

## Роль полного метагеномного секвенирования в диагностике и лечении хронического эндометрита

**К.Р. Бахтияров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>, doctorbah@mail.ru

**А.С. Зуева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-9755-2201>, alina-zueva02@mail.ru

**В.В. Дудурич**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6271-5218>, vasilisadudurich@yandex.ru

**В.В. Радионова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-8700-805X>, Md-radionova@mail.ru

**Т.Д. Капырина**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-7414-2471>, tatyа-kapyri@yandex.ru

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

<sup>2</sup> Лаборатория «СЕРБАЛАБ»; 199106, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 90, к. 2

<sup>3</sup> Национальный исследовательский университет ИТМО; 191002, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, д. 9

<sup>4</sup> Клиника репродукции Ecofamily Clinic; 117393, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 68, к. 4

### Резюме

Полное метагеномное секвенирование – это новое направление геномики и биоинформатики, основанное на построении случайной нуклеотидной последовательности из общей ДНК образца с последующим глубоким секвенированием. Одним из преимуществ данного метода по сравнению с культуральным исследованием и секвенированием *16S рРНК* является возможность получения более полной характеристики о биоразнообразии исследуемого образца с идентификацией некультивируемых микроорганизмов из царств бактерий, архей, вирусов, грибов и простейших. Несмотря на высокую затратность и сложность технического выполнения, полное метагеномное секвенирование все чаще используется в клинических исследованиях для изучения изменений в микробиомах матки и влагалища при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы. Перспективным является использование полного метагеномного секвенирования в рамках комплексной диагностики хронического эндометрита. По сравнению с традиционными методами диагностики (гистологическое, гистероскопическое, иммуногистохимическое и микробиологическое исследование), данный метод позволяет не только выявлять потенциальных возбудителей заболевания на уровне вида, но и определять гены лекарственной устойчивости у микроорганизмов, что особенно важно на фоне повсеместного усиления антибиотикорезистентности. Кроме того, некоторые авторы указывают на связь возбудителей бактериального вагиноза с развитием хронического эндометрита, что также необходимо учитывать при назначении антибактериальных препаратов. В связи с этим актуальным является изучение биоразнообразия микробиомов матки и влагалища с помощью полного метагеномного секвенирования. Это позволит не только избежать таких серьезных осложнений, как преждевременные роды, привычное невынашивание беременности, неудачи имплантации эмбриона после циклов ЭКО, бесплодие, но и выработать рациональную тактику этиотропной терапии хронического эндометрита.

**Ключевые слова:** полное метагеномное секвенирование, секвенирование *16S рРНК*, микробиом матки, микробиом эндометрия, микробиом влагалища, хронический эндометрит

**Для цитирования:** Бахтияров КР, Зуева АС, Дудурич ВВ, Радионова ВВ, Капырина ТД. Роль полного метагеномного секвенирования в диагностике и лечении хронического эндометрита. *Медицинский совет*. 2024;18(5):150–156. <https://doi.org/10.21518/ms2024-130>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The role of whole metagenomic sequencing in the chronic endometritis diagnosis and treatment

**Kamil R. Bakhtiyarov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>, doctorbah@mail.ru

**Alina S. Zueva**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-9755-2201>, alina-zueva02@mail.ru

**Vasilisa V. Dudurich**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6271-5218>, vasilisadudurich@yandex.ru

**Victoria V. Radionova**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-8700-805X>, Md-radionova@mail.ru

**Tatiana D. Kapyrina**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-7414-2471>, tatyа-kapyri@yandex.ru

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> CERBALAB Laboratory; 90, Bldg. 2, Bolshoi Ave. of Vasilyevsky Island, St Petersburg, 199106, Russia

<sup>3</sup> ITMO University; 9, Lomonosov St., St Petersburg, 191002, Russia

<sup>4</sup> Reproduction Clinic Ecofamily Clinic; 68, Bldg. 4, Profsoyuznaya St., Moscow, 117393, Russia

### Abstract

Whole metagenomic sequencing is a new field of genomics and bioinformatics based on the construction of a random nucleotide sequence from the total DNA of a sample followed by deep sequencing. One of the advantages of this method, compared to culture and *16S rRNA* sequencing, is the possibility of obtaining a more complete characterization of the biodiversity of the studied sample with the identification of unculturable microorganisms from the kingdoms of bacteria, archaea, viruses, fungi,

and protozoa. Despite the high cost and complexity of technical implementation, whole metagenomic sequencing is increasingly used in clinical studies to investigate changes in the uterine and vaginal microbiomes in inflammatory diseases of the female reproductive system organs. The use of whole metagenomic sequencing within the framework of complex diagnostics of chronic endometritis is promising. Compared to traditional diagnostic methods (histologic, hysteroscopic, immunohistochemical and microbiologic studies), this method allows not only to identify potential causative agents of the disease at the species level, but also to determine the genes of drug resistance in microorganisms, which is especially important against the background of widespread strengthening of antibiotic resistance. In addition, some authors point to the relationship of bacterial vaginosis pathogens with the development of chronic endometritis, which should also be taken into account when prescribing antibacterial drugs. In this regard, it is highly relevant to study the biodiversity of uterine and vaginal microbiomes using whole metagenomic sequencing. This will allow not only to avoid such serious complications as premature birth, habitual pregnancy failure, failure of embryo implantation after IVF cycles, infertility, but also to develop adequate tactics of etiotropic therapy of chronic endometritis.

