



РОЛЬ МАТЕРИНСКОГО МЕЛАТОНИНА В ФОРМИРОВАНИИ МИКРОБИОМА РЕБЕНКА

© И.И. Евсюкова, Э.К. Айламазян

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Евсюкова И.И., Айламазян Э.К. Роль материнского мелатонина в формировании микробиома ребенка // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 6. – С. 99–105. <https://doi.org/10.17816/JOWD69699-105>

Поступила: 17.09.2020

Одобрена: 22.10.2020

Принята: 07.12.2020

В обзоре представлены данные литературы о роли мелатонина в регуляции состава микробиоты и многообразии выполняемых ею функций, синхронизированных с циркадным ритмом жизнедеятельности организма. Во время беременности перестройка состава кишечной, вагинальной и плацентарной микробиоты обеспечивается за счет значительного увеличения продукции эпифизарного мелатонина, что способствует созданию оптимальных условий для формирования микрофлоры в раннем онтогенезе. При отсутствии циркадной продукции мелатонина у беременной сохраняется дисбиоз, что определяет трансмиссию измененной кишечной микрофлоры к плоду и последующую дерегуляцию метаболических процессов в организме ребенка.

Ключевые слова: микробиота; мелатонин; беременность; плацента; плод.

ROLE OF MATERNAL MELATONIN IN THE DEVELOPMENT OF THE MICROBIOME IN CHILDREN

© I.I. Evsyukova, E.K. Ailamazyan

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Evsyukova II, Ailamazyan EK. Role of maternal melatonin in the development of the microbiome in children. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(6):99-105. <https://doi.org/10.17816/JOWD69699-105>

Received: September 17, 2020

Revised: October 22, 2020

Accepted: December 7, 2020

This review presents literature data on the role of melatonin in regulating the composition of the microbiota and on the variety of functions it performs that are synchronized with the circadian rhythm of vital activity of the body. During pregnancy, the restructuring of the intestinal, vaginal and placental microbiota is provided by a significant increase in the production of epiphyseal melatonin, which contributes to the creation of optimal conditions for the development of microflora in early ontogenesis. In the absence of circadian production of melatonin, a pregnant woman retains dysbiosis, which determines the transmission of altered intestinal microflora to the fetus and subsequent metabolic dysregulation in the child's body.

Keywords: microbiota; melatonin; pregnancy; placenta; fetus.

В последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в изучении состава микробиоты и тонких механизмов ее влияния на организм человека, включая метаболические, иммунные, эндокринные процессы и мозг [1–3]. Особое внимание обращено на формирование микрофлоры в раннем онтогенезе — в критический период морфофункционального развития всех жизненно важных систем организма [4–6]. Установлено, что процесс микробной колонизации ребенка начинается внутриутробно, продолжается во время рождения и в процессе

вскармливания [7, 8]. Материнский микробиом играет значимую роль в системе мать – плацента – плод в программировании здоровья ребенка в последующие годы жизни [9].

Кишечная микробиота матери представляет собой комплексное сообщество, которое позволяет поддерживать динамический метаболический баланс во время беременности. У здоровой женщины до беременности в составе кишечной микрофлоры доминируют анаэробные бактерии, в основном два филопита: *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, причем преобладают

Bacteroidetes [10–12]. Микробиота участвует в метаболизме углеводов, белков, пептидов [13, 14], в регуляции ассимиляции липидов пищи [15], ферментации пищевых волокон [16], продукции короткоцепочечных жирных кислот, витаминов, включая биотин и витамин К [17]. Бактерии контролируют состояние кишечного слизистого барьера, влияя на клеточную пролиферацию [18] и васкуляризацию стенки кишечника [19], способствуют созреванию иммунитета и защищают от патогенных микроорганизмов [20]. Они играют значительную роль в становлении у плода взаимосвязи между кишечником и мозгом (ось кишка – мозг), кишечником и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой [21, 22].

