

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ / INFECTIOUS DISEASES

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.142.114>

АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО РАЗНООБРАЗИЯ МИКРОБНОГО СООБЩЕСТВА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОГЛОТКИ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Научная статья

Побежимова О.О.^{1,*}

¹ORCID : 0000-0001-9593-4807;

¹Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (dmitfoxreks15[at]yandex.ru)

Аннотация

Немаловажным фактором, способствующим развитию и прогрессированию атопического дерматита, является дисбаланс симбиотической микробиоты дыхательной системы. Целью исследования являлось проведение анализа биологического разнообразия микробных сообществ ротоглотки у пациентов с атопическим дерматитом. В исследование было включено 97 пациентов мужского пола возрастом от 16 до 19 лет. Проведено микробиологическое исследование слизистой оболочки ротоглотки. Оценена взаимосвязь частоты встречаемости представителей микробиоты слизистой оболочки ротоглотки у пациентов с атопическим дерматитом с риском развития обострения и степенью тяжести заболевания. Проведена оценка биологического разнообразия микробиоты с использованием коэффициента постоянства. Выявленные микробиологические особенности позволяют более подробно проанализировать потенциальное влияние отдельных видов микроорганизмов в патологическом и физиологическом процессах при атопическом дерматите.

Ключевые слова: атопический дерматит, микробиота, ротоглотка.

AN ANALYSIS OF THE BIODIVERSITY OF THE MICROBIAL COMMUNITY OF THE OROPHARYNGEAL MUCOSA IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

Research article

Pobezhimova O.O.^{1,*}

¹ORCID : 0000-0001-9593-4807;

¹Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

* Corresponding author (dmitfoxreks15[at]yandex.ru)

Abstract

An important factor contributing to the development and progression of atopic dermatitis is the imbalance of symbiotic microbiota of the respiratory system. The aim of the study was to analyse the biodiversity of oropharyngeal microbial communities in patients with atopic dermatitis. 97 male patients aged 16 to 19 years were included in the research. Microbiological examination of the oropharyngeal mucosa was performed. The correlation between the frequency of occurrence of representatives of the microbiota of the oropharyngeal mucosa in patients with atopic dermatitis and the risk of exacerbation and the severity of the disease was assessed. The biodiversity of microbiota was evaluated using the coefficient of constancy. The identified microbiological features allow a more detailed analysis of the potential influence of certain microorganism species in pathological and physiological processes in atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, microbiota, oropharynx.

Введение

Атопический дерматит (АтД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Данное воспалительное состояние кожи является одним из наиболее распространенных заболеваний (от 20% до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах, у лиц обоих полов [1], [2], [3].

Однако современная научная литература подчеркивает, что АтД имеет возрастно-половые особенности течения. Так, в одном из исследований, в котором изучали такие особенности, у 853 пациентов детского и подросткового возраста, установили, что из 853 (100%) пациентов с АтД встречаются 552 мальчика (64,7%), 301 девочка (35,3%). Мальчики преобладают над девочками за 2016 год на 27,7%, за 2017 год на 43,9%, за 2018 год на 19,1%. Половозрастная выявляемость АтД у детей и подростков свидетельствует, что пиковые показатели приходятся на младенчество с преобладанием мальчиков за 2016-2018 год на 24,01%. При этом чаще всего АтД манифестирует у пациентов с отягощенным семейным и аллергологическим анамнезом [1], [2].

К настоящему времени распространенность АтД в Европе составила 15,6%, в США – 17,2%, в Японии – 24%, в России – 30–35%, что отражает неуклонный рост частоты выявления АтД в течение последних трех десятилетий [4].