**Keywords:** whole metagenomic sequencing, *16S rRNA* sequencing, uterine microbiome, vaginal microbiome, chronic endometritis

**For citation:** Bakhtiyarov KR, Zueva AS, Dudurich VV, Radionova VV, Kapryrina TD. The role of whole metagenomic sequencing in the chronic endometritis diagnosis and treatment. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(5):150–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-130>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Стремительное развитие геномики и биоинформатики стало предпосылкой для активного внедрения секвенирования следующего поколения в изучение микробных сообществ организма человека, называемых микробиомами [1]. Одним из преимуществ данного метода по сравнению с традиционно используемым культуральным является возможность массового параллельного прямого секвенирования образцов ДНК с определением как культивируемых, так и некультивируемых микроорганизмов и их таксономической идентификацией [2, 3]. В настоящее время в рамках секвенирования следующего поколения используется два основных метода: ампликонное и полное метагеномное секвенирование [3]. Ампликонное секвенирование базируется на секвенировании гипервариабельной области гена *16S рPHK*, *18S рPHK* или фрагмента *ITS1*, подвергающихся последующему процессу амплификации. В зависимости от цели исследования оно узко специфично для представителей определенных царств (*16S рPHK* – бактерии и археи, *18S рPHK* – эукариоты, *ITS1* – грибы) [4, 5]. Кроме того, данный метод часто дает таксономическую характеристику только до уровня рода/вида без возможности охарактеризовать внутривидовое биоразнообразие [3, 6]. Другой особенностью является использование картографических баз данных, которые подразумевают возможность идентифицирования лишь известных ранее микроорганизмов [4]. Однако ввиду своей доступности и простоты технического выполнения оно получило большее распространение в рамках проведения научных исследований [4, 6].

Метод полного метагеномного секвенирования способен дать более широкое представление обо всех микробных геномах, присутствующих в образце, включая вирусы, эукариоты и грибы. Он базируется на построении случайной нуклеотидной последовательности из общей ДНК образца с последующим глубоким секвенированием [4, 7]. В отличие от ампликонного, полное метагеномное секвенирование позволяет идентифицировать микроорганизмы на уровне вида и штамма [6]. Важная особенность метода заключается в низком количестве искаженных

и неточных результатов, связанных в первую очередь с отсутствием необходимости прохождения этапа амплификации [3, 6, 8]. Благодаря применению полного метагеномного секвенирования у исследователей появилась возможность полностью охарактеризовать представителей микробиомных сообществ, сделать предположения о возможных внутривидовых взаимодействиях микроорганизмов и дать заключение об их функциональном потенциале [8, 9]. Кроме того, ряд авторов утверждают о перспективном применении полного метагеномного секвенирования в рамках понимания процессов формирования лекарственной устойчивости у микроорганизмов на генетическом уровне [9, 10]. В то же время высокая стоимость метода и трудоемкость процессов обработки лабораторных и биоинформационных данных значительно ограничивают его внедрение в крупные продольные исследования и рутинную клиническую практику [11, 12].

Особый интерес представляет применение полного метагеномного секвенирования для диагностики хронического эндометрита (ХЭ) [13]. Ранее для выявления данного заболевания традиционно применяли гистероскопическое, гистологическое, иммуногистохимическое и микробиологические исследования [13]. Однако ввиду ограничений, связанных с фазами менструального цикла и возможной контаминацией микроорганизмами из окружающей среды при выращивании на питательных средах, они не обладали высокой информативностью [13–15]. При затруднительной постановке диагноза ХЭ по результатам лабораторных и инструментальных исследований терапия часто сводилась к эмпирическому назначению антибактериальных препаратов, что было сопряжено с повсеместным ростом антибиотикорезистентности [14, 16].

В рамках конкретизации вопросов диагностики и подходов к терапии ХЭ, на наш взгляд, потенциальный интерес представляет применение полного метагеномного секвенирования совместно с традиционными методами диагностики. Это позволит не только определять биоразнообразие в полости матки и влагалища, но и давать представление о структурных и функциональных нарушениях эндометрия.

## ПОЛНОЕ МЕТАГЕНОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ И НОРМАЛЬНЫЙ МИКРОБИОМ МАТКИ

С внедрением биоинформационной технологии метагеномного секвенирования следующего поколения удалось доказать существование микробиоты в матке [1, 17]. Данное открытие полностью противоречит общепринятой концепции Н. Tissier, согласно которой верхние отделы репродуктивного тракта женского организма являются стерильными [18].

Основные функции маточной микробиоты, по всей видимости, связаны с конкурентными взаимодействиями с патогенными микроорганизмами и участием в активации клеток иммунитета в эндометрии [1, 17]. При этом вопрос о возможных способах поступления микроорганизмов в матку по причине недостаточного количества исследований остается предметом обсуждений. Большинство авторов придерживаются мнения о восходящей миграции микроорганизмов из влагалища, однако существуют предположения о ретроградном поступлении из фаллопиевых труб, поступлении при выполнении гинекологических процедур или распространении со спермой [19–22]. Кроме того, в некоторых исследованиях указывается гематогенный путь распространения из ротовой полости и кишечника, что объясняется наличием определенного сходства в составе микробиомов [20, 22].

