







DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-9

УДК 616-093/-098:618.175

Микробиом влагалища при нарушениях менструального цикла (обзор)

О.П. Лебедева¹ , М.В. Грязнова¹ , О.Н. Козаренко¹ ,
М.Ю. Сыромятников^{1,2} , В.Н. Попов^{1,2} 

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет инженерных технологий», пр-т Революции, д. 19, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», Университетская площадь, д. 1, г. Воронеж, 394018, Российская Федерация
Автор для переписки: О.П. Лебедева (safonova2@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: В последние два десятилетия, благодаря использованию некультуральных методов исследования, накоплены новые данные об особенностях микробиома женских половых путей. Однако, причины, определяющие преобладание тех или иных микроорганизмов и формирование типа микробиома, окончательно не определены. Наибольшие изменения влагалищного микробиома происходят в ответ на гормональные влияния. **Цель исследования:** Оценить роль нарушений менструального цикла в формировании микробиома влагалища. **Материалы и методы:** Выполнен обзор литературы, посвященный роли нарушений менструального цикла в формировании влагалищного микробиома, по данным публикаций в базах данных EBSCO, Pubmed, Scopus, Google Academy, ResearchGate, Elibrary за последние 20 лет. **Результаты:** Представлены данные о роли микробиома человека в патогенезе соматических заболеваний. Даны основные характеристики влагалищного микробиома, представлена его классификация, описаны основные функции *Lactobacillus spp.* в женском репродуктивном тракте и их влияние на местную иммунореактивность. Описаны особенности влагалищного микробиома в течение нормального менструального цикла и у пациенток с его нарушениями. **Заключение:** Несмотря на критическую значимость микробиома женских половых путей для репродукции человека, данные о роли нарушений менструального цикла в формировании микробиома являются единичными и посвящены в основном исследованию влагалищного микробиома при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Данные о роли гиперпролактинемии, врожденной дисфункции коры надпочечников и других причин нарушений менструального цикла в формировании влагалищного микробиома в литературе отсутствуют. Это диктует необходимость дальнейших исследований микробиома у пациенток с нарушениями менструального цикла различного генеза, а также разработки методов коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: микробиом влагалища; менструальный цикл; нарушения менструального цикла; синдром поликистозных яичников (СПКЯ); лактобактерии; гарднерелла; микопlasма; превотелла; Толл-подобные рецепторы (TLR)

Для цитирования: Лебедева ОП, Грязнова МВ, Козаренко ОН, и др. Микробиом влагалища при нарушениях менструального цикла (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4): 433-450. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-9

Vaginal microbiome in patients with menstrual cycle disorders (review)

Olga P. Lebedeva¹ , Mariya V. Gryaznova¹ , Olesya N. Kozarenko¹ , Mikhail Y. Syromyatnikov^{1,2} , Vasily N. Popov^{1,2} 

¹ Voronezh State University of Engineering Technologies,
19 Revolutsii Ave., Voronezh, 394036, Russia

² Voronezh State University,

1 Universitetskaya Square, Voronezh, 394018, Russia

Corresponding author: Olga P. Lebedeva (safonova2@yandex.ru)

Abstract

Background: In the last two decades, because of the usage of non-cultural methods, new data on the female genital tract microbiome have been accumulated. However, the causes determining the predominance of certain microorganisms, and, consequently, the formation of microbiome composition, have not been finally determined. The major changes in the microbiome of the reproductive tract of women occur in response to the influence of hormones. **The aim of the study:** To assess the influence of menstrual cycle disorders on the vaginal microbiome composition. **Materials and methods:** The articles describing the role of menstrual cycle disorders in the formation of the vaginal microbiome composition, published over the past 20 years and deposited in the Pubmed, Google Academy, Scopus, Elibrary, ResearchGate, and EBSCO databases, were analyzed. **Results:** The data on the role of the human microbiome in the pathogenesis of somatic diseases are presented. The main characteristics of the vaginal microbiome are given, its classification is presented, the main functions of *Lactobacillus* in the female reproductive tract and their influence on local immunity are discussed. The vaginal microbiome during the normal menstrual cycle and in patients with menstrual cycle disorders is described. **Conclusion:** Despite the critical importance of the female genital tract microbiome for human reproduction, data on the role of menstrual cycle disorders in the formation of the microbiome are sporadic and are mainly concerned with the vaginal microbiome in polycystic ovary syndrome (PCOS). There are no data on the role of hyperprolactinemia, congenital adrenal hyperplasia, and other causes of menstrual cycle disorders in vaginal microbiome formation. Further studies of the microbiome in patients with menstrual cycle disorders, as well as its correction, are needed.

Keywords: vaginal microbiome; menstrual cycle; menstrual cycle disorders; polycystic ovary syndrome (PCOS); *Lactobacillus*; *Gardnerella*; *Mycoplasma*; *Prevotella*; Toll-like receptors (TLRs)

For citation: Lebedeva OP, Gryaznova MV, Kozarenko ON, et al. Vaginal microbiome in patients with menstrual cycle disorders (review). Research Results in Biomedicine. 2021;7(4): 433-450. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-9

Введение. Микробиом человека вызывает повышенный интерес исследователей в течение последних лет из-за его тесной взаимосвязи со здоровьем. Большинство исследований микробиома сосредоточено на изучении бактерий, населяющих пищеварительную систему человека. Микробиом человека чрезвычайно разнообразен, со значительными вариациями его компонентов у разных людей [1]. Было показано, что корректирование микробиома с помощью экзогенных влияний, таких как фекальная трансплантация или диета, потенциально может служить терапевтическим подходом к решению ряда проблем, связанных со здоровьем [2].

Наиболее изучен микробиом кишечника. Желудочно-кишечный тракт содержит огромное разнообразие микроорганизмов, которые взаимодействуют по принципу «микроб-микроб» и «микроб-хозяин» [3]. Большинство бактерий в нормальных физиологических условиях являются комменсалами и участвуют в процессах пищеварения, укрепляют иммунную систему и подавляют или предотвращают проникновение патогенных микроорганизмов в организм человека. Связь между микробиомом человека и его здоровьем остается малоизученной. В то же время, ряд эпидемиологических исследований показал, что общее сокращение разнообразия микробиоты связано с такими заболеваниями, как астма [4], экзема [5-7], поливалентная аллергия [8], диабет и ожирение [9-11], воспалительные заболевания кишечника и синдром раздраженного кишечника [12, 13]. Есть данные, что дисбактериоз кишечника способствует развитию синдрома хронической усталости [14], а также тревоги и депрессии [15-17]. Микробиом играет роль в регуляции различных иммунных реакций [18], оказывает влияние на метаболизм, токсичность ксенобиотиков и фармакокинетику лекарственных препаратов [19].

Подобно кишечнику, женское влагалище также содержит большое количество микроорганизмов, которые составляют ва-

гинальный микробиом [20]. *Lactobacillus spp.* являются одной из главенствующих бактерий, колонизирующих здоровое влагалище [21]. Однако микробиом женских половых путей изучен гораздо меньше, чем микробиом желудочно-кишечного тракта, несмотря на его критическую значимость для репродукции человека. Спектр факторов, влияющих на влагалищный микробиом, также окончательно не определен. Это препятствует пониманию его роли в патогенезе целого спектра гинекологических и акушерских заболеваний и разработке мер их лечения и профилактики.