Немаловажным фактором, способствующим развитию и прогрессированию АтД, является дисбаланс симбиотической микробиоты дыхательной системы [5]. Верхние отделы респираторных путей наиболее разнообразны и пластичны по составу микробиоты. В этих локусах качественный состав микробиоты изменяется в зависимости от биотопа (носовая полость, носоглотка и ротоглотка) [6], [7]. Количественный показатель сбалансированной микробиоты ротоглотки разделяет ее на основную, добавочную и случайную группы [8], [9], [10]. С каждым годом появляется все больше публикаций, в которых отражено участие условно-патогенной микрофлоры во многих

патологических процессах организма, в том числе в аутоиммунных, что обусловлено способностью определенных комменсалов к выработке высокоактивных экзотоксинов и ферментов [11], [12], [13], [14], [15]. В связи с этим особенно остро встает вопрос о раннем выявлении микробиологического дисбаланса в разных биотопах организма, поскольку каждый условно-патогенный микроорганизм несет свой иммунный посыл. При нарушении равновесия в численности популяций этих бактерий у человека могут возникнуть или обостриться патологические аутоиммунные процессы. Выявление определенных микроорганизмов в биотопах организма пациента может позволить врачу предотвратить обострение заболевания.

Цель исследования: проведение анализа биологического разнообразия микробных сообществ ротоглотки у пациентов с АтД.

Методы и принципы исследования

В исследование было включено 97 пациентов с АтД мужского пола возрастом от 16 до 19 лет, из которых 15 были в ремиссии, 82 – в обострении различной степени тяжести (22 – легкой, 53 – среднетяжелой и 7 – тяжелой). В исследование были отобраны только пациенты, имеющие обострение патологического дерматологического процесса с неясной клинической картиной, похожей на проявление атопического дерматита, и с отсутствием обострений хронических заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолегочной и центральной нервной систем, ЛОР-органов, печени, почек.

Критериями исключения в исследовании являлись: любые сопутствующие соматические заболевания или состояния; отклонения в гематологических показателях, которые, по мнению исследователя, затрудняют интерпретацию результатов, или предоставляют опасность для пациента при его участии в исследовании; наличие острого инфекционного процесса; участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней до периода скрининга; алкогольная или наркотическая зависимость в анамнезе.

Для оценки степени тяжести кожного процесса была использована полуколичественная шкала SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) [16].

Взятие мазка со стенок ротоглотки для культурного исследования осуществлялось стерильным ватным тампоном. Материал доставлялся в бактериологическую лабораторию в пробирке с жидкой транспортной средой Эймса (ООО ГЕМ, Россия). Посев материала проводился на расширенный перечень питательных сред: универсальную хромогенную среду (HiMedia, Индия), 5% кровяной агар с бараньей кровью (HiMedia, Индия), шоколадный агар (HiMedia, Индия), селективные среды для выделения лактобактерий (HiMedia, Индия), бифидобактерий (HiMedia, Индия), клостридий (HiMedia, Индия), облигатных анаэробов (HiMedia, Индия), вейлонелл (HiMedia, Индия), неферментирующих грамотрицательных бактерий (HiMedia, Индия), энтеробактерий (HiMedia, Индия), среду Сабуро (HiMedia, Индия). Посевы инкубировались при температуре 37°C в течение 5 суток.

Колонии всех выросших микроорганизмов идентифицировались с использованием метода MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе Microflex LT (Bruker, Германия). При идентификации происходило сравнение полученных спектров микроорганизмов с базой данных стандартной библиотеки Bruker Daltonik GmbH.

Накопление, корректировка, систематизация полученных данных и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистические расчёты проводились с использованием программного обеспечения StatTech (версия 4.0.0, разработчик ООО «Статтех», Россия). Сравнение категориальных переменных (сравнение процентных долей) выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми принимали значения $p \leq 0,05$.

Для оценки биологического разнообразия микробиоты использовался показатель коэффициент постоянства С. В случае выделения микроорганизма в более чем 50% случаев, у обследованных в отдельном локусе данный представитель микробиоты расценивался как постоянный. Распространенность микроорганизмов в пределах 25-50% считалась соответствующей добавочной микробиоты, менее 25% – транзитной микробиоте. Данный коэффициент рассчитывался по формуле:

$$C = (p * 100) / P$$

где p – число наблюдений с выделением отдельного вида микроорганизма, P – общее число наблюдений.