В последнее время наблюдается увеличение отечественных и зарубежных публикаций по изучению микробиома матки с использованием секвенирования *16S рПНК* [1]. Однако вопрос о видовом составе нормальной микробиоты матки по-прежнему остается малоизученным [23]. Предполагается, что микробиота эндометрия содержит в 10 000 раз меньше бактерий, чем микробиота влагалища и циклически меняется в зависимости от возраста, образа жизни и физиологических процессов в организме [24]. Ее низкая биомасса может быть обусловлена механическим препятствием для проникновения микроорганизмов из влагалища в виде цервикального барьера, специфическими реакциями иммунитета и стимуляцией роста определенных таксонов под влиянием факторов окружающей среды [25].

Большинство авторов придерживаются мнения о доминирующей роли семейства *Lactobacillaceae* (более 90% от общего числа всех микроорганизмов) в микробиоме эндометрия [26–30]. Однако нельзя исключать, что широкое распространение *Lactobacillus* может быть обусловлено контаминацией вагинальными микроорганизмами во время сбора образцов [31]. В то же время в некоторых исследованиях, где материал был получен в результате оперативного вмешательства с применением лапаротомического/лапароскопического доступа, *Lactobacillus* встречались редко [12]. Так, A.D. Winters et al. сообщили о преобладании в микробиоте матки представителей *Bacteroides* и *Pelomonas* [31]. С. Chen et al. определили доминирующую роль *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Vagococcus* и *Sphingobium* [32], а в исследовании М. Reschini et al., использовавших для получения образцов эндометрия двухканальные катетеры, только у 8% женщин было выявлено преобладание *Lactobacillus*, в то время как у остальных

микробиом эндометрия был представлен *Pelomonas*, *Probionabacterium*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Escherichia* и *Shigella* [33]. В связи с противоречивостью результатов проводимых исследований необходимо уделять больше внимания технике забора материала во избежание получения некорректных результатов из-за контаминации вагинальной или цервикальной микрофлорой.

Большинство работ с применением полного метагеномного секвенирования нацелены прежде всего на анализ микробиома эндометрия в рамках привычного невынашивания, повторных неудачных попыток имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), эндометриоза, ХЭ, синдроме Ашермана [34–37]. Об использовании полного метагеномного секвенирования для оценки видового состава нормального микробиома эндометрия упоминается в единичных исследованиях.

Так, F. Li et al. [38] в своей работе применяли метод полного метагеномного секвенирования для изучения нормального микробиома матки. По результатам были отобраны таксоны на уровне семейства, основным условием для которых была относительная численность более 0,1% от общего числа считываний. Было идентифицировано более 70 семейств микроорганизмов, из которых в верхнем отделе репродуктивного тракта женщин доминировали представители *Pseudomonadaceae*, *Propionibacteriaceae*, *Streptococcaceae* и *Moraxellaceae* [38]. Полученные результаты о доминирующей нелактобактериальной флоре были сопоставимы с предыдущей работой исследователей, выполненной с помощью секвенирования *16S рПНК* [32]. Важным итогом работы можно считать идентификацию в верхнем репродуктивном тракте представителей *Saccharomycetaceae*, *Herpesviridae* и *Ferropasmaceae* [38]. Данные результаты позволяют предположить, что эукариоты, вирусы и археи также являются составляющей частью нормального микробиома эндометрия.

В исследовании I. Moreno et al. были получены [39] иные результаты и сообщено о доминировании *Lactobacillus iners* в микробиоме матки, в частности, на ранних сроках нормально протекающей беременности. Использование полного метагеномного секвенирования позволило идентифицировать микроорганизмы, не выявленные по результатам секвенирования *16S рПНК*, такие как *Cutibacterium*, *Acidovorax*, *Xanthomonas* и *Aerococcus* [39]. Разные результаты исследований могут быть обусловлены особенностями забора материала (использование трансцервикального катетера) и возможным загрязнением микроорганизмами из цервикального канала или влагалища [38, 39].

## ПОЛНОЕ МЕТАГЕНОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ И ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ

ХЭ – это стойкое локальное инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки матки [40–42]. Его распространенность, по разным источникам, варьирует от 10 до 85%. При этом в 80% случаев данный диагноз верифицируется у женщин репродуктивного возраста, что обуславливает нарушение их менструальной, репродуктивной и секреторной функции [43].

Этиологическими факторами развития ХЭ принято считать внедрение в полость матки патогенных микроорганизмов преимущественно бактериального происхождения. По данным зарубежной литературы, наиболее часто ХЭ был ассоциирован с *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus*, *Enterococcus faecalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Staphylococcus*, *Mycoplasma*, *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium tuberculosis*, представителей царства грибов – *Saccharomyces* и *Candida* [40, 44–46]. Некоторые авторы указывают на вовлеченность вирусов в развитие ХЭ, таких как семейство герпес-вирусов (в том числе цитомегаловирус, вирус простого герпеса и вирус герпеса человека 6-го типа), энтеровирусы (вирус Коксаки А и В), аденовирусы, вирус папилломы человека и вирус иммунодефицита человека [41, 42]. Эффективность комбинированной антибактериальной и противовирусной терапии, продемонстрированная в некоторых исследованиях, также может послужить одним из доказательств участия вирусов в патогенезе ХЭ [41]. При этом ХЭ все чаще рассматривается как результат дисбиотических изменений микробиома эндометрия, способствующих проникновению в полость матки патогенных микроорганизмов с развитием аномально го ответа со стороны иммунной системы [20, 21, 34, 47–49].

