиоты влагалища матерей и мекония их доношенных и недоношенных детей было обнаружено, что у матерей, которые получали антибиотики перед родами, были выявлены дисбиоз влагалищной микробиоты и низкое количество *Lactobacillus* spp., что коррелировало с дисбиозом кишечной микробиоты у их детей [46]. Негативное влияние антибиотиков, примененных до родов, на микробиоту было большим, чем влияние срока родоразрешения. В исследовании были зарегистрированы четыре случая раннего неонатального сепсиса у детей. У трех из четырех пациентов матери получали антибиотик до родов. У этих детей были отмечены дисбиотические изменения в меконии, а у их матерей — низкий уровень лактобацилл в вагинальной микробиоте. Авторы связали неэффективность антибиотикопрофилактики неонатальной инфекции в этих случаях с дисбиозом влагалища матерей и нарушениями кишечной микробиоты у их детей [46].

Применение антибиотиков в раннем неонатальном периоде также оказывает негативное влияние на формирование кишечной микробиоты младенцев. Так, у доношенных детей АБТ с первых часов жизни ассоциировала

со снижением в течение первой недели жизни микробного разнообразия кишечной микробиоты и количества *Bifidobacterium* при одновременном увеличении количества *Enterococcus*. В возрасте 1 и 2 мес в кишечной микробиоте этих пациентов отмечено увеличение количества *Enterobacteriaceae* [47]. У поздних недоношенных новорожденных (средний гестационный возраст — 36 нед) эмпирическая АБТ с первых часов жизни ассоциировалась со снижением количества микроорганизмов семейств *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacterium* и увеличением *Enterococcus* в течение 2 нед после прекращения лечения [48]. Длительная (> 5 сут) против короткой (< 3 сут) АБТ сопровождалась снижением количества *Bifidobacterium* до 6-й нед после родов [48].

Важное значение имеет сочетание интра- и постнатальной АБТ. Так, в проспективном когортном исследовании были изучены 4 группы доношенных детей, рожденных вагинально, без тяжелой перинатальной патологии: 1) дети, матери которых не получали антибиотики в перинатальном периоде (группа контроля); 2) дети, матери которых получали антибиотики интранатально; 3) получавшие антибиотики только постнатально в течение 24 ч; 4) подвергшиеся сочетанному воздействию интранатальной и постнатальной АБТ [49]. В результате было обнаружено, что наиболее выраженное увеличение количества микроорганизмов семейства *Firmicutes* и снижение *Bacteroidetes* в возрасте 12 мес было отмечено после сочетанной экспозиции антибиотиков (интранатально и в первые сутки жизни). При этом связь характеристик кишечной микробиоты с получением пероральных антибиотиков только в постнатальном периоде не обнаружена [49].

Следует учитывать, что у недоношенных детей чаще, чем у доношенных, эффект постнатальной АБТ накладывается на эффекты предшествующей ante- и/или интранатальной антибиотикопрофилактики. Так, исследование кишечной микробиоты у недоношенных детей в возрасте 7 и 14 сут жизни показало, что проведение пре- и постнатальной АБТ было связано с увеличением количества микроорганизмов типа *Proteobacteria* при снижении *Actinobacteria*, а также увеличением количества микроорганизмов рода *Escherichia-Shigella* при замедлении колонизации *Bifidobacterium* в двух возрастных точках в сравнении с детьми, получавшими антибиотик только постнатально (группы были сравнимы по способу родоразрешения, гестационному возрасту и виду вскармливания). В группе длительного общего перинатального применения антибиотиков (> 7 сут в сравнении с ≤ 7 сут) к 14 сут жизни преобладали микроорганизмы типа *Proteobacteria* и рода *Klebsiella*, изменение количества микроорганизмов *Shigella* и *Streptococcus* описывалось тенденцией к снижению, в то время как количество *Bifidobacterium* было снижено [50]. Авторы исследования предположили, что описанные изменения кишечной микробиоты при длительном перинатальном применении антибиотиков могли быть ассоциированы с высоким риском развития инфекционной патологии, в том числе некротизирующего энтероколита [50]. Каждый дополнительный день эмпирической АБТ у детей, родившихся преждевременно, в первые 7–14 сут жизни ассоциирован с увеличением риска развития некротизирующего энтероколита на 7–20% [51]. Эта связь подтверждена для гентамицина и меропенема, но не других антибиотиков [52]. Напротив, эмпирическая АБТ ≤ 3 сут ассоциирована с более низким риском развития некротизирующего энтероколита, что связано с задержкой колонизации кишечника условно-патоген-

ными бактериями. Последнее дает больше времени для развития защитных функций кишечника, и в частности для накопления необходимого количества *Bifidobacterium* в течение первых 6 нед жизни [48].