Антиинфекционная защита женских половых путей.

Антиинфекционная защита женских половых путей в последние годы стала объектом пристального изучения в связи с продолжающимся ростом частоты воспалительных заболеваний органов малого таза [22]. Клиническая значимость этих состояний обусловлена их прямым влиянием не только на здоровье женщин, но и на их будущее потомство. Они увеличивают риск развития бесплодия, невынашивания, преждевременных родов, хориоамнионита, неонатальных инфекций (включая внутриутробную пневмонию, менингит и менингоэнцефалит), а также послеродовых гнойно-септических осложнений у родильниц (включая перитонит, сепсис и бактериально-токсический шок) [23-28]. Пациентки с нарушениями микробиоценоза половых путей входят в группу риска по развитию послеабортных и послеоперационных осложнений [29, 30].

Увеличение частоты воспалительных заболеваний репродуктивного тракта происходит не только за счет инфекций, передаваемых половым путем, но и из-за роста числа дисбиозов, возникающих под воздействием эндо- и экзогенных влияний [31].

Применение некультуральных методов исследования микробиоценоза женских половых путей в течение двух последних десятилетий позволило значительно продвинуться в его изучении. Так,

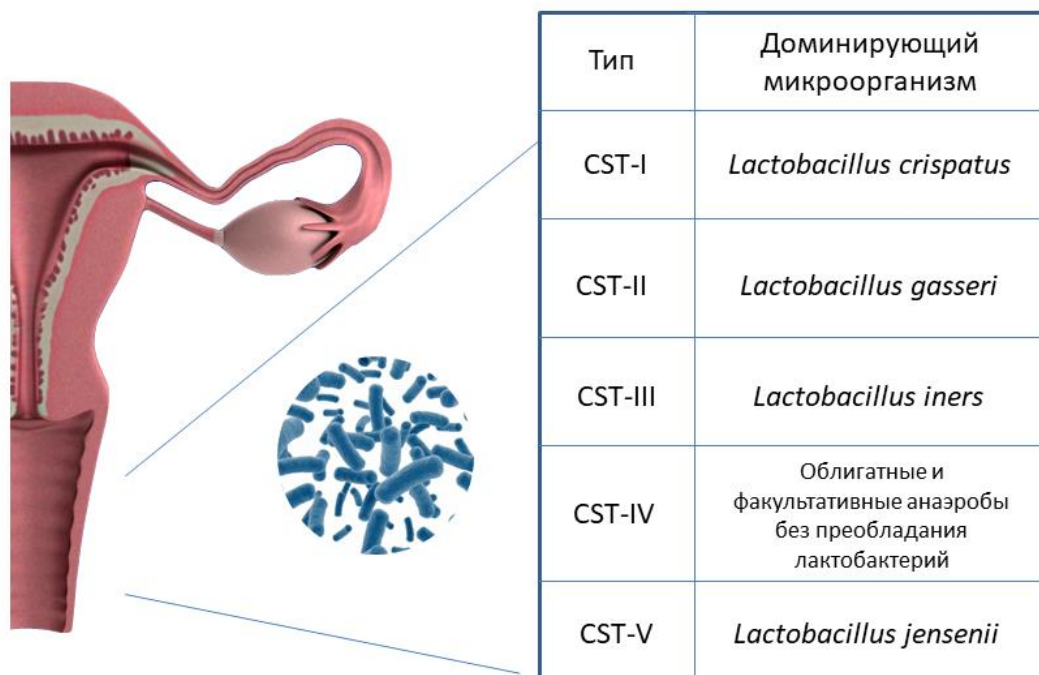
высокопроизводительное секвенирование 16S рРНК позволило выявить микроорганизмы, которые ранее не идентифицировались во влагалище традиционными культуральными методами (*Sneathia*, *Atopobium*, *Dialister* и др.). Было установлено, что эти микроорганизмы играют важную роль в патогенезе ряда акушерских осложнений [32, 33].

Биоценоз женских половых путей представляет собой экологическую нишу, которая включает в себя эпителиальный барьер, секрет эпителиальных желез, иммунокомпетентные клетки и специфическую микрофлору, которая формируется под влиянием ряда экзо- и эндогенных факторов [34].

При исследовании влагалищного микробиома методом высокопроизводительного секвенирования 16S рРНК было выделено пять типов вагинальных сообществ на основании преобладания одного из видов лактобацилл или их отсутствия (рисунок 1): *Lactobacillus crispatus* (CST-I), *L. gasseri* (CST-II), *L. iners* (CST-III), *L. jensenii* (CST-V), а также CST-IV, состоя-

щий преимущественно из облигатных и факультативных анаэробов без преобладания лактобактерий [35, 36]. Было показано, что CST-IV встречается у 25% женщин в общей популяции [35]. Несмотря на то, что большинство из этих женщин не имели клинических симптомов дисбиоза, была выявлена взаимосвязь между наличием данного типа микробиоценоза и вероятностью заражения половыми инфекциями [37] и ВИЧ [38,39], а также развитием бесплодия, невынашивания, преждевременных родов, внутриутробного инфицирования [40]. Данный тип микробиоценоза также ассоциирован с неудачами имплантации после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [41]. Бактерия *L. iners*, которая является основным микроорганизмом III типа микробиоценоза, имеет факторы патогенности, отсутствующие у других видов лактобактерий [42], а наличие данного типа микробиоценоза ассоциировано с высоким риском хламидийной инфекции [43] и рядом акушерских осложнений [44].

Типы влагалищного микробиома



Тип	Доминирующий микроорганизм
CST-I	<i>Lactobacillus crispatus</i>
CST-II	<i>Lactobacillus gasseri</i>
CST-III	<i>Lactobacillus iners</i>
CST-IV	Облигатные и факультативные анаэробы без преобладания лактобактерий
CST-V	<i>Lactobacillus jensenii</i>

Рис. 1. Классификация типов влагалищного микробиома.
Fig. 1. Classification of vaginal community state types (CSTs).

Известно, что в норме наиболее значимые изменения микробиоценоза и местной иммунореактивности женского репродуктивного тракта происходят в ответ на гормональные влияния в течение менструального цикла [45-47]. Изменения влагалищного микробиома наблюдаются до наступления менархе, в постменопаузе, а также при использовании гормональных контрацептивов [48-52]. Поэтому нарушения менструального цикла являются ключевыми факторами, способными воздействовать на влагалищный микробиоценоз.

Роль лактобактерий в женском репродуктивном тракте.

Согласно J. Ravel et al. (2011), наиболее благоприятными типами влагалищного микробиоценоза являются такие, в которых преобладают лактобактерии [35]. Они обеспечивают колонизационную резистентность, конкурируя с патогенными микроорганизмами за адгезию к эпителиоцитам влагалища [53]. Кроме того, выделяя молочную кислоту, они способствуют снижению pH влагалища, что, свою очередь, также препятствует размножению патогенных бактерий [54]. Лактобактерии также способны выделять перекись водорода, обладающую прямым антибактериальным действием [55]. Лактобактерии обладают иммуномодулирующим действием, способствуя увеличению выработки секреторного иммуноглобулина А (sIgA), лизоцима, гассерицина и комплемента [53, 56-58]. Было показано, что преобладание во влагалищном микробиоме *L. crispatus* и *L. jensenii* характеризуется снижением уровней провоспалительных цитокинов [59].