ХЭ часто протекает бессимптомно или имеет неспецифическую клиническую картину в виде аномальных маточных кровотечений, хронической тазовой боли, диспареунии, вагинита и желудочно-кишечного дискомфорта [40]. Подобное течение затрудняет своевременную постановку диагноза и способствует развитию гестационных и гинекологических осложнений, таких как преждевременные роды, привычное невынашивание беременности, неудачи имплантации эмбриона после циклов ЭКО, бесплодие [40, 50, 51]. Так, частота выявления ХЭ у женщин с бесплодием варьирует от 45 до 55% [46, 52].

Примечателен тот факт, что на данный момент отсутствуют общепризнанные диагностические критерии для ХЭ [13]. Наиболее распространенными методами диагностики данного заболевания являются гистероскопическое, гистологическое, микробиологическое, иммуногистохимическое исследование экспрессии CD138 [13–15]. Однако ни один из них не обладает 100%-й точностью [46]. Так, постановка диагноза с помощью гистероскопического и гистологического исследования, по данным литературы, возможна только в пролиферативную фазу менструального цикла [14, 46]. При этом имеются трудности в дифференцировке патогномичных для ХЭ эндометриальных стромальных клеток от лейкоцитов и стромальных фибробластов [46]. Кроме того, при проведении гистероскопического исследования гиперемизированные участки эндометрия (вида клубничных пятен), характерные для ХЭ, обнаруживаются только в 65% случаев [46]. Отсутствие технических стандартов и спецификации по иммуноокрашиванию образцов эндометрия на CD138 при иммуногистохимическом исследовании также затрудняет своевременную постановку диагноза [46]. Выполнение микробиологического исследования позволяет идентифицировать только узкий спектр микроорганизмов, которые в основном представлены

хорошо культивируемыми аэробными бактериями. Кроме того, не исключается вероятность контаминации представителями влагалищной микробиоты [46].

Подход к терапии ХЭ при наличии клинической картины и отсутствии возбудителей по результатам лабораторных и инструментальных исследований в основном сводится к назначению антибиотиков широкого спектра действия, таких как доксициклин и метронидазол [14]. При этом вероятность полного выздоровления после двух и более циклов данной антибиотикотерапии составляет от 59 до 99% [14, 16]. Актуальным остается вопрос поиска новых методов диагностики ХЭ, которые позволят повысить качество диагностики и лечения данного заболевания в ситуациях, когда затруднительная постановка диагноза по результатам гистероскопического, гистологического, иммуногистохимического или микробиологического исследования. В частности, большой интерес представляет применение метагеномного секвенирования следующего поколения в рамках комплексной диагностики ХЭ, что позволит выявлять не только структурно-функциональные нарушения в эндометрии, но и изменения в микробиомах матки и влагалища.

Вопросы изменений в маточном и вагинальном микробиоме у женщин с ХЭ рассматриваются в основном в исследованиях с применением секвенирования *16S rRNA*. При этом наиболее часто материал был получен в ходе гистероскопического исследования или при выполнении биопсии эндометрия. Так, Q. Chen et al. установили доминирование *Pseudomonas* и *Cutibacterium* [30]. J. Liang et al. идентифицировали *Staphylococcus*, *Gardnerella*, *Atopobium*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Chlamydia*, *Fusobacterium*, *Acinetobacter* [48]. В другом исследовании потенциальными возбудителями ХЭ были признаны *Ralstonia* и *Gardnerella*, микробиом влагалища при этом отличался низким содержанием *Lactobacillus* и доминированием *Prevotella*, *Gardnerella*, *Ureaplasma*, *Streptococcus* [53]. Y. Liu et al. установили доминирование *Dialister*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Gardnerella* и *Anaerococcus* в микробиоме матки [54], а в работе Ю.А. Лызиковой определялись *Corynebacterium*, *Dialister*, *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Leptotrichia*, *Porphyromonas* и *Prevotella* [55]. Основываясь на результатах немногочисленных исследований, можно предположить, что микробиомы матки и влагалища у женщин с ХЭ представлены условно-патогенными и патогенными микроорганизмами при относительном дефиците *Lactobacillus*. Однако существующее на данный момент ограниченное количество исследований не позволяет ответить на вопрос, уникальны и разнообразны ли они у каждой женщины.

Использование полного метагеномного секвенирования способно дать более обширную характеристику микробиомов и получить представление о функциональном потенциале микроорганизмов [9, 10]. Однако в настоящее время полное метагеномное секвенирование использовалось для изучения состава микробиомов матки и влагалища только в исследованиях с малой выборкой участников или в описании отдельных клинических случаев.

