



Программирование здоровья новорожденного – роль материнского микробиома

Ходжаева З.С.,
Горина К.А.,
Тимошина И.В.,
Припутневич Т.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность. Микробиом человека представляет собой сложный организм, состоящий из 10–100 трлн микробных клеток (бактерий, археев и микробных эукариот) и вирусов, геномный каталог этого супер-организма состоит из 3,3 млн генов. Материнский микробиом вносит вклад в модулирование иммунной системы плода начиная с антенатального периода.

Цель исследования: обзор современных литературных данных по изучению влияния материнского микробиома на постнатальное качество здоровья новорожденных.

Материал и методы. Проведены поиск и анализ данных мировой литературы, посвященной исследованию влияния особенностей различных биотопов микробиоты и микробиома в контексте акушерства, пери- и неонатологии. В обзор включены научные публикации за последние 10 лет зарубежных и отечественных авторов, обнаруженные в базе данных Pubmed и других доступных поисковых платформах: Cochrane, Web of Science, MEDLINE, Google Scholar.

Результаты. На развитие микробиома кишечника новорожденного оказывают влияние не только метод родоразрешения, *per vias naturales* или *abdominales*, но и ряд других факторов, таких как продолжительность беременности, экспозиция антибактериальными препаратами, питание и генетическая предрасположенность. Факторы, выделяемые микроорганизмами в составе микробиоты мекония новорожденного, участвуют в раннем развитии иммунной и нервной системы, метаболическом программировании и предрасположенности к различным заболеваниям постнатально.

Заключение. Необходимо проведение дальнейших исследований по выявлению взаимосвязи различных биотопов микробиома и состояния здоровья новорожденных у беременных высокого риска.

Ключевые слова:

микробиота кишечника, микробиом, осложнения беременности и родов, развитие головного мозга, перинатальное программирование, ось «микробиом–кишечник–головной мозг»

Для цитирования: Ходжаева З.С., Горина К.А., Тимошина И.В., Припутневич Т.В. Программирование здоровья новорожденного – роль материнского микробиома // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 4. С. 61–65. doi: 10.24411/2303-9698-2019-14004

Статья поступила в редакцию 01.06.2019. Принята в печать 10.08.2019.

Infant health programming – the role of maternal microbiome

Khodzhaeva Z.S., Gorina K.A.,
Timoshina I.V., Pripudnevich T.V.

V.I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology National Medical
Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Moscow, Russia

Background. During the past decade, the microbiome has emerged as a major contributor to human health. The human microbiota is a composite organism, composed of 10 trillion to 100 trillion microbial cells (bacteria, archaea, and microbial eukaryotes) and viruses, the genomic catalog of this super organism, the microbiome, is composed of ~3.3 million nonredundant genes.

Aim – to review state of art the influence of maternal microbiome on postnatal quality of newborn health.

Material and methods. The search and analysis of the world literature devoted to the study of the influence of different biotopes of microbiota and microbiome in the context of obstetrics, peri- and neonatology were made. The review includes scientific publications over the past 10 years by foreign and domestic authors found in the Pubmed database and other available search platforms: Cochrane, Web of Science, MEDLINE, Google Scholar.

Results. The development of the gut microbiome of a newborn is influenced not only by the mode of delivery, whether it is vaginal or cesarean, but also by a number of other factors, such as the duration of pregnancy, exposure to antibacterial drugs, nutrition and genetic predisposition. The factors secreted by microorganisms in the composition of the microbiota meconium of the newborn, are involved in the early development of the immune and nervous system, metabolic programming and susceptibility to various diseases postnatally.

Conclusions. Further studies needed to identify the impact of different maternal microbiome's biotopes on the health of high-risk pregnant women's newborns.

Keywords:

gut microbiota, microbiome, pregnancy complications, brain development, perinatal programming, brain-gut-microbiota axis

For citation: Khodzhaeva Z.S., Gorina K.A., Timoshina I.V., Pripitnevich T.V. Infant health programming – the role of maternal microbiome. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 61–5. doi: 10.24411/2303-9698-2019-14004 (in Russian)

Received 01.06.2019. **Accepted** 10.08.2019.

Здоровый взрослый организм в одном только кишечнике содержит более 100 трлн бактерий, что в 10 раз больше эукариотических клеток организма. Геном человека состоит из 20–25 тыс. активных генов, в то время как геном микробных комменсалов составляет около 3 300 000 генов, что в 150 раз больше [1]. В совокупности с кишечным геномом человек представляет собой некий «суперорганизм», функциональная активность которого в значительной степени зависит от видового качества микробиома.