Многообразие выполняемых микробиотой функций в организме здорового человека обеспечивается коммуникацией между различными бактериальными экосистемами, их сбалансированным взаимодействием и соподчинением центральному ключевому регулятору — мелатонину, синхронизирующему в циркадном ритме работу часовых (clock) генов микробиоты и организма хозяина в различных условиях окружающей среды. Взаимосвязь хозяин – микробиом в кишке подтверждается существованием циркадных флюктуаций в кишечной микробиоте под влиянием экзогенного мелатонина [23]. Так, *Enterobacter aerogenes* отвечают на пинеальный и гастроинтестинальный гормон мелатонин увеличением массы и активности с суточным ритмом [24]. Именно циркадные часы хозяина регулируют состав и локализацию кишечного микробиома [25, 26]. Вследствие этого нарушение циркадного ритма продукции мелатонина у хозяина негативно влияет на состояние и жизнедеятельность микробов, которые также продуцируют мелатонин [27]. Ритмические осцилляции кишечного микробиома ассоциированы с подобными осцилляциями уровней сывороточных метаболитов, что в свою очередь запускает циркадную экспрессию паттернов генов в печени и влияет на окислительное фосфорилирование и другие пути [23].

Мелатонин продуцируется не только в эпифизе, но и энтерохромаффинными клетками кишечника, кишечной мукозой, натуральными киллерами, эндотелиальными клетками. Реализуясь в циркадном ритме кишечный мелатонин помогает поддерживать синхронизацию часов, включая потребление пищи и миоэлектрический ритм [28]. Циркадная сеть часов, запускаемая и контролируемая мелатонином,

составляет основу для поддержания всех физиологических процессов, и ее разрушение ведет к развитию заболеваний [29].

В процессе беременности в организме происходит гормональная перестройка и меняется состав кишечной микробиоты [30]. В I триместре она не отличается от таковой до беременности, а во II и в III триместрах снижается пропорция провоспалительных *Proteobacteria*, включая виды *Enterobacteriaceae* и *Streptococcus*, но увеличивается масса противовоспалительных бактерий *Faecalibacterium prausnitzii*. Наряду с этим значительно увеличивается количество *Bifidobacterium* и *Lactobacilli* [31, 32]. Исходя из этого, был сделан вывод о большом значении подобных процессов для исхода физиологической беременности, так как при отсутствии избыточного накопления этих бактерий наблюдали преждевременные роды [33, 34]. Кроме того, подобные изменения кишечной микробиоты модулируют прибавку веса беременной, повышают толерантность к глюкозе, снижают инсулинорезистентность, стимулируют иммунную систему [35, 36]. Показано, что *Bifidobacterium* взаимодействуют с иммунными клетками хозяина и модулируют врожденные и адаптивные иммунные процессы [37]. Считают, что возрастание массы *Bifidobacterium* особенно в III триместре беременности отражает эволюционный процесс подготовки к лактации и рождению ребенка [32], у которого они также доминируют и, продуцируя молочную кислоту, участвуют в метаболизме олигосахаридов и созревании иммунной системы [38–40]. Специфические штаммы *Bifidobacterium* обнаружены в меконии плода [41].

В течение беременности изменяется не только состав кишечной микробиоты. Во влагалище возрастает количество *Lactobacillus* spp. и снижается анаэробных бактерий [42–44]. Лактобациллы защищают вагинальную экосистему от колонизации другими видами бактерий [45–47]. Их метаболиты подавляют провоспалительные цитокины IL-6, IL-8 и IL-1RA [48], стимулируют противовирусный ответ [49]. У женщин с нормальным вагинальным микробиомом на 75 % ниже риск преждевременных родов, чем при отсутствии роста числа *Lactobacilli* [50]. Считают, что преобладание лактобацилл в вагинальном микробиоме беременной играет важную роль в заселении микробами верхних отделов желудочно-кишечного тракта новорожденного и в его защите при преждевременных родах [51].

Плацентарный микробиом состоит главным образом из непатогенных *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides*, *Fusobacteria*, причем его состав коррелирует с таковым в ротовой полости женщины [51]. Внутриклеточные бактерии обнаружены в трофобласте, базальной децидуальной оболочке [52–54]. Отмечается низкая распространенность и биомасса микробов независимо от срока беременности [55, 56]. Внутриматочное окружение характеризуется малым разнообразием и малой массой микробиома, как полагают, для создания толерантности к комменсальным бактериям в матке [57]. К концу беременности в плаценте значительно возрастает число *Bifidobacterium* и *Lactobacilli* [58].