Известно, что лактобактерии способны регулировать интенсивность иммунного ответа, опосредованную Толл-подобными рецепторами (Toll-like receptors, TLRs). Толл-подобные рецепторы – это сигнальные рецепторы, расположенные преимущественно на клетках системы врожденного (неспецифического) иммунитета и первыми распознающие патогены при их попадании в женский репродуктивный тракт [60, 61]. В экспериментах *in vitro* было показано, что *L. crispatus* спо-

собна снижать выработку провоспалительных цитокинов, индуцированную стимуляцией TLR3 и TLR2/6 соответствующими вирусными и бактериальными лигандами [62].

Основными условиями для нормальной персистенции лактобактерий в женском репродуктивном тракте являются наличие кислого pH и достаточное количество гликогена [55]. Кроме того, важно наличие анаэробной среды, так как лактобактерии являются факультативно-анаэробными микроорганизмами.

Лактобактерии ферментируют углеводы до жирных кислот, тем самым подерживая низкий pH во влагалище [55]. Поэтому содержание гликогена в эпителиоцитах критически важно для их жизнедеятельности. Известно, что эстрогены способны увеличивать продукцию гликогена [63, 64], а прогестерон – снижать ее [64, 65]. Поэтому состав влагалищного микробиома может меняться в течение менструального цикла.

Физиологические изменения микробиома влагалища в течение менструального цикла.

Мета-анализ, выполненный Н. Kaur et al. (2020) [66] и включавший в себя данные 5 крупных исследований микробиома женского репродуктивного тракта (суммарно около 1000 образцов) [35, 48, 67-69], позволяет сделать вывод, что влагалищный микробиом подвержен значительным изменениям в течение менструального цикла.

Так, во время менструации (фаза десквамации) преобладают микроорганизмы типов *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*. В фолликулярную фазу количество вышеуказанных микроорганизмов снижается, начинают превалировать микроорганизмы типа *Firmicutes*, в том числе лактобактерии [66].

S.D. Song et al. (2020) также выявили снижение доли *Lactobacillus spp.* во время менструации, что сопровождалось одновременным увеличением бактерий родов *Streptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, и *Anaerococcus spp.* Доля лактобактерий в

микробиоме на протяжении менструального цикла имела положительную корреляционную связь с уровнем эстрадиола [45].

Микробиом во время менструации также отличается большим альфа-разнообразием (внутригрупповым разнообразием микробиоты) по сравнению с фолликулярной фазой менструального цикла и коррелирует с одновременным снижением доли лактобактерий [36, 45, 66].

Такие изменения микробиома объясняются тем, что менструальная кровь повышает pH влагалища, что приводит к увеличению количества анаэробов, которые в небольшом количестве постоянно находятся в нижних отделах женских половых путей [70]. Интересно, что при повышении pH молочная кислота теряет свое бактерицидное действие [71]. Кроме того, менструальная кровь является питательной средой для многих видов микроорганизмов [72]. После менструации pH влагалища снижается, и количество лактобактерий увеличивается. Это приводит к снижению количества других анаэробных микроорганизмов [31].

Микробиом влагалища и нарушения менструального цикла.

Нами был проведен анализ публикаций по теме исследования в базах данных EBSCO, Pubmed, Scopus, Google Academy, ResearchGate, Elibrary за последние 20 лет.

Было установлено, что, несмотря на увеличение частоты нарушений менструального цикла, исследования об их влиянии на влагалищный микробиом являются единичными.

Одной из самых распространенных причин нарушений овариально-менструального цикла является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Его частота у женщин репродуктивного возраста составляет около 10% [73].

У женщин с СПКЯ хорошо описаны особенности микробиома ротовой полости и кишечника [74-79]. Однако работы, посвященные особенностям влагалищного микробиома при СПКЯ, являются единичными.

Так, Х. Hong et al. (2020) исследовали влагалищный микробиом 39 пациенток с СПКЯ и 40 женщин с нормальным менструальным циклом. Диагноз СПКЯ был выставлен на основании Роттердамских критериев [80]. В работе оценивали уровень свободного тестостерона. Уровень глюкозы крови, инсулин, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR в данном исследовании не определяли.

Было установлено, что альфа-разнообразие (внутригрупповое разнообразие микробиоты) у пациенток с СПКЯ было достоверно выше, чем в контроле. У женщин с СПКЯ относительное количество лактобактерий было достоверно ниже, а относительное количество бактерий родов *Mycoplasma* и *Prevotella* – достоверно выше, чем в контроле.

Авторы считают микоплазму потенциальным биомаркером СПКЯ. Так, если относительное количество микоплазм в микробиоме превышает 0,02%, у пациентки с высокой долей вероятности может быть выявлен СПКЯ. Чувствительность этого метода составляет 100%, специфичность – 72,5%, положительная прогностическая ценность – 78%.

Похожая закономерность была выявлена для *L. crispatus* и *Prevotella spp.* В случае, если относительное количество *L. crispatus* составляет менее 13%, а *Prevotella spp.* более 0,25%, у пациентки с высокой долей вероятности может быть диагностирован СПКЯ.

Интересно, что степень чистоты влагалища достоверно не коррелировала с результатами 16S рРНК секвенирования и достоверно не отличалась у пациенток обеих групп. Это позволяет сделать вывод, что исследование микробиома методом 16S рРНК секвенирования является более информативным, чем бактериоскопическое исследование. Кроме того, 16S рРНК секвенирование позволяет дифференцировать различные виды лактобактерий, которые обладают неодинаковыми протективными свойствами (например, *L. crispatus* и *L. iners*).

В работе Y. Tu et al. (2020) были изучены особенности микробиома влагалища и цервикального канала у 47 пациенток с СПКЯ и 50 здоровых женщин репродуктивного возраста [81]. Диагноз СПКЯ был установлен на основании Роттердамских критериев [80]. Все пациенткам определяли уровень свободного тестостерона. В статье нет указания на то, что у пациенток определяли уровни других гормонов в крови.

Было установлено, что род *Lactobacillus* преобладал и в цервикальном канале, и во влагалище как у женщин с СПКЯ, так и в группе контроля. Состав цервикального и влагалищного микробиома в образцах каждой из пациенток не отличался между собой. Авторы не выявили достоверных различий в альфа- и бета-разнообразии микробиомов влагалища и цервикального канала у пациенток основной и контрольной группы.

Однако у пациенток с нормальным менструальным циклом доля лактобактерий во влагалищном и цервикальном микробиоме составила более 90%, в то время как у 30% женщин с СПКЯ во влагалищном микробиоме концентрация лактобактерий была менее 50%.