История изучения микробиома начинается с анализа микрофлоры кишечника и насчитывает более трех столетий. В 1681 г. Антони ван Левенгук изобрел примитивное приспособление, с помощью которого он обнаружил микроорганизмы в фекалиях и выдвинул гипотезу о совместном сосуществовании различных видов микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В 1850 г. Луи Пастер создал теорию о функциональной роли бактерий в процессе пищеварения. Учение о роли симбионтной микрофлоры в организме человека связано с именем нашего соотечественника, Нобелевского лауреата И.И. Мечникова [2]. Однако выдающиеся открытия в области изучения микробиома связаны с крупнейшим общемировым исследовательским проектом Национального института здоровья США – «Микробиом человека» продолжительностью более декады и бюджетом около 215 млн долл. Основной целью данного проекта явилось понимание роли микробиома в целом и различных областей микробиоты, в частности в физиологии и патологии разнообразных процессов [3]. Термины «микробиота» и «микробиом» описывают микробную композицию и геномный каталог соответственно, однако они взаимозаменяемо используются в данной области исследований [4].

Новый научный виток в идентификации состава микробиоты изменил вектор в сторону молекулярно-генетических методов верификации. Особое место занимают методы, основанные на секвенировании нуклеиновых кислот, позволяющие выявить и описать генетическую структуру новых,

различия в геноме уже известных инфекционных агентов, осуществлять мониторинг генетической вариабельности патогенов, их распространенности и происхождения. В метагеномных исследованиях сообществ микроорганизмов, присутствующих в образце, наиболее широкое применение получил подход, основанный на сравнении нуклеотидных последовательностей гена, ответственного за синтез малой субъединицы 16S рибосомальной РНК (16S рРНК). При идентификации 16S рРНК методом массивного параллельного секвенирования, иначе – секвенирования следующего поколения *next generation sequencing* (NGS) анализируются одновременно десятки образцов биологического материала, что на порядок увеличивает скорость и диагностическую точность исследования по сравнению с культуральными и другими методиками [5, 6].

Существовавшая ранее теория о стерильности внутриматочной среды была опровергнута после обнаружения непатогенных бактерий в амниотической жидкости и плаценте здоровых детей, что свидетельствует о возможной передаче микробов от матери к плоду. Кроме того, в результате сравнения состава микробиоты амниотического, плацентарного и мекониевого происхождения детей, родившихся с помощью кесарева сечения, было выявлено, что около 55% бактериальных таксонов – это микроорганизмы плаценты и амниотической жидкости [7], что позволяет говорить о *материнско-плодовом трансплацентарном микробном переходе* и опосредованном воздействии бактериального консорциума на развитие плода в зависимости от состояния здоровья матери [8].

Первым шагом в постнатальной микробной колонизации является родоразрешение *per vias naturales*, когда новорожденные контактируют с микробиотой не только вагинального, но и фекального происхождения. Дети, родившиеся с помощью кесарева сечения, первоначально контаминируются естественными комменсалами кожи (например, *Staphylococcus spp.*), в то время как дети при родо-

разрешении через естественные родовые пути контактируют с бактериями влагалища (например, *Lactobacillus* spp.) [9, 10]. Анализ статей по профилированию неонатального кишечного микробиома сразу после рождения и в возрасте до 2 лет позволяет предположить, что метод родоразрешения может быть причиной длительного дисбактериоза кишечника у ребенка [11]. Стабильность микробиоты при оперативном родоразрешении и анализе 43 матерей и младенцев демонстрирует «оскуднение» флоры через 1 мес по сравнению с естественным родоразрешением. Существуют и противоположные взгляды на данный постулат. В исследовании, проведенном в США, метод родоразрешения был связан с изменениями в микробиоте ноздрей, кожи и полости рта сразу после рождения, но не с изменениями в микрофлоре мекония [12].

Убедительные доказательства в пользу теории «здоровая микробиота – значит естественные роды» стали основанием для так называемой методики «вагинального засеивания» или вагинального микробного переноса (от англ. vaginal seeding/vaginal microbial transfer) при кесаревом сечении. В то же время невозможно исключить тот факт, что повышение частоты развития астмы, atopических заболеваний и иммунных нарушений отражает увеличение роста числа оперативного абдоминального родоразрешения, что возлагает на названную выше простую манипуляцию определенные перспективы, так как она должна обеспечить должную колонизацию микроорганизмами новорожденного и, следовательно, снижать последующий риск различных заболеваний [13, 14]. Суть процедуры заключается в «засеивании» (колонизации) губ, глаз, ушей, лица новорожденного тампоном, пропитанным влагалищным отделяемым. Данный способ вызывает большое количество дискуссий и противоречий, в США даже появилось выражение: «Никто не знает ответа на вопрос на миллион долларов “Полезно ли вагинальное засеивание в клинической практике?”». Американское общество акушеров-гинекологов (ACOG) считает, что недостаток данных по этому вопросу определяет необходимость дополнительных исследований в плане безопасности и пользы «вагинального засеивания».