Закономерность перестройки состава микробиома во время беременности определяется возрастом у здоровой женщины продукции мелатонина. Установлено, что циркадианные колебания его уровня особенно увеличиваются после 24-й недели, и содержание гормона в сыворотке крови достигает максимальных значений перед родами, что совпадает с динамикой и максимальной представленностью *Bifidobacterium* и *Lactobacilli* [59]. Так, при физиологически протекающей беременности содержание мелатонина составляет в I, во II и в III триместрах $29,7 \pm 9,9$, $39,1 \pm 11,2$, $76,5 \pm 38,3$ пкмоль/л соответственно [60]. Вместе с возрастом содержания эпифизарного мелатонина в организме женщины изменяется продукция и экстрапинеального мелатонина, особенно в плаценте, где уже в 7 нед. беременности выявляют экспрессию участвующих в синтезе мелатонина ферментов NAT и HIOMT, которая достигает максимума в III триместре [61]. Плацентарный мелатонин благодаря паракринным, аутокринным и интракринным механизмам также обеспечивает в окружающей ребенка среде оптимальное содержание *Bifidobacterium* и *Lactobacilli*, что определяет нормальное течение беременности и подготовку к рождению здорового ребенка [61, 62].

Показано, что кишечная трубка формируется рано в эмбриогенезе вместе с кишечной нервной системой, а далее продолжается развитие эпителия, мезенхимных клеток и т. д. Первые эндокриноциты появляются в прямой и ободочной кишке плода на 6–9-й неделе внутриутробного развития. В дальнейшем их количество прогрессивно увеличивается, а материнский мелатонин и собственный, вырабатываемый в энтерохромоаффинных клетках

кишечника, способствует дифференциации и регенерации эпителиальных клеток, регулирует васкуляризацию и проницаемость кишечной стенки [63, 64]. Рецепторы к мелатонину обнаружены во всех отделах желудочно-кишечного тракта плода, в печени, поджелудочной железе [65]. Материнский мелатонин синхронизирует периферические осцилляторы в этих органах и координирует их функцию с ритмами clock-генов супрахиазматических ядер и других тканей организма, включая аденогипофиз, надпочечники [66]. Циркадный ритм экспрессии clock-генов толстого кишечника плода определяется уже к 33-й неделе внутриутробного развития. В антенатальном периоде онтогенеза материнский мелатонин является ключевой молекулой, направляющей и координирующей генетический процесс развития взаимосвязи clock-генов тканей организма ребенка и формирующейся микробиоты [67].

По данным экспериментальных и клинических исследований с использованием современных технологий, микробиом ребенка закладывается еще до рождения и играет значительную роль в развитии системы иммунитета и метаболизма [68, 69]. Микробиота ротовой полости новорожденного ассоциирована с таковой в плаценте матери [70]. Меконий содержит микробное сообщество, подобное таковому в плаценте и амниотической жидкости, что объясняют заглатыванием ее плодом [71]. Используя 16S рПНК-секвенирование профиля меконияльной микробиоты, авторы подтвердили внутриутробную колонизацию [72].

Установлено, что состав и разнообразие кишечной микробиоты изменены у лиц с нарушенным циркадным ритмом продукции эпифизарного мелатонина [73, 74]. Так, у пациентов, страдающих ожирением, метаболическим синдромом, пре- и гестационным диабетом, в отличие от людей без данных нарушений увеличено число *Firmicutes* и снижено *Bacteroidetes*, наблюдается избыток массы *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, но мало *Bifidobacterium* [75, 76]. При отсутствии циркадных колебаний эпифизарного мелатонина и дисбиозе добавление экзогенного мелатонина приводило к увеличению в составе микробиоты именно *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и снижению патогенных *Bacteroides* и *Enterobacter*, что подтверждает его ключевую роль в регуляции состава кишечной микробиоты, особенно в процессе беременности [71, 77]. Метод лечения вагинального и кишечного дисбиоза с применением

мелатонина в комбинации с пробиотиками показал высокую эффективность [78]. Поскольку отмечается рост частоты ожирения и сахарного диабета у лиц детородного возраста, этот факт имеет особое практическое значение. Дисбиоз кишечной микробиоты определяет трансмиссию измененной кишечной микрофлоры от матери к плоду, что подтверждают данные о ее составе в меконии детей при различных способах рождения, у недоношенных и новорожденных с макросомией, у которых доминируют *Proteobacterium* [33, 57, 68]. Неблагоприятное влияние на микробную колонизацию новорожденного оказывают антибактериальная терапия и лекарственные средства, использованные во время беременности, кесарево сечение, которые часто применяют при данной патологии у матерей [79]. Значительная редукция *Bacteroides* происходит в первые недели жизни [58] и способствует программированию метаболических нарушений и неврологических расстройств у потомства матерей с ожирением [21].