Изменения кишечной микробиоты под влиянием перинатальной (ante-, intra- и ранней постнатальной) АБТ могут способствовать развитию повторных инфекций, аллергических и эндокринных заболеваний, а также воспалительных заболеваний кишечника и когнитивных нарушений. В исследованиях последних лет установлена связь между перинатальным применением антибиотиков и высоким риском развития инфекций, в том числе требующих госпитализации [53, 54], бронхиальной астмы [55, 56], экземы [56, 57], воспалительных заболеваний кишечника [58] и расстройств аутистического спектра [59]. В отношении риска избыточной массы тела и ожирения данные о связи с перинатальной АБТ противоречивы [56, 60].

РЕЗИСТОМ ПАТО- И СИМБИОНТОВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ДИАДЕ «МАТЬ – ДИТЯ». ДИНАМИКА СТАНОВЛЕНИЯ РЕЗИСТОМА У МЛАДЕНЦЕВ

Еще одна проблема, связанная с перинатальной АБТ, — это формирование резистентности микроорганизмов кишечной микробиоты, которая становится «резервуаром» микробных штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [61]. Ранняя колонизация кишечника антибиотикорезистентными микроорганизмами и накопление генов антибиотикорезистентности (формирование резистома) имеют негативные последствия не только для конкретного пациента, но и для популяции в целом. Большое внимание к проблеме формирования резистома обусловлено последствиями распространения резистентных штаммов микроорганизмов. Так, ежегодно десятки тысяч пациентов по всему миру умирают от инфекций, в том числе внутрибольничных, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью [62, 63]. На фоне бесконтрольного применения антибиотиков селекция резистентных штаммов приобрела угрожающий характер, что требует изучения механизмов формирования антибиотикорезистентности, и в частности становления резистома. Сейчас уже известно, что «обогащению» резистома способствует перинатальное применение антибиотиков [17].

Источниками микроорганизмов — носителей генов антибиотикорезистентности являются окружающая среда и кишечная микробиота взрослых, у новорожденного ребенка — преимущественно кишечная микробиота матери. Основные переносчики этих генов — гамма-протеобактерии типа *Pseudomonadota*, а перенос генов между микроорганизмами осуществляется мобильными элементами генома (мобилом) [64, 65].

В диаде «мать – дитя» осуществляется различный по интенсивности перенос генов устойчивости к антибиотикам от микроорганизмов матери к младенцу, зависящий от способа родоразрешения, проведения перинатальной АБТ, гестационного возраста ребенка [19]. Представляют интерес одновременное исследование бактериальной колонизации новорожденных и скрининг генов антибиотикорезистентности в микробиоте кишечника, кожи и полости рта (в том числе и у матери) [66]. Обследовано 12 пар мать – дитя. Мазки из влагалища, глотки и прямой кишки у матерей были взяты до родов. Исследования кишечной микробиоты и генов антибиотикорезистентности у детей проводились в первые 24 ч жизни и повторно через 48 ч.

Скрининг включал 20 наиболее значимых в неонатологии генов резистентности. Кроме того, определяли экспрессию генов устойчивости к метициллину и тетрациклину. В первые 72 ч жизни определено снижение альфа-разнообразия микробиоты младенца. В это же время выявлено 8 генов антибиотикорезистентности, 6 из которых совпадали у детей и матерей, что свидетельствует о вертикальном переносе этих генов (от матери к младенцу). Признаки устойчивости к макролидам были обнаружены во всех 12 парах. Авторы исследования предположили, что появление генов устойчивости к макролидам у новорожденного к возрасту 72 ч, причем не только в кишечной микробиоте, может быть связано с обсеменением ребенка устойчивыми микроорганизмами из окружающей среды, т.е. госпитальными штаммами [66].