Вторым важным этапом колонизации и формирования нормальной микробиоты является грудное вскармливание. Управляемый в значительной степени грудным вскармливанием и питанием в детском возрасте микробиом кишечника человека продолжает созревать до достижения ребенком возраста 2–3 лет, после чего его состав относительно стабилизируется [15]. Грудное вскармливание обогащает микробиом кишечника младенца в результате контакта с ареолой соска и микробами грудного молока, а также обеспечивает ключевыми источниками энергии многие бактерии. В исследовании 107 пар «мать–младенец» дети, которые находились на грудном вскармливании в течение первых 30–40 дней жизни, получали в среднем около 28% бактерий из грудного молока и около 10% из кожи ареолы, при этом был отмечен дозозависимый эффект между составом микробиоты младенца и долей ежедневно получаемого грудного молока [16].

Научно-технический прогресс все больше на первый план выводит мыслительный процесс, так как истинную ценность

представляет продукт интеллекта. Поэтому вопросы фетального программирования и в особенности формирования и развития головного мозга являются первоочередными. Концепция «ось кишечник – головной мозг» (от англ. gut–brain axis), впервые декларированная в 1960–1970-х годах, показала, что некоторые виды пептидов встречаются как в мозге, так и в ЖКТ. Согласно данной концепции, мозг необходим для контроля функций ЖКТ, однако впоследствии оказалось, что данная связь является двунаправленной, например стресс может нарушать состав кишечной микробиоты, что, в свою очередь, изменяет поведение хозяина [17]. Более детальный пример: индол вырабатывается из триптофана бактериями, которые экспрессируют триптофаназу. *Clostridium sporogenes* метаболизирует триптофан в индол и впоследствии в индол-3-пропионовую кислоту, которая оказывает нейропротективное действие, в том числе против болезни Альцгеймера [18]. В контексте перинатального программирования микробиом признается в качестве модифицируемого фактора, влияющего на развитие организма хозяина.

В исследовании, проведенном в США группой ученых из Университета Чикаго и опубликованного в журнале Nature, особенности микробиоты коррелировали с медленным ростом и прибавкой массы тела, уменьшением нейрональных маркеров и нейрофиламента-L, а также маркера миелинизации по сравнению с микробиомом, связанным с фенотипом с нормальным ростом новорожденных мышей. Кроме того, микробиота, связанная с замедленным ростом, коррелировала с усилением нейровоспаления, повышением синтеза оксида азота и уменьшением циркулирующего инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). Это дает основание полагать, что микробиота может влиять на раннее развитие нейронов и олигодендроцитов [19, 20].

Гарвардский институт здоровья выявил связь между кишечным микробиомом у детей и неврологическим развитием в дошкольном возрасте. На первом этапе была собрана коллекция кишечной микробиоты 309 детей 3–6 мес жизни с анализом гена 16S рРНК, в возрасте 3 лет оценивалось «позднее» развитие нервной системы. Группа, в которой преобладали бактероиды, была ассоциирована с худшими показателями мелкой моторики [β , -2,42; 95% доверительный интервал (ДИ) от -4,29 до -0,55; $p=0,01$] и с повышенными шансами ее потенциальной задержки (ОШ, 1,52; 95% ДИ 1,07–2,16) [21, 22].