Следует подчеркнуть, что материнский мелатонин и после рождения ребенка существенно влияет на формирование его микрофлоры через грудное молоко. Мелатонин, поступающий с молоком матери, определяет доминирование бифидобактерий, координирует свойственную самой микробиоте ритмическую активность и влияет на развитие мозга ребенка через ось кишка – мозг (gut-brain axis) [25]. Этот эффект усилен влиянием олигосахаридов грудного молока, которые синтезируются в молочной железе, воздействуют на процесс формирования микрофлоры кишечника, активно участвующей в синтезе и метаболизме мелатонина. У доношенных новорожденных здоровых матерей, вскармливаемых грудью, зарегистрировано самое высокое число *Bifidobacteria* и самое низкое *C. difficile* и *E. coli*, а у вскармливаемых молочными смесями доминировали гены *Clostridium difficile*, *Escherichia*, *Shigella* и *Bacteroides* [80].

Таким образом, отсутствие циркадианной продукции мелатонина у беременной, связанное с существующей патологией (ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, эндометриоз, поликистоз яичников, осложнение беременности гестозом и хронической плацентарной недостаточностью и т. п.), а также работой в ночное время нарушает генетический процесс формирования микробиома у ребенка, что ведет к развитию дисбиоза и дерегуляции метаболических процессов в его организме в последующие месяцы и годы

жизни. Профилактику неблагоприятных последствий у потомства перечисленных групп риска необходимо осуществлять путем включения мелатонина в комплексную терапию дисбиоза как на этапе планирования семьи, так и во время беременности.

Литература

1. Torow N, Hornef MW. The neonatal window of opportunity: Setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. *J Immunol.* 2017;198(2):557-563. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601253>.
2. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenogbe N, et al. The intestinal microbiome in early life: Health and disease. *Front Immunol.* 2014;5:427. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00427>.
3. Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganai-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):508-517. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.58>.
4. Diaz Heijtz R. Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain development and behavior. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(6):410-417. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.04.012>.
5. Lu J, Claud EC. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants. *Dev Psychobiol.* 2019;61(5):739-751. <https://doi.org/10.1002/dev.21806>.
6. Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 2013;18(6):666-673. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.77>.
7. Jiménez E, Fernández L, Marín ML, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol.* 2005;51(4):270-274. <https://doi.org/10.1007/s00284-005-0020-3>.
8. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: The universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol.* 2013;11(8):e1001631. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001631>.
9. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis.* 2018;9(6):590-597. <https://doi.org/10.1017/S2040174418000119>.
10. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174-180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>.
11. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220-230. <https://doi.org/10.1038/nature11550>.
12. Dave M, Higgins PD, Middha S, Rioux KP. The human gut microbiome: Current knowledge, challenges, and future directions. *Transl Res.* 2012;160(4):246-257. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.05.003>.