Наиболее распространенные гены антибиотикорезистентности в микробиоте младенца обнаружены у микроорганизмов *Escherichia*, *Klebsiella*, *Citrobacter* и *Enterobacter* [67]. Вместе с тем, *Bifidobacterium* кишечной микробиоты новорожденного значительно реже имеют гены антибиотикорезистентности, чем у детей в возрасте нескольких месяцев [68]. При этом бифидобактерии обладают геном устойчивости к тетрациклину [69]. Более того, бифидобактерии препятствуют передаче генов устойчивости к бета-лактамазам между различными видами *Enterobacteriaceae* [70]. В когортном исследовании изучалось приобретение генов антибиотикорезистентности в двух независимых когортах младенцев (Бангладеш и Швеция). Установлено, что высокий уровень *Bifidobacterium* в составе кишечной микробиоты детей первого месяца жизни в обеих когортах связан со снижением устойчивости к бета-лактамам антибиотикам у патобионтов. Таким образом, индигенные микроорганизмы способствуют защите младенца от инфекций, вызванных устойчивыми к антибиотикам возбудителями. Однако в когорте детей из Бангладеш, в отличие от когорты детей из Швеции, защитный эффект *Bifidobacterium* на втором году жизни нивелировался (количество генов антибиотикорезистентности возрастало). Это различие, по мнению авторов исследования, указывает на необходимость дальнейших исследований биогеографических особенностей колонизации кишечника младенцев [71].

Гены антибиотикорезистентности обнаруживаются и в кишечнике здоровых новорожденных в возрасте 1 нед [72]. Так, метагеномный анализ резистоста кишечной микробиоты 390 здоровых доношенных детей (возраст 1 нед), не получавших антибиотики, показал, что среди идентифицированных генов антибиотикорезистентности наиболее распространенными были гены устойчивости к тетрациклинам, макролидам и линкозамидам. Вместе с этим установлено, что с количеством генов антибиотикорезистентности коррелировали гестационный возраст, масса тела при рождении, способ родоразрешения и характер вскармливания [72]. Причинно-следственный характер этих корреляций нуждается в дальнейшем изучении.

Количество генов антибиотикорезистентности увеличивается и у детей в результате АБТ. Так, при оценке связи конкретных антибиотиков, применяемых у новорожденных, с особенностями спектра генов антибиотикорезистентности кишечной микробиоты было установлено, что наибольшее влияние на профиль генов устойчивости оказывает сочетание в стартовой терапии новорожденных амоксициллина с цефотаксимом [73]. Применение бензилпенициллина с гентамицином, особенно у новорожденных, рожденных путем кесарева

сечения, также способствует повышению уровня генов антибиотикорезистентности, преимущественно у микроорганизмов *Proteobacteria* и *Firmicutes* [74].

В последние годы активно изучается роль бактерий грудного молока в вертикальной передаче генов антибиотикорезистентности. В частности, в грудном молоке обнаружены бактерии, устойчивые к антибиотикам, в том числе стафилококки и стрептококки с множественной лекарственной устойчивостью [75–77]. Как следствие, резистом фекальной микробиоты младенца, находящегося на грудном вскармливании, на 70% состоит из генов резистентности бактерий грудного молока [78].

В совокупности приведенные данные свидетельствуют, с одной стороны, о многообразии факторов, определяющих соотношения резистомов пато- и симбионтов в составе кишечной микробиоты новорожденного. С другой стороны, эти данные демонстрируют особенности формирования резистоста кишечной микробиоты в раннем возрасте и влияние на этот процесс не только материнского анамнеза и приема антибиотиков новорожденным, но и характера вскармливания, а также условий окружающей среды.

СТРАТЕГИИ МИНИМИЗАЦИИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ: ПРОФИЛАКТИКА ПОВРЕЖДЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И СЕЛЕКЦИИ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ

Одним из основных направлений борьбы с негативным влиянием АБТ в перинатальном периоде на кишечную микробиоту и формированием резистоста является модификация (ограничение) и индивидуализация схем и режимов этой терапии (в настоящем обзоре эта обширная область исследований не освещается, так же как и вопросы вакцинации беременных от бактериальных инфекций) [37]. Наиболее важная в постнатальном периоде стратегия минимизации негативных последствий перинатальной антибиотикотерапии — это грудное вскармливание ребенка с первых минут жизни. Установлено, что грудное молоко обеспечивает рост симбионтов [79], хотя, как указано выше, через молоко возможна передача и антибиотикорезистентных бактерий. Защитная функция грудного молока обеспечивается олигосахаридами грудного молока (преимущественно 2'-фукозиллактозой и лакто-N-неотетраозой), ингибирующими связывание бактериальных и вирусных патогенов с рецепторами клеток кишечника макроорганизма и способствующими увеличению количества *Bifidobacterium* (в том числе *B. bifidum*, *B. longum*) и *Bacteroides* в составе кишечной микробиоты [79], для которых они являются предпочтительным субстратом питания [80]. Как следствие, применение смесей, обогащенных указанными олигосахаридами, позволяет добиться снижения риска острых респираторных инфекций и частоты использования антибиотиков в сравнении с вскармливанием стандартной смесью [81].