Резистентность к антибиотикам – одна из основных глобальных угроз общественному здравоохранению [23], причиной резистентности является наличие у бактерий генов устойчивости к антибиотикам (ГУА), которые вместе образуют резистом. Риск, связанный с переносом резистентных патогенов, особенно велик в младенчестве, когда микробиота кишечника и иммунная система менее стабильны и развиты по сравнению со взрослыми. В мире регистрируется приблизительно 214 тыс. ежегодных случаев смерти новорожденных из-за септических инфекций, вызванных антибиотикорезистентными патогенными штаммами [24]. Недавние исследования показали, что в кишечнике младенцев высокое содержание ГУА, даже по сравнению со взрослыми, а также с младенцами, которые не подвергались воздействию антибиотиков [25]. Аналогичные про-

фили ГУА были обнаружены в микробиоте пар «мать–младенец», что предполагает возможность совместного использования генов резистентности [26]. В исследовании, опубликованном в *Nature Communications*, была доказана генотипическая мономорфность профилей ГУА младенцев и их матерей, в отличие от контрольной группы неродственных участников. Прекращение грудного вскармливания и внутриутробная антибиотикопрофилактика родильниц и беременных могут влиять на состав микробного сообщества, что связано с более высоким содержанием специфических ГУА, состав которых в значительной степени определяется бактериальной филогенией в кишечнике ребенка. Авторы отмечают, что, несмотря на одинаковое относительное содержание ГУА в грудном молоке и образцах фекалий, обильные таксоны в образцах грудного молока отрицательно коррелировали с общим относительным содержанием ГУА у детей грудного возраста [27].

Прикладное значение теоретических исследований о роли микробиома беременной и его влияния на здоровье ребенка заключается в оптимизации диеты. Гестационное пищевое поведение формирует развивающийся младенческий микробиом. Ожирение и сахарный диабет у матери являются одними из самых мощных предикторов детского ожирения и других неблагоприятных последствий для здоровья, таких как неалкогольные поражения печени, которые затрагивают до 34% детей с ожирением [28]. Диета с вы-

соким содержанием жиров во время беременности и грудного вскармливания вызывала дисбактериоз у потомства японских макаков, этот дисбаланс сохранялся от 4 до 6 нед [29, 30]. Мышиная модель гестационной диеты с высоким содержанием клетчатки была связана с увеличением производства короткоцепочечных жирных кислот с формированием протективного иммуномодулирующего потенциала. У данного потомства были также обнаружены более высокие значения Т-регуляторных клеток тимуса [31].

Эволюция и природа создала нас сосуществовать вместе – микроорганизмы и макроорганизмы. Наш организм как благодатный сосуд также должен создать условия для комфортного проживания микробов, чтобы они в ответ повышали общую резистентность от самых разных, в особенности неинфекционных заболеваний. Модуляцию кишечной микробиоты, ее мониторинг можно рассматривать как возможный инструмент профилактики различных осложнений беременности, особенно в группе пациенток высокого риска, и снижения перинатальных и постнатальных осложнений.

Вклад авторов. Ходжаева З.С., Горина К.А., Тимошина И.В., Припутневич Т.В. – поиск релевантных данных литературы, анализ публикаций и возможностей молекулярно-биологических исследований, написание статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия:

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна (Khodzhaeva Zulfiya S.) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая 1-м акушерским отделением патологии беременности

E-mail: zkhodzhaeva@mail.ru

[http:// orcid.org/0000-0001-8159-3714](http://orcid.org/0000-0001-8159-3714)

Горина Ксения Алексеевна (Gorina Ksenia A.) – младший научный сотрудник 1-го акушерского отделения патологии беременности

E-mail: k_gorina@oparina4.ru

[http:// orcid.org/0000-0001-6266-2067](http://orcid.org/0000-0001-6266-2067)

Тимошина Ирина Викторовна (Timoshina Irina V.) – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник 1-го акушерского отделения патологии беременности

E-mail: i_timoshina@oparina4.ru

[http:// orcid.org/0000-0001-6266-2067](http://orcid.org/0000-0001-6266-2067)

Припутневич Татьяна Валерьевна (Priputnevich Tatyana V.) – доктор медицинских наук, заведующая отделом микробиологии и клинической фармакологии

E-mail: t_priputnevich@oparina4.ru

[http:// orcid.org/0000-0002-4126-9730](http://orcid.org/0000-0002-4126-9730)

ЛИТЕРАТУРА

1. Peterson J. et al. The NIH human microbiome project // *Genome Res.* 2009. Vol. 19 (12). P. 2317–2323.

2. Захарова И.Н. Микробиом, микробиота что нового. *Гастроэнтерология.* 2016. С. 92–97.

3. Access O. A review of 10 years of human microbiome research activities at the US National Institutes of Health, fiscal years 2007–2016 // *Microbiome.* 2019. Vol. 7 (1). P. 31.

4. Ursell L.R. et al. Defining the human microbiome // *Nutr. Rev.* 2012. Vol. 70 (suppl 1). P.S38–44.

5. Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф. Возможности и перспективы применения методов массового параллельного секвенирования в диа-

гностике и эпидемиологическом надзоре за инфекционными заболеваниями // *Медиаль.* 2014. Т. 2, № 12. С. 6–28.