Было установлено, что количество бактерий рода *Lactobacillus* в цервикаль-

ном канале и во влагалище у пациенток с СПКЯ было достоверно ниже, чем в группе контроля. В то же время в цервикальном микробиоме пациенток с СПКЯ количество *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Prevotella spp.*, *Aerococcus christensenii* и *Dialister spp.* было выше, чем в группе контроля. Во влагалищном микробиоме у пациенток с СПКЯ достоверно чаще, чем в контроле, выявляли *Prevotella spp.*, *Peptoniphilus spp.*, *Mycoplasma hominis*.

Была также проанализирована взаимосвязь особенностей микробиома и клинико-anamnestических данных (менструального цикла, количества беременностей в анамнезе, индекса массы тела, уровня тестостерона, наличия воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе). Было установлено, что особенности микробиома нижних отделов половых путей имели достоверную корреляционную связь с длительностью менструального цикла и наличием бактериального вагиноза в анамнезе.

Изменения цервикального и влагалищного микробиома у пациенток с СПКЯ представлены на рисунке 2.

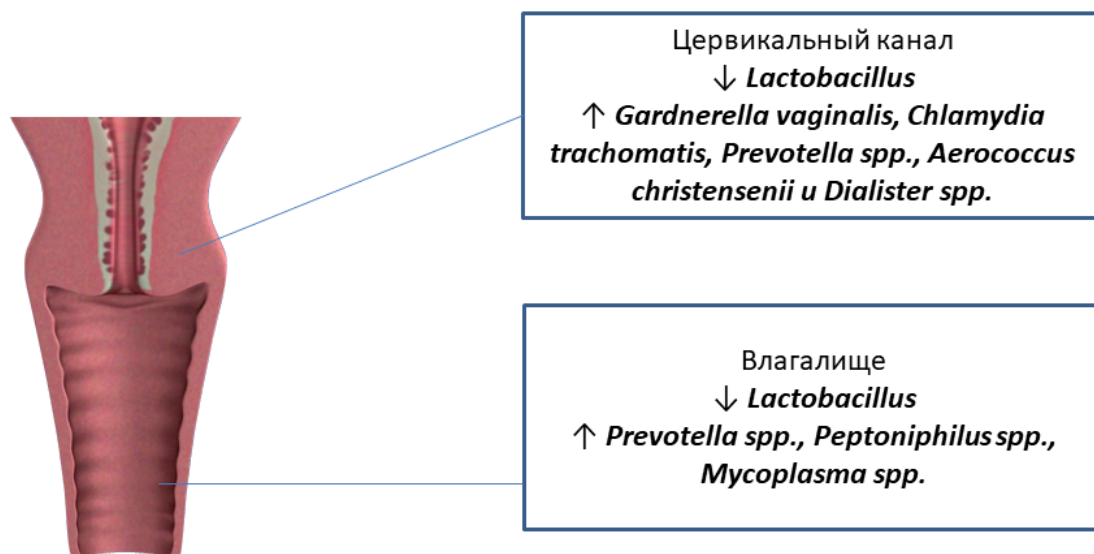


Рис. 2. Особенности цервикального и влагалищного микробиома у пациенток с СПКЯ.

Fig. 2. Cervical and vaginal microbiome in patients with PCOS.

Также представляет интерес исследование J. Zhang et al. (2019), в котором авторы выявили влияние кишечной микробиоты на секрецию половых гормонов у пациенток с СПКЯ [82]. В работе был исследован микробиом кишечника у 38 пациенток с СПКЯ и 26 здоровых женщин того же возраста. У здоровых женщин достоверно чаще преобладали микроорганизмы родов *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Bifidobacterium* и *Blautia*, а у пациенток с СПКЯ – бактерии родов *Parabacteroides*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Oscillibacter*, *Escherichia/Shigella* и *Clostridium*. У 14 пациенток с СПКЯ была проведена коррекция кишечного микробиома с помощью пробиотика, содержащего *Bifidobacterium lactis* V9 в количестве 10^6 КОЕ/мл, который они принимали 1 раз в день в течение 10 недель. У 9 пациенток произошло достоверное снижение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и соотношения лютеинизирующего гормона к фолликулостимулирующему гормону (ЛГ/ФСГ) по сравнению с началом лечения. У 5 пациенток никаких достоверных изменений уровней ЛГ и ФСГ не наблюдалось. Было установлено, что у пациенток, которые откликнулись на терапию пробиотиком, в кишечнике наблюдалось увеличение количества бактерий родов *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Butyricimonas* и *Akkermansia*, а также снижение *Collinsella*, *Coprococcus*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Actinomyces*, *Streptococcus*, *Eubacterium* и *Ochrobactrum* по сравнению с их количеством до начала лечения. У пациенток, которые не откликнулись на терапию пробиотиком, выраженных изменений микрофлоры не наблюдалось.

Однако аналогичных исследований с применением интравагинальных пробиотиков и оценкой их влияния на секрецию половых гормонов не проводилось.

Также в литературе отсутствуют исследования особенностей влагалищного микробиома у пациенток с гиперпролактинемией, врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН), психогенной аменореей, заболеваниями щитовидной желе-

зы, болезнью Кушинга и Аддисона, которые также могут приводить к нарушениям менструального цикла.

Заключение. Таким образом, исследования влияния нарушений менструального цикла на микробиом влагалища являются единичными. В основном они касаются только СПКЯ. Однако, недостатком данных работ является то, что у пациенток не определялось наличие инсулинорезистентности, хотя известно, что патогенез СПКЯ у пациенток с инсулинорезистентностью и без нее различен. Следует подчеркнуть, что индекс массы тела не является обязательным маркером наличия или отсутствия инсулинорезистентности [83], поэтому для их выявления необходима оценка уровней глюкозы, инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Кроме того, для дифференциальной диагностики с другими состояниями необходимо определение уровней пролактина, 17-ОН-прогестерона, кортизола, ДГА-S и ряда других гормонов, что не было выполнено в вышеуказанных работах. Также следует подчеркнуть, что общий тестостерон не всегда отражает наличие гиперандрогении, поэтому в клинической практике чаще используется определение индекса свободного тестостерона на основании определения общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны. В вышеуказанных работах этого сделано не было.

Известно, что нарушения микробиома приводят к целому ряду репродуктивных осложнений [84-88]. По-видимому, дисбиотические состояния, вызванные нарушениями менструального цикла, в случае возникновения беременности могут оказывать влияние на ее течение и исход.

Все это диктует необходимость дальнейших исследований микробиома у пациенток с нарушениями менструального цикла различного генеза, а также разработки методов коррекции выявленных нарушений. Полученные данные могут быть использованы для улучшения репродуктивных исходов.

Информация о финансировании

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МД-2326.2017.7.