Еще один возможный превентивный подход для формирования здоровой кишечной микробиоты — это использование пробиотиков (как препаратов, так и штаммов пробиотических бактерий в составе молочной смеси при вынужденном искусственном вскармливании) [82–84]. Показано, что профилактический эффект пробиотиков (увеличение количества бифидобактерий в микробиоте), применяемых у новорожденных с неонатальными инфекциями одновременно с антибиотиком,

выше, чем при их применении после АБТ [85]. Кроме того, при соблюдении всех требований безопасности, в том числе невозможности передачи с пробиотическими штаммами генов антибиотикорезистентности, пробиотики *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC53103 либо комбинацию *Bifidobacterium infantis* Bb-02, *Bifidobacterium lactis* Bb-12 и *Streptococcus thermophiles* TH-4 рекомендуется применять для снижения риска развития некротического энтероколита (низкая степень достоверности доказательств) [86]. Однако дискуссионным остается вопрос выбора подходящих штаммов пробиотиков, особенно для недоношенных новорожденных [86]. Тем не менее, показано, что пробиотические добавки, содержащие *L. acidophilus* и *B. bifidum*, достаточно эффективны у недоношенных при АБТ в раннем неонатальном периоде. Их применение приводило к большему увеличению в составе микробиоты кишечника доли *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в сравнении с контрольной группой (дети того же гестационного возраста, не получавшие пробиотик) на 14, 30 и 60-е сут жизни. Кроме того, у недоношенных, получавших пробиотик, отмечено значительно меньшее количество микроорганизмов рода *Escherichia-Shigella* на 60-е сут, чем в контрольной группе [87].

Применение пробиотиков, содержащих бифидобактерии, у недоношенных детей в неонатальном стационаре может предотвратить персистенцию генов устойчивости к антибиотикам в микробиоме кишечника, в том числе генов устойчивости к аминогликозидам и бета-лактамам. Так, у недоношенных с гестационным возрастом < 32 нед, не получавших пробиотики в условиях отделения реанимации, в постменструальном возрасте 40 нед (сумма гестационного и постнатального возрастов) обнаружили более 80 генов антибиотикорезистентности, которые не были идентифицированы ни у доношенных, ни у недоношенных, получавших пробиотическую добавку, содержащую четыре вида *Bifidobacterium* и один вид *Lactobacillus*. При этом гены, связанные с устойчивостью к аминогликозидам и бета-лактамам, сохранялись до 5 мес жизни у недоношенных детей, которые не получали пробиотик [88].

Изучаются перспективы клинического использования трансплантации здоровой фекальной микробиоты детям при массивной АБТ [89]. Кроме того, разрабатываются методы редактирования генома микроорганизмов на основе технологии CRISPR-Cas9 для истощения антибиотикорезистентных патобионтов в кишечной микробиоте младенца [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АБТ в перинатальном периоде сопряжена с неизбежным негативным влиянием на формирующуюся кишечную микробиоту новорожденного, что неразрывно связано с отсроченными нарушениями здоровья ребенка, риском накопления генов антибиотикорезистентности условно-патогенных микробов и, как следствие, с угрозой снижения эффективности противомикробной терапии на уровне популяции. Помимо индивидуализации режимов применения антибиотиков, в профилактике негативных последствий АБТ важное место принадлежит нутритивным стратегиям и использованию пробиотиков.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

И.А. Беляева — чтение лекций для компаний АО «Прогресс», «Акрихин», Bayer, «АстраЗенека», ООО «Эбботт Лэбораториз».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B. V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмБХ» (Австрия).

Т.В. Турти — чтение лекций для компаний АО «Прогресс», «Акрихин».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Irina A. Belyayeva — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Akrikhin, Bayer, AstraZeneca, Abbott Laboratories.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B. V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

Tatyana V. Turti — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Akrikhin.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.А. Беляева — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование.

Л.С. Намазова-Баранова — научное руководство.

Е.П. Бомбардинова — формулирование идеи, основной цели и задач исследования.

Т.В. Турти — поиск и анализ литературных источников.

Р.А. Шукенбаева — помощь в подготовке черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina A. Belyayeva — literature search and analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Leyla S. Namazova-Baranova — scientific guidance.