6. Yoo I.Y. et al. Comparison of 16S Ribosomal RNA Targeted Sequencing and Culture for Bacterial Identification in Normally Sterile Body Fluid Samples: Report of a 10-Year // *Clin. Lab. Review.* 2010. P. 63–67.

7. Satokari R., Gronroos T., Laitinen K., Salminen S. et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta // *Lett Appl. Microbiol.* 2009. Vol. 48 (1). P. 8–12.

8. Stiemsma L.T., Michels K.B. The role of the microbiome in the developmental origins of health and disease // *Pediatrics.* 2018. Vol. 141 (4).

9. Madan J.C. et al. Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants // *JAMA Pediatr.* 2016. Vol. 170 (3). P. 212–219.
10. Lundgren S.N. et al. Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner // *Microbiome.* 2018. Vol. 6 (1). P. 1–11.
11. Bokulich N.A. et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life // *Sci Transl. Med.* 2016. 8 (343). P. 1–14.
12. Chu D.M., Ma J., Prince A.L., Antony K.M. et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery // *Nat. Med.* 2017. 23 (3). P. 314–326.
13. Marasinghe J.P., Khot N. Re: vaginal seeding or vaginal microbial transfer from the mother to the caesarean-born neonate: a commentary regarding clinical management // *BJOG.* 2018. Vol. 125. P. 631–632.
14. Wharton K.R., Birsner M.L. ACOG Committee Opinion No. 725. Vaginal seeding // *Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 130 (5). P. e274–8.
15. Yatsunenko N. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography // *Nature.* 2012. Vol. 486 (7402). P. 222–227.
16. Pannaraj P.S. et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome // *JAMA Pediatr.* 2017. Vol. 171 (7). P. 647–654.
17. The microbiota – gut – brain axis // *Milestone.* 2019. Vol. 406 (June). P. 7440.
18. Zhang L.S., Davies S.S. Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: Opportunities for new therapeutic interventions // *Genome Med.* 2016. Vol. 8 (1). P. 1–18.
19. Lu J., Lu L., Yu Y., Cluette-Brown J., et al. Effects of intestinal microbiota on brain development in humanized gnotobiotic mice // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8 (1). P. 1–16.
20. Yu Y., Lu L., Sun J., Petrof E.O. et al. Preterm infant gut microbiota affects intestinal epithelial development in a humanized microbiome gnotobiotic mouse model // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2016; Vol. 311 (3). P. G521–32.
21. Sordillo J.E. et al. Association of the infant gut microbiome with early childhood neurodevelopmental outcomes: an ancillary study to the VDAART randomized clinical trial // *JAMA Netw. Open.* 2019. Vol. 2 (3). P. e190905.
22. Litonjua A.A. et al. The Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART): rationale, design, and methods of a randomized, controlled trial of vitamin D supplementation in pregnancy for the primary prevention of asthma and allergies in children // *Contemp. Clin. Trials.* 2014. Vol. 38 (1): P. 37–50.
23. WHO. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance 2014. Geneva, 2014.
24. Laxminarayan R. et al. Access to effective antimicrobials: a world-wide Challenge // *Lancet.* 2016. 387 (10 014). P. 168–175.
25. Backhed F. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life // *Cell Host. Microbe.* 2015. Vol. 17 (5). P. 690–703.
26. Gosalbes M.J. et al. High frequencies of antibiotic resistance genes in infants' meconium and early fecal samples // *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2016. Vol. 7 (1). P. 35–44.
27. Pärnänen K. et al. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistance and mobile genetic elements // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9 (1). P. 1–11.
28. Mulligan C.M., Friedman J.E. Maternal modifiers of the infant gut microbiota: metabolic consequences // *J. Endocrinol.* 2017. Vol. 235 (1). P. R1–12.
29. Ma J. et al. High-fat maternal diet during pregnancy persistently alters the offspring microbiome in a primate model // *Nat. Commun.* 2014. Vol. 5. P. 1–11.
30. Mandal S. et al. Fat and vitamin intakes during pregnancy have stronger relations with a proinflammatory maternal microbiota than does carbohydrate intake // *Microbiome.* 2016. Vol. 4. P. 1–11.
31. Chu D.M. et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet // *Genome Med.* 2016. Vol. 8 (1). P. 1–12.