Financial support

This work was supported by the grant of the President of the Russian Federation MD-2326.2017.7.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11234>
2. Larsen OFA, Claassen E. The mechanistic link between health and gut microbiota diversity. *Scientific Reports*. 2018;8(1):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20141-6>
3. Sung J, Kim S, Cabatbat JJT, et al. Global metabolic interaction network of the human gut microbiota for context-specific community-scale analysis. *Nature Communications*. 2017;8(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms15393>
4. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clinical and Experimental Allergy*. 2014;44(6):842-50. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12253>
5. Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(1):129-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.011>
6. Reiger M, Schwierzeck V, Traidl-Hoffmann C. [Atopic eczema and microbiome]. *Hautarzt*. 2019;70(6):407-15. DOI: [10.1007/s00105-019-4424-6](https://doi.org/10.1007/s00105-019-4424-6)
7. Szari S, Quinn JA. Supporting a Healthy Microbiome for the Primary Prevention of Eczema. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2019;57(2):286-93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08758-5>
8. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(3):646-652.e1-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.060>
9. Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, et al. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*. 2013;62(10):3341-9. DOI: <https://doi.org/10.2337/db13-0844>
10. Castaner O, Goday A, Park Y-M, et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *International Journal of Endocrinology*. 2018;2018:e4095789. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4095789>
11. Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, et al. The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations. *Cell Host and Microbe*. 2017;22(5):589-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.005>
12. Ferreira CM, Vieira AT, Vinolo MAR, et al. The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Journal of Immunology Research*. 2014;2014:689492. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/689492>
13. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474(7351):327-36. DOI: [10.1038/nature10213](https://doi.org/10.1038/nature10213)
14. Lakhan SE, Kirchgessner A. Gut inflammation in chronic fatigue syndrome. *Nutrition and Metabolism*. 2010;7:79. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-79>
15. Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *Journal of Neuroscience Research*. 2019;97(10):1223-41. DOI: <https://doi.org/10.1002/jnr.24476>
16. Foster JA, McVey Neufeld K-A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*. 2013;36(5):305-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
17. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, et al. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):36-59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0>
18. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, et al. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. 2018;33(4):570-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.015>
19. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, et al. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism.

- Nature Reviews Microbiology. 2016;14(5):273-87. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.17>
20. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, et al. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Translational Research*. 2012;160(4):267-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.008>
21. Kamińska D, Gajecka M. Is the role of human female reproductive tract microbiota underestimated? *Beneficial Microbes*. 2017;8(3):327-43. DOI: <https://doi.org/10.3920/BM2015.0174>
22. van de Wijgert JNHM, Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Research in Microbiology*. 2017;168(9-10):859-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.003>
23. Manning R, James CP, Smith MC, et al. Predictive value of cervical cytokine, antimicrobial and microflora levels for pre-term birth in high-risk women. *Scientific Reports*. 2019;9(1):11246. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47756-7>
24. Лобанова ЕН, Комзин КВ, Соловьева МИ, и др. Особенности микробиоценоза влагалища при различных клинических вариантах невынашивания беременности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(1):13-19. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.1.013-019>
25. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Medicine*. 2018;16(1):9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0999-x>
26. Bridwell RE, Carius BM, Long B, et al. Sepsis in Pregnancy: Recognition and Resuscitation. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2019;20(5):822-32. DOI: <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.6.43369>
27. Яковчук ЕК, Сулима АН, Рыбалка АН, и др. Хронический эндометрит: современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(5):37-41. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush201616537-41>
28. Воропаева ЕЕ, Казачков ЕЛ, Медвед БИ, и др. Структурные особенности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков, ассоциированным с хроническим эндометритом. *Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: Медицина*. 2009;(6):332-338.
29. Brown J. Surgical gynaecological infections [Internet]. *O&G Magazine*. 2019 [cited 2021 May 5]. Available from: <https://www.ogmagazine.org.au/21/4-21/surgical-gynaecological-infections/>
30. Soper DE. Bacterial vaginosis and surgical site infections. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;222(3):219-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.002>
31. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016;29(2):223-38. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00075-15>
32. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, et al. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(4):324-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1089>
33. Rukhliada NN, Bren AK. Abnormal vaginal microflora as a risk factor for reproductive loss. *Global Reproduction*. 2020;3:15-18.
34. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *The Journal of Physiology*. 2017;595(2):451-63. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP271694>
35. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(Supplement 1):4680-7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
36. Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Science Translational Medicine*. 2012;4(132):132ra52-132ra52. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003605>
37. Aiyar A, Quayle AJ, Buckner LR, et al. Influence of the tryptophan-indole-IFN γ axis on human genital Chlamydia trachomatis infection: role of vaginal co-infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2014;4:72. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00072>
38. Pyles RB, Vincent KL, Baum MM, et al. Cultivated vaginal microbiomes alter HIV-1 infection and antiretroviral efficacy in colonized epithelial multilayer cultures. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e93419. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093419>
39. Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity*. 2015;42(5):965-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.019>

40. Moreno I, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reproductive Medicine and Biology*. 2019;18(1):40-50. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmb2.12249>
41. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;215(6):684-703. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
42. Macklaim JM, Fernandes AD, Di Bella JM, et al. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome*. 2013;1(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-12>
43. van Houdt R, Ma B, Bruisten SM, et al. *Lactobacillus iners*-dominated vaginal microbiota is associated with increased susceptibility to *Chlamydia trachomatis* infection in Dutch women: a case-control study. *Sexually Transmitted Infections*. 2018;94(2):117-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2017-053133>
44. Mls J, Stránik J, Kacerovský M. *Lactobacillus iners*-dominated vaginal microbiota in pregnancy. *Ceska Gynekologie*. 2019;84(6):463-7.
45. Song SD, Acharya KD, Zhu JE, et al. Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *mSphere*. 2020;5(4). DOI: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00593-20>
46. Moosa Y, Kwon D, De Oliveira T, et al. Determinants of vaginal microbiota composition. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00467>
47. Agostinis C, Mangogna A, Bossi F, et al. Uterine immunity and microbiota: a shifting paradigm. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2387. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02387>
48. Hickey RJ, Zhou X, Settles ML, et al. Vaginal Microbiota of Adolescent Girls Prior to the Onset of Menarche Resemble Those of Reproductive-Age Women. *mBio*. 2015;6(2):e00097-15. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.00097-15>
49. Murphy K, Keller M, Anastos K, et al. Impact of reproductive aging on the vaginal microbiome and soluble immune mediators in women living with and at-risk for HIV infection. *PLoS ONE*. 2019;14:e0216049. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216049>
50. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>
51. Bastianelli C, Farris M, Bianchi P, et al. The effect of different contraceptive methods on the vaginal microbiome. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2021;14(7):1-16. DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1917373>
52. Lebedeva OP, Kalutsky PV. Anti-infectious defense of vagina during use of low-dose monophasic contraceptives. *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2007;(1):67-9.
53. Maldonado-Barragán A, Caballero-Guerrero B, Martín V, et al. Purification and genetic characterization of gassericin E, a novel co-culture inducible bacteriocin from *Lactobacillus gasseri* EV1461 isolated from the vagina of a healthy woman. *BMC Microbiology*. 2016;16(1):37. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0663-1>
54. Кира ЕФ, Молчанов ОЛ, Семенова КЕ. Биологическая роль молочной кислоты в обеспечении стабильности микроэкосистемы влагалища. *Акушерство и гинекология*. 2014;12:31-36.
55. Кира ЕФ, Душкина ЕА, Бадикова НС. Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2013;3:102-106.
56. Селихова МС, Солтыс ПА, Смольянинов АА. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные акценты проблемы: монография. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет; 2020.
57. Солтыс ПА, Селихова МС. Микробиом репродуктивного тракта женщины и воспалительные заболевания органов малого таза. *Якутский Медицинский Журнал*. 2020;1(69):95-8. DOI: <https://doi.org/10.25789/УМЖ.2020.69.23>
58. Кира ЕФ, Прилепская ВН, Костава МН, и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2012;7:60-67.
59. Spurbeck RR, Arvidson CG. *Lactobacilli* at the front line of defense against vaginally acquired infections. *Future Microbiology*.