13. Farthing MJ. Bugs and the gut: An unstable marriage. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(2):233-239. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2003.11.001>.
14. Zheng X, Xie G, Zhao A, et al. The footprints of gut microbial-mammalian co-metabolism. *J Proteome Res*. 2011;10(12):5512-5522. <https://doi.org/10.1021/pr2007945>.
15. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(10):577-591. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.128>.
16. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859-904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>.
17. Stevens CE, Hume ID. Contributions of microbes in vertebrate gastrointestinal tract to production and conservation of nutrients. *Physiol Rev*. 1998;78(2):393-427. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.2.393>.
18. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain axis in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(1):77-89. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>.
19. Reinhardt C, Bergentall M, Greiner TU, et al. Tissue factor and PAR1 promote microbiota-induced intestinal vascular remodelling. *Nature*. 2012;483(7391):627-631. <https://doi.org/10.1038/nature10893>.
20. Haase S, Haghikia A, Wilck N, et al. Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology*. 2018;154(2):230-238. <https://doi.org/10.1111/imm.12933>.
21. De Weerth C. Do bacteria shape our development? Cross-talk between intestinal microbiota and HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:458-471. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.016>.
22. Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014;20(9):509-518. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>.
23. Thaiss CA, Levy M, Korem T, et al. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations. *Cell*. 2016;167(6):1495-1510.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.003>.
24. Paulose JK, Cassone VM. The melatonin-sensitive circadian clock of the enteric bacterium *Enterobacter aerogenes*. *Gut Microbes*. 2016;7(5):424-427. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1208892>.
25. Anderson G, Vaillancourt C, Maes M, Reiter RJ. Breast-feeding and the gut-brain axis: Is there a role for melatonin? *Biomol Concepts*. 2017;8(3-4):185-195. <https://doi.org/10.1515/bmc-2017-0009>.
26. Wu G, Tang W, He Y, et al. Light exposure influences the diurnal oscillation of gut microbiota in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;501(1):16-23. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.095>.
27. Paulose JK, Wright JM, Patel AG, Cassone VM. Human gut bacteria are sensitive to melatonin and express endogenous circadian rhythmicity. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146643>.
28. Vaughn BV, Rotolo S, Roth HL. Circadian rhythm and sleep influences on digestive physiology and disorders. *ChronoPhysiology and Therapy*. 2014;4:67-77. <https://doi.org/10.2147/CPT.S44806>.
29. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: Pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol*. 2011;62(6):591-599.
30. Edwards SM, Cunningham SA, Dunlop AL, Corwin EJ. The maternal gut microbiome during pregnancy. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2017;42(6):310-317. <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000372>.
31. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470-480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>.
32. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front Microbiol*. 2016;7:1031. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01031>.
33. Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonisation may be initiated *in utero* by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016;6:23129. <https://doi.org/10.1038/srep23129>.
34. Dahl C, Stanislawski M, Iszatt N, et al. Gut microbiome of mothers delivering prematurely shows reduced diversity and lower relative abundance of *Bifidobacterium* and *Streptococcus*. *PLoS One*. 2017;12(10):e0184336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184336>.
35. Kikuchi K, Ben Othman M, Sakamoto K. Sterilized bifidobacteria suppressed fat accumulation and blood glucose level. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;501(4):1041-1047. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.05.105>.
36. Kim SH, Huh CS, Choi ID, et al. The anti-diabetic activity of *Bifidobacterium lactis* HY8101 *in vitro* and *in vivo*. *J Appl Microbiol*. 2014;117(3):834-845. <https://doi.org/10.1111/jam.12573>.
37. Ruiz L, Delgado S, Ruas-Madiedo P, et al. Bifidobacteria and their molecular communication with the immune system. *Front Microbiol*. 2017;8:2345. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02345>.
38. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(6):852. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.05.012>.
39. Turrone F, Milani C, Duranti S, et al. *Bifidobacteria* and the infant gut: An example of co-evolution and natural selection. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(1):103-118. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2672-0>.
40. Thomson P, Medina DA, Garrido D. Human milk oligosaccharides and infant gut bifidobacteria: Molecular strategies for their utilization. *Food Microbiol*. 2018;75:37-46. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2017.09.001>.

41. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. *Appl Environ Microbiol.* 2011;77(19):6788-6793. <https://doi.org/10.1128/AEM.05346-11>.
42. Fox C, Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1358-1363. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.037>.
43. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome.* 2014;2(1):4. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-4>.
44. Kosti I, Lyalina S, Pollard KS, et al. Meta-analysis of vaginal microbiome data provides new insights into preterm birth. *Front Microbiol.* 2020;11:476. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00476>.
45. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(35):11060-11065. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502875112>.
46. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, et al. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: Implications for protection against upper genital tract infections. *mBio.* 2013;4(4):e00460-13. <https://doi.org/10.1128/mBio.00460-13>.
47. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol.* 2017;595(2):451-463. <https://doi.org/10.1113/JP271694>.
48. Hearps A, Gugasyan R, Sribnovski D, et al. Lactic. *AIDS Res Human Retroviruses.* 2014;30(S1):A238-A239. <https://doi.org/10.1089/aid.2014.5527.abstract>.
49. Mossop H, Linhares IM, Bongiovanni AM, et al. Influence of lactic acid on endogenous and viral RNA-induced immune mediator production by vaginal epithelial cells. *Obstet Gynecol.* 2011;118(4):840-846. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822da9e9>.
50. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, et al. Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery. *Sci Rep.* 2014;4:5136. <https://doi.org/10.1038/srep05136>.
51. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>.
52. Steel JH, Malatos S, Kennea N, et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res.* 2005;57(3):404-411. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000153869.96337.90>.
53. Stout MJ, Conlon B, Landeau M, et al. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):226.e1-226.e2267. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.018>.
54. Cao B, Mysorekar IU. Intracellular bacteria in placental basal plate localize to extravillous trophoblasts. *Placenta.* 2014;35(2):139-142. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.12.007>.
55. Seferovic MD, Pace RM, Carroll M, et al. Visualization of microbes by 16S *in situ* hybridization in term and preterm placentas without intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(2):146.e1-146.e23. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.04.036>.
56. Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, Nitert MD. Review: Maternal health and the placental microbiome. *Placenta.* 2017;54:30-37. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.003>.
57. Chu DM, Antony KM, Ma J, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med.* 2016;8(1):77. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0330-z>.
58. Satokari R, Grönroos T, Laitinen K, et al. *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol.* 2009;48(1):8-12. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x>.
59. Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J Pineal Res.* 2001;30(1):29-33. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2001.300104.x>.
60. Ivanov DO, Evsyukova II, Mazzocchi G, et al. The role of prenatal melatonin in the regulation of childhood obesity. *Biology (Basel).* 2020;9(4):72. <https://doi.org/10.3390/biology9040072>.
61. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):293-307. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt054>.
62. Sagrillo-Fagundes L, Soliman A, Vaillancourt C. Maternal and placental melatonin: Actions and implication for successful pregnancies. *Minerva Ginecol.* 2014;66(3):251-266.
63. Raikhlina NT, Kvetnoy IM, Tolkachev VN. Melatonin may be synthesised in enterochromaffin cells. *Nature.* 1975;255(5506):344-345. <https://doi.org/10.1038/255344a0>.
64. Pevet P, Challet E. Melatonin: Both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *J Physiol Paris.* 2011;105(4-6):170-182. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2011.07.001>.
65. Ramracheya RD, Muller DS, Squires PE, et al. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J Pineal Res.* 2008;44(3):273-279. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00523.x>.
66. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int.* 2006;23(1-2):21-37. <https://doi.org/10.1080/07420520500464361>.
67. Polidarová L, Olejníková L, Paušlyová L, et al. Development and entrainment of the colonic circadian clock during ontogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;306(4):G346-G356. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00340.2013>.