Основные результаты

При исследовании биологического разнообразия микробиоты ротоглотки у пациентов, включенных в исследование, было выделено и идентифицировано 58 видов микроорганизмов.

В зависимости от степени тяжести течения АтД были получены статистически значимые различия по частоте встречаемости следующих видов (табл. 1).

Таблица 1 - Анализ частоты выделения отдельных видов микроорганизмов со слизистой оболочки ротоглотки в зависимости от стадии АтД

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.142.114.1>

Вид	Выделение в материале	Степень тяжести						p
		Тяжелая		Средняя		Легкая		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
<i>Streptococcus vestibuli</i>	Выделение	3	42,9	25	47,2	3	13,6	0,023* Р _{легкая – средняя} =
	Не	4	57,1	28	52,8	19	86,4	

<i>Proteus mirabilis</i>	выделен							0,019 0,004*
	Выделен	1	14,3	0	0,0	0	0,0	Рсредняя – тяжелая = 0,017
<i>Acinetobacter pittii</i>	Не выделен	6	85,7	53	100,0	22	100,0	
	Выделен	1	14,3	0	0,0	0	0,0	0,004* Рсредняя – тяжелая = 0,017
<i>Neisseria lactamica</i>	Не выделен	6	85,7	53	100,0	22	100,0	
	Выделен	1	14,3	0	0,0	0	0,0	0,004* Рсредняя – тяжелая = 0,017

Примечание: * – различия показателей статистически значимы при значении $p < 0,05$

В результате сравнения исследуемых групп было выявлено, что *Streptococcus vestibularis* достоверно реже выделялся у пациентов с легкой степенью тяжести АтД. *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter pittii* и *Neisseria lactamica* реже выделялись у пациентов с легкой и со средней степенью тяжести. Несмотря на полученные достоверные различия по частоте выделения представленных в таблице 1 микроорганизмов, следует учитывать, что представители трех видов были выделены в единичных случаях у пациентов из группы с тяжелым обострением.

Для оценки вклада микроорганизмов разных видов в биологическое разнообразие для каждого представителя микробиоты слизистой оболочки ротоглотки был рассчитан коэффициент постоянства вида в трех группах пациентов по степени тяжести и у пациентов с АтД в состоянии ремиссии.

Представители добавочной и постоянной микробиоты слизистой оболочки ротоглотки у пациентов с АтД представлены на рисунке 1.