- 2011;6(5):567-82. DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb.11.36>
60. Lebedeva OP, Pakhomov SP, Ivashova ON, et al. Expression of TLR 1-10 and caspase-3 alfa in human endometrium at women with early miscarriages. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*. 2013;35(1):270-1.
61. Aboussahoud W, Aflatoonian R, Bruce C, et al. Expression and function of Toll-like receptors in human endometrial epithelial cell lines. *Journal of Reproductive Immunology*. 2010;84(1):41-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.09.008>
62. Rose WA, McGowin CL, Spagnuolo RA, et al. Commensal Bacteria Modulate Innate Immune Responses of Vaginal Epithelial Cell Multilayer Cultures. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32728. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032728>
63. Krause M, Wheeler TL, Snyder TE, et al. Local Effects of Vaginally Administered Estrogen Therapy: A Review. *Journal of Pelvic Medicine and Surgery*. 2009;15(3):105-14. DOI: <https://doi.org/10.1097/SPV.0b013e3181ab4804>
64. Mirmonsef P, Hotton AL, Gilbert D, et al. Glycogen Levels in Undiluted Genital Fluid and Their Relationship to Vaginal pH, Estrogen, and Progesterone. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0153553. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153553>
65. Miller L, Patton DL, Meier A, et al. Depomedroxyprogesterone-induced hypoestrogenism and changes in vaginal flora and epithelium. *Obstetrics and Gynecology*. 2000;96(3):431-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)00906-6](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)00906-6)
66. Kaur H, Merchant M, Haque MM, Mande SS. Crosstalk Between Female Gonadal Hormones and Vaginal Microbiota Across Various Phases of Women's Gynecological Lifecycle. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:551. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00551>
67. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014;21(5):450-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a4690b>
68. Chaban B, Links MG, Jayaprakash TP, et al. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. *Microbiome*. 2014;2(1):23. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-23>
69. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome*. 2014;2(1):18. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-18>
70. Eschenbach DA, Thwin SS, Patton DL, et al. Influence of the Normal Menstrual Cycle on Vaginal Tissue, Discharge, and Microflora. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(6):901-7. DOI: <https://doi.org/10.1086/313818>
71. Morison L, Ekpo G, West B, et al. Bacterial vaginosis in relation to menstrual cycle, menstrual protection method, and sexual intercourse in rural Gambian women. *Sexually Transmitted Infections*. 2005;81(3):242-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/sti.2004.011684>
72. Roberts SA, Brabin L, Diallo S, et al. Mucosal lactoferrin response to genital tract infections is associated with iron and nutritional biomarkers in young Burkinabé women. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019;73(11):1464-72. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0444-7>
73. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazembalk G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(4):219-31. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.217>
74. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, et al. The salivary microbiome in polycystic ovary syndrome (PCOS) and its association with disease-related parameters: a pilot study. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:1270. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01270>
75. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, et al. Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a pilot study. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0168390. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168390>
76. Thackray VG. Sex, microbes, and polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2019;30(1):54-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.11.001>
77. Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(4):1502-11. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02153>
78. Chu W, Han Q, Xu J, et al. Metagenomic analysis identified microbiome alterations and pathological association between intestinal microbiota and polycystic ovary syndrome.

Fertility and Sterility. 2020;113(6):1286-98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.01.027>

79. Kriebs A. IL-22 links gut microbiota to PCOS. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(10):565-565. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0255-x>

80. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2004;81(1):19-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>

81. Tu Y, Zheng G, Ding G, et al. Comparative Analysis of Lower Genital Tract Microbiome Between PCOS and Healthy Women. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:1108. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01108>

82. Zhang J, Sun Z, Jiang S, et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 Regulates the Secretion of Sex Hormones in Polycystic Ovary Syndrome Patients through the Gut-Brain Axis [Internet]. *mSystems*. 2019 Apr 30 [cited 2021 Apr 8];4(2). Available from: <https://msystems.asm.org/content/4/2/e00017-19>. doi:10.1128/mSystems.00017-19

83. García AG, Treviño MVU, Sánchez DCV, et al. Diagnostic accuracy of triglyceride/glucose and triglyceride/HDL index as predictors for insulin resistance in children with and without obesity. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2019;13(4):2329-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.05.020>

84. Радзинский ВЕ, Оразмурадов АА, Оразмурадова ЛД, и др. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. 3-е издание. Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Медиабюро Статус презенс»; 2018.

85. Радзинский ВЕ, Ордянец ИМ, Добрецова ТА. Эндометрий в огне. Острое и хроническое воспаление эндометрия: от новых взглядов к новым стратегиям. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2016;2(31):126-132.

86. Соловьева АВ, Герасимова ОП, Ермоленко КС, и др. Состояние биоценоза у беременных женщин с привычным невынашиванием в анамнезе. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:106-111. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.106-111>

87. Torcia MG. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections. *International Journal*

of Molecular Sciences. 2019;20(2):266. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20020266>

88. Tsonis O, Gkrozou F, Harrison E, et al. Female genital tract microbiota affecting the risk of preterm birth: What do we know so far? A review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;245:168-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.003>

References

1. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11234>

2. Larsen OFA, Claassen E. The mechanistic link between health and gut microbiota diversity. *Scientific Reports*. 2018;8(1):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20141-6>

3. Sung J, Kim S, Cabatbat JJT, et al. Global metabolic interaction network of the human gut microbiota for context-specific community-scale analysis. *Nature Communications*. 2017;8(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms15393>

4. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clinical and Experimental Allergy*. 2014;44(6):842-50. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12253>

5. Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(1):129-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.011>

6. Reiger M, Schwierzeck V, Traidl-Hoffmann C. [Atopic eczema and microbiome]. *Hautarzt*. 2019;70(6):407-15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4424-6>

7. Szari S, Quinn JA. Supporting a Healthy Microbiome for the Primary Prevention of Eczema. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2019;57(2):286-93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08758-5>

8. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(3):646-652.e1-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.060>

9. Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, et al. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*. 2013;62(10):3341-9. DOI: <https://doi.org/10.2337/db13-0844>