Elena P. Bombardirova — definition of the study idea, aim, and objectives.

Tatiana V. Turti — literature search and analysis.

Regina A. Shukenbayeva — manuscript drafting.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

Р.А. Шукенбаева

<https://orcid.org/0000-0001-6395-028X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. 1929. *Bull World Health Organ*. 2001;79(8):780–790.
2. Chain E, Florey HW, Gardner AD, et al. THE CLASSIC: penicillin as a chemotherapeutic agent. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;439:23–26. doi: <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000183429.83168.07>
3. Сидоренко О.Д. Академик Зинаида Виссарионовна Ермольева и антибиотики (к 120-летию со дня рождения) // *Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии*. — 2019. — № 5. — С. 168–170. — doi: <https://doi.org/10.34677/0021-342x-2019-5-168-170>. [Sidorenko OD. Academician Zinaida Vissarionovna Yermolieva and antibiotics (on the 120th anniversary of the scientist). *Izvestiya of Timiryazev Agricultural Academy*. 2019;(5):168–173. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34677/0021-3420-2019-5-168-170>]
4. Nelson ML, Dinardo A, Hochberg J, Armelagos GJ. Brief communication: Mass spectroscopic characterization of tetracycline in the skeletal remains of an ancient population from Sudanese Nubia 350–550 CE. *Am J Phys Anthropol*. 2010;143(1):151–154. doi: <https://doi.org/10.1002/ajpa.21340>
5. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol*. 2010;1:134. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>
6. Chopra I, Hesse L, O'Neill A. Discovery and development of new anti-bacterial drugs. *Pharmacochemistry Library. Trends in Drug Research III*. 2002;32:213–225. doi: [https://doi.org/10.1016/s0165-7208\(02\)80022-8](https://doi.org/10.1016/s0165-7208(02)80022-8)
7. Gupta V, Datta P. Next-generation strategy for treating drug resistant bacteria: Antibiotic hybrids. *Indian J Med Res*. 2019;149(2):97–106. doi: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_755_18
8. Terreni M, Taccani M, Pregnotato M. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. *Molecules*. 2021;26(9):2671. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26092671>
9. Yusuf E, Bax HI, Verkaik NJ, van Westreenen M. An Update on Eight “New” Antibiotics against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *J Clin Med*. 2021;10(5):1068. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10051068>
10. Andrei S, Droc G, Stefan G. FDA approved antibacterial drugs: 2018–2019. *Discoveries (Craiova)*. 2019;7(4):e102. doi: <https://doi.org/10.15190/d.2019.15>
11. Zhang T, Smith MA, Camp PG, et al. Prescription drug dispensing profiles for one million children: a population-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):581–588. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1343-1>
12. Fink G, D'acremont V, Leslie HH, Cohen J. Antibiotic exposure among children younger than 5 years in low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative facility-based and household-based surveys. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(2):179–187. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30572-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30572-9)
13. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(15):e3463–e3470. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
14. Arnold A, Coventry LL, Foster MJ, et al. The Burden of Self-Reported Antibiotic Allergies in Health Care and How to Address It: A Systematic Review of the Evidence. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(10):3133–3145.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.06.025>
15. Pammi M, O'Brien JL, Ajami NJ, et al. Development of the cutaneous microbiome in the preterm infant: A prospective longitudinal study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176669. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176669>
16. Chen X, Shi Y. Determinants of microbial colonization in the premature gut. *Mol Med*. 2023;29(1):90. doi: <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00689-4>