Так, в своей работе I. Garcia-Grau et al. описывают [35] использование секвенирования *16S rRNA* и полного метагеномного секвенирования для изучения микробиома

матки у женщины с подтвержденным ХЭ и связанными с ним тремя самопроизвольными выкидышами в рамках программы ЭКО. По результатам секвенирования *16S pPHK* были идентифицированы *Gardnerella*, *Bifidobacterium*, *Atopobium*, однако даже три повторных курса антибактериальной терапии не позволили достигнуть выздоровления. Полное метагеномное секвенирование было выполнено за 7 дней до третьего самопроизвольного выкидыша и показало дисбиотический профиль с доминированием *Gardnerella* и *Atopobium*. Кроме того, с помощью данного метода удалось определить устойчивые к метронидазолу штаммы *G. vaginalis*, благодаря чему в дальнейшем для пациентки была подобрана этиотропная терапия [35]. В другом исследовании J. Wang et al. изучали роль дисбиотической флоры влагалища в развитии ХЭ с помощью трансплантации вагинальной микробиоты женщин с ХЭ и бактериальным вагинозом (БВ) во влагалище здоровых крыс. Отбор трансплантационных микроорганизмов и исследование их генетических вариаций производились с помощью метагеномного секвенирования. В микробиомах матки и влагалища женщин с ХЭ по результатам исследования доминировали *Prevotella bivia* и *Clostridium perfringens*, а также были обнаружены идентичные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP). Как утверждают авторы, данное открытие может свидетельствовать об общности происхождения микроорганизмов, их восходящей миграции из влагалища в полость матки и указывать на синхронность изменений их микробиомов. В то же время при трансплантации вагинальной микробиоты женщин с БВ крысам, у них наблюдалось воспалительное поражение эндометрия [34]. Это также позволяет выдвинуть предположение о потенциальной роли возбудителей БВ в развитии ХЭ [34, 56].

Исходя из этого, большой интерес, на наш взгляд, представляет одновременное изучение микробиомов матки и влагалища у женщин с подтвержденным диагнозом БВ для определения роли его возбудителей в развитии ХЭ. Так, L. Du et al. с помощью полного метагеномного секвенирования идентифицировали в микробиоме влагалища женщин с БВ доминирование *G. vaginalis*, *Acinetobacter johnsonii*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* и *Sneathia vaginalis* и *Staphylococcus epidermidis*. Кроме того, были выявлены гены устойчивости к антибиотикам макролидного (ErmX) и тетрациклинового ряда (tetM) у женщин в одной из провинций Китая [57]. F. Liu et al. получили схожие результаты и определили в микробиоме влагалища

женщин с БВ преобладание *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae* и *Prevotella amnii*. Штаммы *A. vaginae* обладали генами лекарственной устойчивости к антибиотикам тетрациклинового ряда (tetM) [58]. В исследовании S. Vommana et al. полное метагеномное секвенирование микробиома влагалища показало доминирование *Mageeibacillus indolicus*, *Prevotella*, *Sneathia*, *G. vaginalis*, Veillonellaceae, *C. trachomatis* [59]. T. Wrønding et al. выявили преобладание *G. vaginalis* и *A. vaginae* в микробиоме влагалища у женщины с привычным невынашиванием беременности [60]. Как можно наблюдать в описанных выше исследованиях, в вагинальной микробиоте женщин с БВ распространены патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Можно предположить, что микробиота эндометрия также может подвергаться дисбиотическим изменениям с последующим развитием хронического воспалительного процесса путем восходящей миграции в полость матки микроорганизмов из вагинальной микробиоты. Однако ввиду ограниченного количества работ, изучавших синхронные изменения микробиомов матки и влагалища при ХЭ, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиомы матки и влагалища у женщин с ХЭ представлены большим разнообразием микроорганизмов из различных царств. Большинство из них нельзя идентифицировать с помощью культурального исследования или секвенирования *16S pPHK*. Полное метагеномное секвенирование является перспективным методом диагностики данного заболевания. Совместно с гистологическим, гистероскопическим, иммуногистохимическим и микробиологическим исследованием оно позволит улучшить качество диагностики и подход к терапии ХЭ. Однако высокая стоимость и необходимость обработки больших объемов информации ограничивают применение данного метода в крупных исследованиях и клинической практике врачей – акушеров-гинекологов. В связи с этим существует необходимость разработки новых высокопроизводительных систем для секвенирования, которые сделают полное метагеномное секвенирование более доступным для рутинного использования.



Поступила / Received 29.01.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2024  
Принята в печать / Accepted 17.02.2024