10. Castaner O, Goday A, Park Y-M, et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *International Journal of Endocrinology*. 2018;2018:e4095789. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4095789>
11. Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, et al. The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations. *Cell Host and Microbe*. 2017;22(5):589-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.005>
12. Ferreira CM, Vieira AT, Vinolo MAR, et al. The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Journal of Immunology Research*. 2014;2014:689492. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/689492>
13. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474(7351):327-36. DOI: [10.1038/nature10213](https://doi.org/10.1038/nature10213)
14. Lakhan SE, Kirchgessner A. Gut inflammation in chronic fatigue syndrome. *Nutrition and Metabolism*. 2010;7:79. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-79>
15. Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *Journal of Neuroscience Research*. 2019;97(10):1223-41. DOI: <https://doi.org/10.1002/jnr.24476>
16. Foster JA, McVey Neufeld K-A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*. 2013;36(5):305-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
17. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, et al. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):36-59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0>
18. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, et al. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. 2018;33(4):570-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.015>
19. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, et al. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nature Reviews Microbiology*. 2016;14(5):273-87. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.17>
20. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, et al. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Translational Research*. 2012;160(4):267-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.008>
21. Kamińska D, Gajecka M. Is the role of human female reproductive tract microbiota underestimated? *Beneficial Microbes*. 2017;8(3):327-43. DOI: <https://doi.org/10.3920/BM2015.0174>
22. van de Wijgert JHHM, Jespers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Research in Microbiology*. 2017;168(9-10):859-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.003>
23. Manning R, James CP, Smith MC, et al. Predictive value of cervical cytokine, antimicrobial and microflora levels for pre-term birth in high-risk women. *Scientific Reports*. 2019;9(1):11246. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47756-7>
24. Lobanova EN, Komzin KV, Solovyova MI, et al. Vaginal microbiocenosis in various clinical forms of miscarriage. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(1):13-19. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.1.013-019>
25. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Medicine*. 2018;16(1):9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0999-x>
26. Bridwell RE, Carius BM, Long B, et al. Sepsis in Pregnancy: Recognition and Resuscitation. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2019;20(5):822-32. DOI: <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.6.43369>
27. Yakovchuk EK, Sulima AN, Rybalka AN, Dizha MA, Anikin SS, Simacheva SA. Chronic endometritis: State-of-the-art, main aspects of pathogenesis, impact on reproductive function. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(5):37-41. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush201616537-41>
28. Voropaeva EE, Kazachkov EL, Medvedev BI, et al. Structural features of the endometrium in women with early miscarriages associated with chronic endometritis. *Bulletin of Russian University of People's Friendship. Medicine*. 2009;(6):332-338. Russian.
29. Brown J. Surgical gynaecological infections [Internet]. *O&G Magazine*. 2019 [cited 2021 May 5]. Available from: <https://www.ogmagazine.org.au/21/4-21/surgical-gynaecological-infections/>
30. Soper DE. Bacterial vaginosis and surgical site infections. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;222(3):219-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.002>

31. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016;29(2):223-38. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00075-15>
32. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, et al. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(4):324-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1089>
33. Rukhliada NN, Bren AK. Abnormal vaginal microflora as a risk factor for reproductive loss. *Global Reproduction*. 2020;3:15-18.
34. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *The Journal of Physiology*. 2017;595(2):451-63. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP271694>
35. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(Supplement 1):4680-7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
36. Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Science Translational Medicine*. 2012;4(132):132ra52-132ra52. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003605>
37. Aiyar A, Quayle AJ, Buckner LR, et al. Influence of the tryptophan-indole-IFN γ axis on human genital Chlamydia trachomatis infection: role of vaginal co-infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2014;4:72. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00072>
38. Pyles RB, Vincent KL, Baum MM, et al. Cultivated vaginal microbiomes alter HIV-1 infection and antiretroviral efficacy in colonized epithelial multilayer cultures. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e93419. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093419>
39. Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity*. 2015;42(5):965-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.019>
40. Moreno I, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reproductive Medicine and Biology*. 2019;18(1):40-50. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmb2.12249>
41. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;215(6):684-703. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
42. Macklaim JM, Fernandes AD, Di Bella JM, et al. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome*. 2013;1(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-12>
43. van Houdt R, Ma B, Bruisten SM, et al. *Lactobacillus iners*-dominated vaginal microbiota is associated with increased susceptibility to Chlamydia trachomatis infection in Dutch women: a case-control study. *Sexually Transmitted Infections*. 2018;94(2):117-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2017-053133>
44. Mls J, Stránik J, Kacerovský M. *Lactobacillus iners*-dominated vaginal microbiota in pregnancy. *Ceska Gynekologie*. 2019;84(6):463-7.
45. Song SD, Acharya KD, Zhu JE, et al. Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *mSphere*. 2020;5(4). DOI: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00593-20>
46. Moosa Y, Kwon D, De Oliveira T, et al. Determinants of vaginal microbiota composition. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00467>
47. Agostinis C, Mangogna A, Bossi F, et al. Uterine immunity and microbiota: a shifting paradigm. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2387. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02387>
48. Hickey RJ, Zhou X, Settles ML, et al. Vaginal Microbiota of Adolescent Girls Prior to the Onset of Menarche Resemble Those of Reproductive-Age Women. *mBio*. 2015;6(2):e00097-15. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.00097-15>
49. Murphy K, Keller M, Anastos K, et al. Impact of reproductive aging on the vaginal microbiome and soluble immune mediators in women living with and at-risk for HIV infection. *PLoS ONE*. 2019;14:e0216049. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216049>
50. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>
51. Bastianelli C, Farris M, Bianchi P, et al. The effect of different contraceptive methods on the vaginal microbiome. *Expert Review of Clinical*