17. Thänert R, Sawhney SS, Schwartz DJ, Dantas G. The resistance within: Antibiotic disruption of the gut microbiome and resistome dynamics in infancy. *Cell Host Microbe*. 2022;30(5):675–683. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.03.013>
18. Samarra A, Cabrera-Rubio R, Mart nez-Costa C, Collado MC. The role of Bifidobacterium genus in modulating the neonate microbiota: implications for antibiotic resistance acquisition in early life. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2357176. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2357176>
19. Samarra A, Esteban-Torres M, Cabrera-Rubio R, et al. Maternal-infant antibiotic resistance genes transference: what do we know? *Gut Microbes*. 2023;15(1):2194797. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2194797>
20. Huddleston JR. Horizontal gene transfer in the human gastrointestinal tract: potential spread of antibiotic resistance genes. *Infect Drug Resist*. 2014;7:167–176. doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S48820>
21. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth — First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol*. 2019;27(2):131–147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.09.008>
22. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардинова Е.П. и др. Введение прикорма: «окно возможностей» формирования кишечной микробиоты и модулирования иммунных реакций // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 6. — С. 506–512. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2663> [Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Bombardirova EP, et al. Supplemental Feeding Implementation: Window of Opportunities for the Intestinal Microbiota Development and Immune Responses Modulation. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):506–512. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2663>]
23. Pantazi AC, Balasa AL, Mihai CM, et al. Development of Gut Microbiota in the First 1000 Days after Birth and Potential Interventions. *Nutrients*. 2023;15(16):3647. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15163647>
24. Chu DM, Valentine GC, Seferovic MD, Aagaard KM. The Development of the Human Microbiome: Why Moms Matter. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(3):357–375. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.04.004>
25. Stencel-Gabriel K, Gabriel I, Wiczowski A, et al. Prenatal priming of cord blood T lymphocytes by microbiota in the maternal vagina. *Am J Reprod Immunol*. 2009;61(3):246–252. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00687.x>
26. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenogbe N, et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*. 2014;5:427. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00427>
27. Gasparini AJ, Wang B, Sun X, et al. Persistent metagenomic signatures of early-life hospitalization and antibiotic treatment in the infant gut microbiota and resistome. *Nat Microbiol*. 2019;4(12):2285–2297. doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0550-2>
28. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, et al. Ontogenesis of the Gut Microbiota Composition in Healthy, Full-Term, Vaginally Born and Breast-Fed Infants over the First 3 Years of Life: A Quantitative Bird's-Eye View. *Front Microbiol*. 2017;8:1388. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01388>
29. Busi SB, de Nies L, Habier J, et al. Persistence of birth mode-dependent effects on gut microbiome composition, immune system stimulation and antimicrobial resistance during the first year of life. *ISME Commun*. 2021;1(1):8. doi: <https://doi.org/10.1038/s43705-021-00003-5>
30. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343ra82. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>
31. Beller L, Deboutte W, Falony G, et al. Successional Stages in Infant Gut Microbiota Maturation. *mBio*. 2021;12(6):e0185721. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.01857-21>
32. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539–544. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>
33. Depner M, Taft DH, Kirjavainen PV, et al. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the