## Список литературы / References

1. Altmäe S, Rienzi L. Endometrial microbiome: new hope, or hype? *Reprod Biomed Online*. 2021;42(6):1051–1052. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.05.001>.
2. Elnashar AM. Impact of endometrial microbiome on fertility. *Middle East Fertil Soc J*. 2021;26:4. <https://doi.org/10.1186/s43043-020-00050-3>.
3. Wensel CR, Pluznick JL, Salzberg SL, Sears CL. Next-generation sequencing: insights to advance clinical investigations of the microbiome. *J Clin Invest*. 2022;132(7):e154944. <https://doi.org/10.1172/JCI154944>.
4. Bardos J, Fiorentino D, Longman RE, Paidas M. Immunological Role of the Maternal Uterine Microbiome in Pregnancy: Pregnancies Pathologies and Altered Microbiota. *Front Immunol*. 2020;10:2823. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02823>.
5. Sharma M, Chopra C, Mehta M, Sharma V, Mallubhotla S, Sistla S et al. An Insight into Vaginal Microbiome Techniques. *Life (Basel)*. 2021;11(11):1229. <https://doi.org/10.3390/life11111229>.
6. Molina NM, Sola-Leyva A, Haahr T, Aghajanova L, Laudanski P, Castilla JA, Altmäe S. Analysing endometrial microbiome: methodological considerations and recommendations for good practice. *Hum Reprod*. 2021;36(4):859–879. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab009>.
7. Usyk M, Peters BA, Karthikeyan S, McDonald D, Sollecito CC, Vazquez-Baeza Y et al. Comprehensive evaluation of shotgun metagenomics, amplicon sequencing, and harmonization of these platforms for epidemiological studies. *Cell Rep Methods*. 2023;3(1):100391. <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2022.100391>.
8. Pérez-Cobas AE, Gomez-Valero L, Buchrieser C. Metagenomic approaches in microbial ecology: an update on whole-genome and marker gene sequencing analyses. *Microb Genom*. 2020;6(8):mgen000409. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000409>.
9. Jo JH, Harkins CP, Schwardt NH, Portillo JA, Zimmerman MD, Carter CL et al. Alterations of human skin microbiome and expansion of antimicrobial