68. Koleva PT, Kim JS, Scott JA, Kozyrskyj AL. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105(4):265-277. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21117>.
69. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The first microbial colonizers of the human gut: Composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017;81(4):e00036-17. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>.
70. Tuominen H, Collado MC, Rautava J, et al. Composition and maternal origin of the neonatal oral cavity microbiota. *J Oral Microbiol*. 2019;11(1):1663084. <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1663084>.
71. Zheng J, Xiao XH, Zhang Q, et al. Correlation of placental microbiota with fetal macrosomia and clinical characteristics in mothers and newborns. *Oncotarget*. 2017;8(47):82314-82325. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19319>.
72. Hu J, Nomura Y, Bashir A, et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PLoS One*. 2013;8(11):e78257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078257>.
73. Nehme PA, Amaral FG, Middleton B, et al. Melatonin profiles during the third trimester of pregnancy and health status in the offspring among day and night workers: A case series. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2019;6:70-76. <https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2019.04.001>.
74. Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, Herrema H. Evaluating causality of gut microbiota in obesity and diabetes in humans. *Endocr Rev*. 2018;39(2):133-153. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00192>.
75. Gerard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(1):147-162. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2061-5>.
76. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(31):11070-11075. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>.
77. Racz B, Duskova M, Starka L, et al. Links between the circadian rhythm, obesity and the microbiome. *Physiol Res*. 2018;67(3):409-420. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934020>.
78. Patent Application Publication N US2020/0113954A1. Chiozza G, De Seta F, Olmos S, et al. Pharmaceutical and food composition for the treatment of vaginal and intestinal dysbiosis.
79. Hermansson H, Kumar H, Collado MC, et al. Breast milk microbiota is shaped by mode of delivery and intrapartum antibiotic exposure. *Front Nutr*. 2019;6:4. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00004>.
80. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: Profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013;185(5):385-394. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121189>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Инна Ивановна Евсюкова — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-4456-2198>. РИНЦ Author ID: 520074. **E-mail:** eevs@yandex.ru.

Эдуард Карнович Айламазян — д-р мед. наук, профессор, засл. деят. науки РФ, академик РАН, научный руководитель отдела акушерства и перинатологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-9848-0860>. SPIN-код: 9911-1160. РИНЦ Author ID: 80774. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Inna I. Evsyukova — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Leading Researcher. The Department of Physiology and Pathology of the Newborn, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4456-2198>. RSCI Author ID: 520074. **E-mail:** eevs@yandex.ru.

Eduard K. Ailamazyan — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director. The Department of Obstetrics and Perinatology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9848-0860>. SPIN-code: 9911-1160. RSCI Author ID: 80774. **E-mail:** iagmail@ott.ru.