- protective farm effect on childhood asthma. *Nat Med*. 2020;26(11):1766–1775. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1095-x>
34. Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell*. 2021;184(15):3884–3898.e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.030>
35. Olin A, Henckel E, Chen Y, et al. Stereotypic Immune System Development in Newborn Children. *Cell*. 2018;174(5):1277–1292.e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.045>
36. Нормальная беременность: клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. Минздрав России; 2023. [Normal'naya beremennost': Clinical guidelines. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. (In Russ).] Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288>. Ссылка активна на 14.08.2024.
37. Brokaw A, Furuta A, Dacanay M, et al. Bacterial and Host Determinants of Group B Streptococcal Vaginal Colonization and Ascending Infection in Pregnancy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:720789. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.720789>
38. Nusman CM, Snoek L, van Leeuwen LM, et al. Group B Streptococcus Early-Onset Disease: New Preventive and Diagnostic Tools to Decrease the Burden of Antibiotic Use. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(3):489. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030489>
39. Le Doare K, O'Driscoll M, Turner K, et al. Intrapartum Antibiotic Chemoprophylaxis Policies for the Prevention of Group B Streptococcal Disease Worldwide: Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl_2):S143–S151. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cix654>
40. Miselli F, Cuoghi Costantini R, Creti R, et al. Escherichia coli Is Overtaking Group B Streptococcus in Early-Onset Neonatal Sepsis. *Microorganisms*. 2022;10(10):1878. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10101878>
41. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 199: Use of Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery. *Obstet Gynecol*. 2018;132(3):e103–e119. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002833>
42. Coker MO, Hoen AG, Dade E, et al. Specific class of intrapartum antibiotics relates to maturation of the infant gut microbiota: a prospective cohort study. *BJOG*. 2020;127(2):217–227. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15799>
43. Stearns JC, Simioni J, Gunn E, et al. Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants. *Sci Rep*. 2017;7(1):16527. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16606-9>
44. Rooney AM, Timberlake K, Brown KA, et al. Each Additional Day of Antibiotics Is Associated With Lower Gut Anaerobes in Neonatal Intensive Care Unit Patients. *Clin Infect Dis*. 2020;70(12):2553–2560. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz698>
45. Azad MB, Konya T, Persaud RR, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG*. 2016;123(6):983–993. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13601>
46. Zhou P, Zhou Y, Liu B, et al. Perinatal Antibiotic Exposure Affects the Transmission between Maternal and Neonatal Microbiota and Is Associated with Early-Onset Sepsis. *mSphere*. 2020;5(1):e00984-19. doi: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00984-19>
47. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;56(1):80–87. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2009.00553.x>
48. Zwitterink RD, Renes IB, van Lingen RA, et al. Association between duration of intravenous antibiotic administration and early-life microbiota development in late-preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(3):475–483. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3193-y>
49. Ainonen S, Tejesvi MV, Mahmud MR, et al. Antibiotics at birth and later antibiotic courses: effects on gut microbiota. *Pediatr Res*. 2022;91(1):154–162. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01494-7>
50. Zou ZH, Liu D, Li HD, et al. Prenatal and postnatal antibiotic exposure influences the gut microbiota of preterm infants in neonatal intensive care units. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018;17(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0264-y>
51. Cuna A, Morowitz MJ, Sampath V. Early antibiotics and risk for necrotizing enterocolitis in premature infants: A narrative review. *Front Pediatr*. 2023;11:1112812. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1112812>
52. Raba AA, O'Sullivan A, Semberova J, et al. Are antibiotics a risk factor for the development of necrotizing enterocolitis-case-control retrospective study. *Eur J Pediatr*. 2019;178(6):923–928. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03373-0>
53. Cunha AJLA, Santos AC, Medronho RA, Barros H. Use of antibiotics during pregnancy is associated with infection in children at four years of age in Portugal. *Acta Paediatr*. 2021;110(6):1911–1915. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15733>
54. Miller JE, Wu C, Pedersen LH, et al. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and hospitalization with infection in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018;47(2):561–571. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyx272>
55. Loewen K, Monchka B, Mahmud SM, et al. Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: a population-based study. *Eur Respir J*. 2018;52(1):1702070. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02070-2017>
56. Baron R, Taye M, Besseling-van der Vaart I, et al. The relationship of prenatal antibiotic exposure and infant antibiotic administration with childhood allergies: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):312. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02042-8>
57. Huang FQ, Lu CY, Wu SP, et al. Maternal exposure to antibiotics increases the risk of infant eczema before one year of life: a meta-analysis of observational studies. *World J Pediatr*. 2020;16(2):143–151. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00301-y>
58. Örtqvist AK, Lundholm C, Halfvarson J, et al. Fetal and early life antibiotics exposure and very early onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gut*. 2019;68(2):218–225. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314352>
59. Hamad AF, Alessi-Severini S, Mahmud SM, et al. Prenatal antibiotics exposure and the risk of autism spectrum disorders: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221921. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221921>
60. Leong KSW, McLay J, Derraik JGB, et al. Associations of prenatal and childhood antibiotic exposure with obesity at age 4 years. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1919681. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.19681>
61. Zhao L, Yang X, Liang Y, et al. Temporal development and potential interactions between the gut microbiome and resistome in early childhood. *Microbiol Spectr*. 2024;12(2):e0317723. doi: <https://doi.org/10.1128/spectrum.03177-23>
62. Aminov RI. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environ Microbiol*. 2009;11(12):2970–2988. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01972.x>
63. European Centre for Disease Prevention Control/European Medicines Agency Joint Working Group (ECDC/EMA). *The Bacterial Challenge: Time to React*. Stockholm; 2009. 42 p. Available online: www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf. Accessed on August 12, 2024.
64. Sosa-Moreno A, Comstock SS, Sugino KY, et al. Perinatal risk factors for fecal antibiotic resistance gene patterns in pregnant women and their infants. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234751. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234751>
65. Yassour M, Jason E, Hogstrom LJ, et al. Strain-Level Analysis of Mother-to-Child Bacterial Transmission during the First Few Months of Life. *Cell Host Microbe*. 2018;24(1):146–154.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.007>
66. Klassert TE, Zubiria-Barrera C, Kankel S, et al. Early Bacterial Colonization and Antibiotic Resistance Gene Acquisition in Newborns. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:332. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00332>
67. Li X, Stokholm J, Brejnrod A, et al. The infant gut resistome associates with E. coli, environmental exposures, gut microbiome maturity, and asthma-associated bacterial composition. *Cell Host*