- resistance after systemic antibiotics. *Sci Transl Med*. 2021;13(625):eabd8077. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd8077>.
10. Imchen M, Moopantakath J, Kumavath R, Barh D, Tiwari S, Ghosh P, Azevedo V. Current Trends in Experimental and Computational Approaches to Combat Antimicrobial Resistance. *Front Genet*. 2020;11:563975. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.563975>.
  11. Xu W, Chen T, Pei Y, Guo H, Li Z, Yang Y et al. Characterization of Shallow Whole-Metagenome Shotgun Sequencing as a High-Accuracy and Low-Cost Method by Complicated Mock Microbiomes. *Front Microbiol*. 2021;12:678319. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.678319>.
  12. Исламиди ДК, Белых НС, Ковалев ВВ, Миляева НМ. Вклад микробиоты полости матки в развитие патологических процессов эндометрия. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(1):96–103. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-96-103>.
  - Islamidi DK, Belykh NS, Kovalev VV, Milyaeva NM. Contribution of the uterine cavity microbiota to the development of pathological endometrial processes. *Ural Medical Journal*. 2023;22(1):96–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-96-103>.
  13. Pérez-Cejueta BA, Vitale SG, Pérez-Medina T, Rios-Vallejo M, Corte LD, Vicente AR et al. Correction: Hysteroscopic versus histopathological agreement in the diagnosis of chronic endometritis: results from a retrospective observational study. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;309(1):341. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07278-0>.
  14. Murtinger M, Wirleitner B, Spitzer D, Bralo H, Miglar S, Schuff M. Diagnosing chronic endometritis: when simplification fails to clarify. *Hum Reprod Open*. 2022;3(3):hoac023. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac023>.
  15. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):602.e1–602.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.012>.
  16. Kuroda K, Ishiyama S, Shiobara K, Nakao K, Moriyama A, Kataoka H et al. Therapeutic efficacy of gentle endometrial curettage on antibiotic-resistant chronic endometritis in infertile women. *Reprod Med Biol*. 2023;22(1):e12525. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12525>.
  17. Inversetti A, Zambella E, Guarano A, Dell'Avanzo M, Di Simone N. Endometrial Microbiota and Immune Tolerance in Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2995. <https://doi.org/10.3390/ijms24032995>.
  18. Барнинова ВВ, Кузнецова НБ, Буштырева ИО, Соколова КМ, Полев ДЕ, Асеев МВ и др. Микробиом эндометрия у женщин с многократными неудачами экстракорпорального оплодотворения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(3):5–11. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-3-5-11>.
  - Barinova VV, Kuznetsova NB, Bushtyryeva IO, Sokolova KM, Polev DE, Aseev MV et al. Endometrial microbiome in women with multiple failed in vitro fertilization cycles. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(3):5–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-3-5-11>.
  19. Molina NM, Sola-Leyva A, Saez-Lara MJ, Plaza-Diaz J, Tubic-Pavlovic A, Romero B et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? *Biomolecules*. 2020;10(4):593. <https://doi.org/10.3390/biom10040593>.
  20. Wang W, Feng D, Ling B. Biologia Futura: endometrial microbiome affects endometrial receptivity from the perspective of the endometrial immune microenvironment. *Biol Futur*. 2022;73(5):291–300. <https://doi.org/10.1007/s42977-022-00134-3>.
  21. Zhu N, Yang X, Liu Q, Chen Y, Wang X, Li H, Gao H. "Iron triangle" of regulating the uterine microecology: Endometrial microbiota, immunity and endometrium. *Front Immunol*. 2022;13:928475. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928475>.
  22. Garcia-Grau I, Simon C, Moreno I. Uterine microbiome-low biomass and high expectations. *Biol Reprod*. 2019;101(6):1102–1114. <https://doi.org/10.1093/biolre/iy257>.
  23. Punzón-Jiménez P, Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(10):2519–2541. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02247-5>.
  24. Elkafas H, Walls M, Al-Hendy A, Ismail N. Gut and genital tract microbiomes: Dysbiosis and link to gynecological disorders. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:1059825. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1059825>.
  25. Tomaiuolo R, Veneruso I, Cariati F, D'Argenio V. Microbiota and Human Reproduction: The Case of Female Infertility. *High Throughput*. 2020;9(2):12. <https://doi.org/10.3390/ht9020012>.
  26. Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, Morré SA, Wieten L, Voncken JW et al. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. *Front Immunol*. 2020;11:378. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00378>.
  27. Kyono K, Hashimoto T, Kikuchi S, Nagai Y, Sakuraba Y. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. *Reprod Med Biol*. 2018;18(1):72–82. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12250>.
  28. Oberle A, Urban L, Falch-Leis S, Ennemoser C, Nagai Y, Ashikawa K et al. 16S rRNA long-read nanopore sequencing is feasible and reliable for endometrial microbiome analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(6):1097–1107. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.03.016>.
  29. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bahçeci M, Barriouevuo MJ et al. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome*. 2022;10(1):1. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01184-w>.
  30. Chen Q, Zhang X, Hu Q, Zhang W, Xie Y, Wei W. The alteration of intrauterine microbiota in chronic endometritis patients based on 16S rRNA sequencing analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2023;22(1):4. <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00556-4>.
  31. Winters AD, Romero R, Gervasi MT, Gomez-Lopez N, Tran MR, Garcia-Flores V et al. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Sci Rep*. 2019;9(1):9905. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0>.
  32. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017;8(1):875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>.
  33. Reschini M, Benaglia L, Ceriotti F, Borroni R, Ferrari S, Castiglioni M et al. Endometrial microbiome: sampling, assessment, and possible impact on embryo implantation. *Sci Rep*. 2022;12(1):8467. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12095-7>.
  34. Wang J, Li Z, Ma X, Du L, Jia Z, Cui X et al. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health. *Nat Commun*. 2021;12(1):4191. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24516-8>.
  35. Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Bau D, Gonzalez-Monfort M, Vilella F, Moreno I, Simon C. Taxonomical and Functional Assessment of the Endometrial Microbiota in A Context of Recurrent Reproductive Failure: A Case Report. *Pathogens*. 2019;8(4):205. <https://doi.org/10.3390/pathogens8040205>.
  36. Wen Y, Wu Q, Zhang L, He J, Chen Y, Yang X et al. Association of Intrauterine Microbes with Endometrial Factors in Intrauterine Adhesion Formation and after Medicine Treatment. *Pathogens*. 2022;11(7):784. <https://doi.org/10.3390/pathogens11070784>.
  37. Hernandez C, Silveira P, Rodrigues Sereia AF, Christoff AP, Mendes H, Valter de Oliveira LF, Podgaec S. Microbiome Profile of Deep Endometriosis Patients: Comparison of Vaginal Fluid, Endometrium and Lesion. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(3):163. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030163>.
  38. Li F, Chen C, Wei W, Wang Z, Dai J, Hao L et al. The metagenome of the female upper reproductive tract. *Gigascience*. 2018;7(10):giy107. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giy107>.
  39. Moreno I, Garcia-Grau I, Bau D, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Vilella F et al. The first glimpse of the endometrial microbiota in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(4):296–305. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.031>.
  40. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):250–256. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>.
  41. Радзинский ВЕ, Оразов МР, Токтар ЛР, Михалева ЛМ, Семенов ПА, Орехов РЕ и др. Эффект красбросянных пазлов: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите. *Гинекология*. 2020;22(6):93–100. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200493>.
  - Radzinsky VE, Orazov MR, Toktar LR, Mikhailova LM, Semenov PA, Orekhov RE et al. The scattered puzzle effect: implantation disorders in chronic endometritis. *Gynecology*. 2020;22(6):93–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200493>.
  42. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2711. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112711>.
  43. Лещенко ОЯ. Хронический эндометрит и репродуктивные нарушения: версии и контраверсии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(3):166–176. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-166-176>.
  - Leshchenko OYa. Chronic Endometritis and Reproductive Disorders: Versions and Contraversions (Review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(3):166–176. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-166-176>.
  44. Espinós JJ, Fabregues F, Fontes J, Garcia-Velasco JA, Llàcer J, Requena A et al. Impact of chronic endometritis in infertility: a SWOT analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(5):939–951. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.02.003>.
  45. Kitaya K, Tanaka SE, Sakuraba Y, Ishikawa T. Multi-drug-resistant chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure: trend over the decade and pilot study for third-line oral antibiotic treatment. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(8):1839–1848. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02528-7>.
  46. Singh N, Sethi A. Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility – A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(3):538–546. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015>.
  47. Veiga ECA, Soares Junior JM, Samama M, Ikeda F, Francisco LS, Sartor A et al. Chronic endometritis and assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2023;69(10):e20230792. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20230792>.
  48. Liang J, Li M, Zhang L, Yang Y, Jin X, Zhang Q et al. Analysis of the microbiota composition in the genital tract of infertile patients with chronic endometritis or endometrial polyps. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1125640. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1125640>.
  49. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(12):2897–2911. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01955-8>.