- cal Pharmacology. 2021;14(7):1-16. DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1917373>
52. Lebedeva OP, Kalutsky PV. Anti-infectious defense of vagina during use of low-dose monophasic contraceptives. *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2007;(1):67-9.
53. Maldonado-Barragán A, Caballero-Guerrero B, Martín V, et al. Purification and genetic characterization of gassericin E, a novel co-culture inducible bacteriocin from *Lactobacillus gasseri* EV1461 isolated from the vagina of a healthy woman. *BMC Microbiology*. 2016;16(1):37. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0663-1>
54. Kira EF, Molchanov OL, Semenova KE. Biological role of lactic acid in the stability of the vaginal microecosystem. *Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2014;12:31-36. Russian.
55. Kira EF, Dushkina EA, Badikova NS. Biological role of vaginal acidity, stability mechanisms and correction methods. *Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2013;3:102-106. Russian.
56. Selikhova MS, Soltys PA, Smolyaninov Pelvic inflammatory diseases: modern accents of the problem: a monograph. Volgograd: Volgogradskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2020. Russian.
57. Soltys PA, Selikhova MS. Female reproductive tract microbiome and pelvic inflammatory diseases. *Yakut Medical Journal*. 2020;1(69):95-8. Russian. DOI: <https://doi.org/10.25789/YMJ.2020.69.23>
58. Kira EF, Prilepskaya VN, Kostava MN, et al. Modern approaches to the choice of locally applied drug in the therapy of bacterial vaginosis. *Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2012;7:60-67. Russian.
59. Spurbeck RR, Arvidson CG. Lactobacilli at the front line of defense against vaginally acquired infections. *Future Microbiology*. 2011;6(5):567-82. DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb.11.36>
60. Lebedeva OP, Pakhomov SP, Ivashova ON, et al. Expression of TLR 1-10 and caspase-3 alfa in human endometrium at women with early miscarriages. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*. 2013;35(1):270-1.
61. Aboussahoud W, Aflatoonian R, Bruce C, et al. Expression and function of Toll-like receptors in human endometrial epithelial cell lines. *Journal of Reproductive Immunology*. 2010;84(1):41-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.09.008>
62. Rose WA, McGowin CL, Spagnuolo RA, et al. Commensal Bacteria Modulate Innate Immune Responses of Vaginal Epithelial Cell Multilayer Cultures. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32728. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032728>
63. Krause M, Wheeler TL, Snyder TE, et al. Local Effects of Vaginally Administered Estrogen Therapy: A Review. *Journal of Pelvic Medicine and Surgery*. 2009;15(3):105-14. DOI: <https://doi.org/10.1097/SPV.0b013e3181ab4804>
64. Mirmonsef P, Hotton AL, Gilbert D, et al. Glycogen Levels in Undiluted Genital Fluid and Their Relationship to Vaginal pH, Estrogen, and Progesterone. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0153553. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153553>
65. Miller L, Patton DL, Meier A, et al. Depomedroxyprogesterone-induced hypoestrogenism and changes in vaginal flora and epithelium. *Obstetrics and Gynecology*. 2000;96(3):431-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)00906-6](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)00906-6)
66. Kaur H, Merchant M, Haque MM, Mande SS. Crosstalk Between Female Gonadal Hormones and Vaginal Microbiota Across Various Phases of Women's Gynecological Lifecycle. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:551. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00551>
67. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014;21(5):450-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a4690b>
68. Chaban B, Links MG, Jayaprakash TP, et al. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. *Microbiome*. 2014;2(1):23. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-23>
69. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome*. 2014;2(1):18. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-18>
70. Eschenbach DA, Thwin SS, Patton DL, et al. Influence of the Normal Menstrual Cycle on Vaginal Tissue, Discharge, and Microflora. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(6):901-7. DOI: <https://doi.org/10.1086/313818>
71. Morison L, Ekpo G, West B, et al. Bacterial vaginosis in relation to menstrual cycle,

menstrual protection method, and sexual intercourse in rural Gambian women. *Sexually Transmitted Infections*. 2005;81(3):242-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/sti.2004.011684>

72. Roberts SA, Brabin L, Diallo S, et al. Mucosal lactoferrin response to genital tract infections is associated with iron and nutritional biomarkers in young Burkinabé women. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019;73(11):1464-72. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0444-7>

73. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazembalk G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(4):219-31. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.217>

74. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, et al. The salivary microbiome in polycystic ovary syndrome (PCOS) and its association with disease-related parameters: a pilot study. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:1270. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01270>

75. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, et al. Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a pilot study. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0168390. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168390>

76. Thackray VG. Sex, microbes, and polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2019;30(1):54-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.11.001>

77. Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(4):1502-11. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02153>

78. Chu W, Han Q, Xu J, et al. Metagenomic analysis identified microbiome alterations and pathological association between intestinal microbiota and polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2020;113(6):1286-98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.01.027>

79. Kriebs A. IL-22 links gut microbiota to PCOS. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(10):565-565. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0255-x>

80. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome.

Fertility and Sterility. 2004;81(1):19-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>

81. Tu Y, Zheng G, Ding G, et al. Comparative Analysis of Lower Genital Tract Microbiome Between PCOS and Healthy Women. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:1108. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01108>

82. Zhang J, Sun Z, Jiang S, et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 Regulates the Secretion of Sex Hormones in Polycystic Ovary Syndrome Patients through the Gut-Brain Axis [Internet]. *mSystems*. 2019 Apr 30 [cited 2021 Apr 8];4(2). Available from: <https://msystems.asm.org/content/4/2/e00017-19>. doi:10.1128/mSystems.00017-19

83. García AG, Treviño MVU, Sánchez DCV, et al. Diagnostic accuracy of triglyceride/glucose and triglyceride/HDL index as predictors for insulin resistance in children with and without obesity. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2019;13(4):2329-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.05.020>

84. Radzinsky VE, Orazmuradov AA, Orazmuradova LD, et al. Early pregnancy. From pre-conception care to the healthy gestation: 3-rd edition. Moscow: Obschestvo s ogranichennoy otvetstvennost'yu «Mediabyupo Ctatys ppezens». 2018. Russian.

85. Radzinsky VE, Ordiyants IM, Dobretsova TA. Endometrium on fire. Acute and chronic inflammation of the endometrium: from the novel view to new strategies. *StatusPraesens. Gynecology, obstetrics and infertility*. 2016;2(31):126-132. Russian.

86. Soloveva AV, Gerasimova OP, Ermolenko KS, et al. The status of biocenosis in pregnant women with a history of recurrent miscarriage. *Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:106-111. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.106-111>

87. Torcia MG. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(2):266. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20020266>

88. Tsonis O, Gkrozou F, Harrison E, et al. Female genital tract microbiota affecting the risk of preterm birth: What do we know so far? A review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;245:168-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.003>

Статья поступила в редакцию 27 август 2020 г.
Поступила после доработки 21 мая 2021 г.
Принята к печати 29 июля 2021 г.

Received 27 August 2020
Revised 21 May 2021
Accepted 29 July 2021

Информация об авторах

Ольга Петровна Лебедева, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории метагеномики и пищевых биотехнологий ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: safonova2@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7188-6780>.

Мария Владимировна Грязнова, младший научный сотрудник лаборатории метагеномики и пищевых биотехнологий ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: mariya-vg@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2076-3868>.

Олеся Николаевна Козаренко, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории метагеномики и пищевых биотехнологий ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: ivashovao2@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1480-2234>.

Михаил Юрьевич Сыромятников, кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории метагеномики и пищевых биотехнологий ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий», доцент кафедры генетики, цитологии и биоинженерии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: mihan.vrn@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9028-0613>.

Василий Николаевич Попов, доктор биологических наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО

«Воронежский государственный университет инженерных технологий», заведующий кафедрой генетики, цитологии и биоинженерии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: pvn@bio.vsu.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1294-8686>.

Information about the authors

Olga P. Lebedeva, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Metagenomics and Food Biotechnology, Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russia, E-mail: safonova2@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7188-6780>.

Mariya V. Gryaznova, Junior Researcher at the Laboratory of Metagenomics and Food Biotechnology, Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russia, E-mail: mariya-vg@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2076-3868>.

Olesya N. Kozarenko, Cand. Sci. (Medicine), Researcher at the Laboratory of Metagenomics and Food Biotechnology, Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russia, E-mail: ivashovao2@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1480-2234>.

Mikhail Y. Syromyatnikov, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Metagenomics and Food Biotechnology, Voronezh State University of Engineering Technologies, Associate Professor at the Department of Genetics, Cytology and Bioengineering, Voronezh State University, Voronezh, Russia, E-mail: mihan.vrn@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9028-0613>.

Vasily N. Popov, Doct. Sci. (Biology), Professor, Rector, Voronezh State University of Engineering Technologies, Head of the Department of Genetics, Cytology and Bioengineering, Voronezh State University, Voronezh, Russia, E-mail: pvn@bio.vsu.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1294-8686>.