- Microbe*. 2021;29(6):975–987.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.03.017>
68. Duranti S, Lugli GA, Mancabelli L, et al. Prevalence of antibiotic resistance genes among human gut-derived bifidobacteria. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(3):e02894-16. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.02894-16>
69. Aires J, Doucet-Populaire F, Butel MJ. Tetracycline resistance mediated by tet(W), tet(M), and tet(O) genes of Bifidobacterium isolates from humans. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(8):2751–2754. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.02459-06>
70. Moubareck C, Lecso M, Pinloche E, et al. Inhibitory impact of bifidobacteria on the transfer of beta-lactam resistance among enterobacteriaceae in the gnotobiotic mouse digestive tract. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(3):855–860. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.02001-06>
71. Taft DH, Liu J, Maldonado-Gomez MX, et al. Bifidobacterial Dominance of the Gut in Early Life and Acquisition of Antimicrobial Resistance. *mSphere*. 2018;3(5):e00441-18. doi: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00441-18>
72. Leo S, Cetiner OF, Pittet LF, et al. Metagenomics analysis of the neonatal intestinal resistome. *Front Pediatr*. 2023;11:1169651. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1169651>
73. Reyman M, van Houten MA, Watson RL, et al. Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat Commun*. 2022;13(1):893. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28525-z>
74. Patangia DV, Grimaud G, O'Shea CA, et al. Early life exposure of infants to benzylpenicillin and gentamicin is associated with a persistent amplification of the gut resistome. *Microbiome*. 2024;12(1):19. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01732-6>
75. Huang MS, Cheng CC, Tseng SY, et al. Most commensally bacterial strains in human milk of healthy mothers display multiple antibiotic resistance. *Microbiologyopen*. 2019;8:e00618. doi: <https://doi.org/10.1002/mbo3.618>
76. Li X, Zhou Y, Zhan X, et al. Breast milk is a potential reservoir for livestock-associated Staphylococcus aureus and community-associated Staphylococcus aureus in Shanghai, China. *Front Microbiol*. 2018;8:2639. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02639>
77. Behari P, Englund J, Alcasid G, et al. Transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus to preterm infants through breast milk. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(9):778–780. doi: <https://doi.org/10.1086/502476>
78. Pärnänen K, Karkman A, Hultman J, et al. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistome and mobile genetic elements. *Nat Commun*. 2018;9(1):3891. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06393-w>
79. Gopalakrishna KP, Hand TW. Influence of Maternal Milk on the Neonatal Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020;12(3):823. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12030823>
80. Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk glycomicrobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(Suppl 1):4653–4658. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1000083107>
81. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):624–631. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001520>
82. Yousuf EI, Carvalho M, Dizzell SE, et al. Persistence of Suspected Probiotic Organisms in Preterm Infant Gut Microbiota Weeks After Probiotic Supplementation in the NICU. *Front Microbiol*. 2020;11:574137. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.574137>
83. Esaïassen E, Hjerde E, Cavanagh JP, et al. Effects of Probiotic Supplementation on the Gut Microbiota and Antibiotic Resistome Development in Preterm Infants. *Front Pediatr*. 2018;6:347. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00347>
84. Eor JY, Lee CS, Moon SH, et al. Effect of Probiotic-Fortified Infant Formula on Infant Gut Health and Microbiota Modulation. *Food Sci Anim Resour*. 2023;43(4):659–673. doi: <https://doi.org/10.5851/kosfa.2023.e26>
85. Zhong H, Wang XG, Wang J, et al. Impact of probiotics supplement on the gut microbiota in neonates with antibiotic exposure: an open-label single-center randomized parallel controlled study. *World J Pediatr*. 2021;17(4):385–393. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00443-y>
86. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):664–680. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002655>
87. Chang HY, Lin CY, Chiang Chiau JS, et al. Probiotic supplementation modifies the gut microbiota profile of very low birth weight preterm infants during hospitalization. *Pediatr Neonatol*. 2024;65(1):55–63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2023.06.002>
88. Guiton AK, Yousuf EI, Raphenya AR, et al. Capturing the antibiotic resistome of preterm infants reveals new benefits of probiotic supplementation. *Microbiome*. 2022;10(1):136. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01327-7>
89. Millan B, Park H, Hotte N, et al. Fecal Microbial Transplants Reduce Antibiotic-resistant Genes in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection. *Clin Infect Dis*. 2016;62(12):1479–1486. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw185>
90. Lam KN, Spanogiannopoulos P, Soto-Perez P, et al. Phage-delivered CRISPR-Cas9 for strain-specific depletion and genomic deletions in the gut microbiome. *Cell Rep*. 2021;37:109930. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109930>