50. Kitaya K, Yasuo T. Commonalities and Disparities between Endometriosis and Chronic Endometritis: Therapeutic Potential of Novel Antibiotic Treatment Strategy against Ectopic Endometrium. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2059. <https://doi.org/10.3390/ijms24032059>.
51. Силькина МО, Соснова ЕА. Хронический эндометрит и его влияние на репродуктивную функцию женщины. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2020;7(3):120–123. <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-120-123>.  
Silkina MO, Sosnova EA. Chronic endometritis and its impact on female reproductive function. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2020;7(3):120–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-120-123>.
52. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):951–960. <https://doi.org/10.1111/jog.13937>.
53. Lozano FM, Bernabeu A, Lledo B, Morales R, Diaz M, Aranda FI et al. Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;263:25–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.05.045>.
54. Liu Y, Ko EY, Wong KK, Chen X, Cheung WC, Law TS et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. *Fertil Steril*. 2019;112(4):707–717.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.015>.
55. Лызикова ЮА. Микробиом полости матки у пациенток с хроническим эндометритом. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2020;19(6):79–85. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.6.79>.  
Lyzikova YuA. Microbiome of the uterine cavity in female patients with chronic endometritis. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2020;19(6):79–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.6.79>.
56. Turpin R, Tuddenham S, He X, Klebanoff MA, Ghanem KG, Brotman RM. Bacterial Vaginosis and Behavioral Factors Associated With Incident Pelvic Inflammatory Disease in the Longitudinal Study of Vaginal Flora. *J Infect Dis*. 2021;224(Suppl. 2):S137–S144. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab103>.
57. Du L, Dong X, Song J, Lei T, Liu X, Lan Y et al. Temporal and spatial differences in the vaginal microbiome of Chinese healthy women. *PeerJ*. 2023;11:e16438. <https://doi.org/10.7717/peerj.16438>.
58. Liu F, Zhou Y, Zhu L, Wang Z, Ma L, He Y, Fu P. Comparative metagenomic analysis of the vaginal microbiome in healthy women. *Synth Syst Biotechnol*. 2021;6(2):77–84. <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2021.04.002>.
59. Bommana S, Richards G, Kama M, Kodimerla R, Jijakli K, Read TD, Dean D. Metagenomic Shotgun Sequencing of Endocervical, Vaginal, and Rectal Samples among Fijian Women with and without Chlamydia trachomatis Reveals Disparate Microbial Populations and Function across Anatomic Sites: a Pilot Study. *Microbiol Spectr*. 2022;10(3):e0010522. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00105-22>.
60. Wrønding T, Vomstein K, Bosma EF, Mortensen B, Westh H, Heintz JE et al. Antibiotic-free vaginal microbiota transplant with donor engraftment, dysbiosis resolution and live birth after recurrent pregnancy loss: a proof of concept case study. *EClinicalMedicine*. 2023;61:102070. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102070>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – К.Р. Бахтияров

Написание текста – А.С. Зуева

Обзор литературы – Т.Д. Капырина, В.В. Дудурич, В.В. Радионова

Анализ материала – Т.Д. Капырина, А.С. Зуева

Редактирование – К.Р. Бахтияров

Утверждение окончательного варианта статьи – К.Р. Бахтияров

### Contribution of authors:

Concept of the article – Kamil R. Bakhtiyarov

Text development – Alina S. Zueva

Literature review – Tatyana D. Kapryrina, Vasilisa V. Dudurich, Victoria V. Radionova

Material analysis – Tatyana D. Kapryrina, Alina S. Zueva

Editing – Kamil R. Bakhtiyarov

Approval of the final version of the article – Kamil R. Bakhtiyarov

### Информация об авторах:

**Бахтияров Камил Рафаэльевич**, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; doctorbah@mail.ru

**Зуева Алина Сергеевна**, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; alina-zueva02@mail.ru

**Дудурич Вasilisa Валерьевна**, научный сотрудник мегафакультета «Науки о жизни», Национальный исследовательский университет ИТМО; 191002, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, д. 9; руководитель отдела метагеномных исследований, Лаборатория «СЕРБАЛАБ»; 199106, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 90, к. 2; vasilisadudurich@yandex.ru

**Радионова Виктория Вадимовна**, врач-репродуктолог, акушер-гинеколог, Клиника репродукции Ecofamily Clinic; 117393, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 68, к. 4; Md-radionova@mail.ru

**Капырина Татьяна Дмитриевна**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; tatyana-kapryri@yandex.ru

### Information about the authors:

**Kamil R. Bakhtiyarov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; doctorbah@mail.ru

**Alina S. Zueva**, Student of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; alina-zueva02@mail.ru

**Vasilisa V. Dudurich**, Researcher at the Department “Life Sciences”, ITMO University; 9, Lomonosov St., St Petersburg, 191002, Russia; Head of the Metagenomic Research Department, CERBALAB Laboratory; 90, Bldg. 2, Bolshoi Ave. of Vasilievsky Island, St Petersburg, 199106, Russia; vasilisadudurich@yandex.ru

**Victoria V. Radionova**, Reproductologist, Obstetrician-Gynecologist, Reproduction Clinic Ecofamily Clinic; 68, Bldg. 4, Profsoyuznaya St., Moscow, 117393, Russia; Md-radionova@mail.ru

**Tatiana D. Kapryrina**, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; tatyana-kapryri@yandex.ru