REFERENCES

1. Peterson J., et al. The NIH human microbiome project. *Genome Res.* 2009; 19 (12): 2317–23.
2. Zakharova I.N. Microbiome, microbiota what's new. *Gastroenterologiya [Gastroenterology].* 2016; 92–7. (in Russian)
3. Access O. A review of 10 years of human microbiome research activities at the US National Institutes of Health, fiscal years 2007–2016. *Microbiome.* 2019; 7 (1): 31.
4. Ursell L.R., et al. Defining the human microbiome. *Nutr Rev.* 2012; 70 (suppl 1): S38–44.
5. Alekseeva A.E., Brusnigina N.F. Possibilities and prospects for the application of massive parallel sequencing methods in the diagnosis and epidemiological surveillance of infectious diseases. *Medial.* 2014; 2 (12): 6–28. (in Russian)
6. Yoo I.Y., et al. Comparison of 16S Ribosomal RNA Targeted Sequencing and Culture for Bacterial Identification in Normally Sterile Body Fluid Samples : Report of a 10-Year Clinical Laboratory Review. 2010: 63–7.
7. Satokari R., Grönroos T., Laitinen K., Salminen S., et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol.* 2009; 48 (1): 8–12.
8. Stiemsma L.T., Michels K.B. The role of the microbiome in the developmental origins of health and disease. *Pediatrics.* 2018; 141 (4).
9. Madan J.C., et al. Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants. *JAMA Pediatr.* 2016; 170 (3): 212–9.
10. Lundgren S.N., et al. Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner. *Microbiome.* 2018; 6 (1): 1–11.
11. Bokulich N.A., et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016; 8 (343): 1–14.
12. Chu D.M., Ma J., Prince A.L., Antony K.M., et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med.* 2017; 23 (3): 314–26.
13. Marasinghe J.P., Khot N. Re: vaginal seeding or vaginal microbial transfer from the mother to the caesarean-born neonate: a commentary regarding clinical management. *BJOG.* 2018; 125: 631–2.
14. Wharton K.R., Birsner M.L. ACOG Committee Opinion No. 725. Vaginal seeding. *Obstet Gynecol.* 2017; 130 (5): e274–8.
15. Yatsunenko N., et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012; 486 (7402): 222–7.
16. Pannaraj P.S., et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017; 171 (7): 647–54.
17. The microbiota – gut – brain axis. *Milestone.* 2019; 406 (June): 7440.
18. Zhang L.S., Davies S.S. Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: Opportunities for new therapeutic interventions. *Genome Med.* 2016; 8 (1): 1–18.
19. Lu J., Lu L., Yu Y., Cluette-Brown J., et al. Effects of intestinal microbiota on brain development in humanized gnotobiotic mice. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 1–16.
20. Yu Y., Lu L., Sun J., Petrof E.O., et al. Preterm infant gut microbiota affects intestinal epithelial development in a humanized microbiome gnotobiotic mouse model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016; 311 (3): G521–32.
21. Sordillo J.E., et al. Association of the infant gut microbiome with early childhood neurodevelopmental outcomes: an ancillary study to the VDAART randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open.* 2019; 2 (3): e190905.
22. Litonjua A.A., et al. The Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART): rationale, design, and methods of a randomized, controlled trial of vitamin D supplementation in pregnancy for the primary prevention of asthma and allergies in children. *Contemp Clin Trials.* 2014; 38 (1): 37–50.
23. WHO. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance 2014. Geneva, 2014.
24. Laxminarayan R., et al. Access to effective antimicrobials: a world-wide challenge. *Lancet.* 2016; 387 (10 014): 168–75.
25. Backhed F., et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015; 17 (5): 690–703.
26. Gosalbes M.J., et al. High frequencies of antibiotic resistance genes in infants' meconium and early fecal samples. *J Dev Orig Health Dis.* 2016; 7 (1): 35–44.
27. Pärnänen K., et al. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistance and mobile genetic elements. *Nat Commun.* 2018; 9 (1): 1–11.
28. Mulligan C.M., Friedman J.E. Maternal modifiers of the infant gut microbiota: metabolic consequences. *J Endocrinol.* 2017; 235 (1): R1–12.
29. Ma J., et al. High-fat maternal diet during pregnancy persistently alters the offspring microbiome in a primate model. *Nat Commun.* 2014; 5: 1–11.
30. Mandal S., et al. Fat and vitamin intakes during pregnancy have stronger relations with a proinflammatory maternal microbiota than does carbohydrate intake. *Microbiome.* 2016; 4: 1–11.
31. Chu D.M., et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med.* 2016; 8 (1): 1–12.