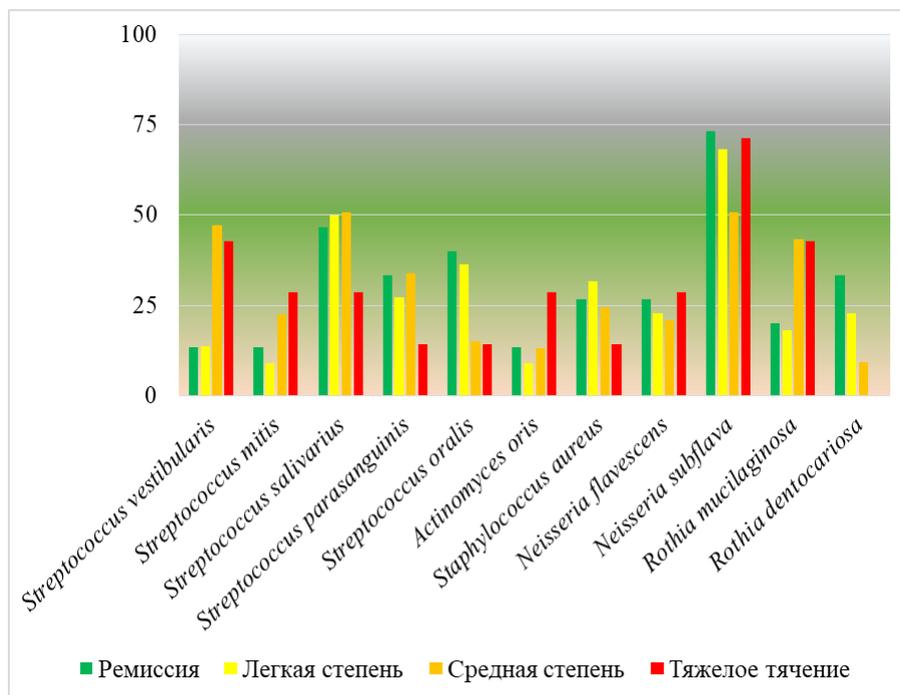


Рисунок 1 - Видовое разнообразие добавочной и постоянной микробиоты слизистой оболочки ротоглотки у пациентов с АтД в зависимости от риска развития обострения и степени его тяжести

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.142.114.2>

Единственным видом, который можно отнести к постоянным в микробиоте слизистой оболочки ротоглотки у пациентов с АтД, является *Neisseria subflava*, которая была выделена у 50,9-73,3% обследованных. Для остальных видов были выявлены три типа закономерностей: первая – увеличение значения коэффициента постоянства с переходом от случайной к добавочной и постоянной микробиоте; вторая – уменьшение значения коэффициента постоянства при переходе к случайным видам; третья – отсутствие достоверных изменений в значении коэффициента постоянства в зависимости от степени тяжести АтД.

К первой группе были отнесены следующие виды: *Streptococcus vestibularis* (от 13,3% в состоянии ремиссии до 47,2% у пациентов средней степени тяжести АтД и 42,9% у пациентов с тяжелым течением); *Streptococcus mitis* и *Actinomyces oris* (от 13,3% в состоянии ремиссии до 28,6% у пациентов с тяжелым течением); *Rothia mucilaginosa* (от 20,0% в состоянии ремиссии до 43,4% у пациентов средней степени тяжести АтД и 42,9% у пациентов с тяжелым течением). Изменение коэффициента постоянства для этих видов, характерное для перехода от случайной к добавочной микробиоте, было выявлено у пациентов с возрастанием степени тяжести АтД. Данные виды следует рассматривать как потенциально клинически значимые и возможные маркеры прогнозирования течения АтД у юношей подростков.

Ко второй группе были отнесены следующие виды: *Streptococcus salivarius* (от 46,7% у пациентов в ремиссии до 28,6% у пациентов с тяжелым течением АтД); *Streptococcus parasanguinis* (от 33,3% у пациентов в ремиссии до 14,3% у пациентов с тяжелым течением АтД); *Streptococcus oralis* (от 40,0% у пациентов в ремиссии до 14,3% у пациентов с тяжелым течением АтД); *Staphylococcus aureus* (от 26,7% у пациентов в ремиссии до 14,3% у пациентов с тяжелым течением АтД); *Rothia dentocariosa* (от 33,3% у пациентов в ремиссии до 0,0% у пациентов с тяжелым течением АтД). При этом следует отметить, что *Streptococcus salivarius* у пациентов с легкой и средней степенью тяжести АтД входит в состав постоянной микробиоты полости ротоглотки, *Streptococcus parasanguinis* – в состав добавочной микробиоты у всех пациентов за исключением пациентов с тяжелым течением АтД, *Streptococcus oralis* и *Rothia dentocariosa* – в состав добавочной микробиоты у пациентов в ремиссии и с легким течением АтД. Интересными получились данные о распространённости золотистого стафилококка. В качестве добавочной микробиоты ротоглотки он был выделен только у пациентов в ремиссии и пациентов с легким течением АтД, у пациентов средней и тяжелой степени тяжести данный микроорганизм являлся представителем случайной микробиоты.

Для микроорганизмов первой и второй групп были получены достоверные различия по частоте встречаемости в зависимости от стадии АтД (таблица 2).

Таблица 2 - Анализ частоты выделения отдельных видов микроорганизмов со слизистой оболочки ротоглотки в зависимости от стадии АтД

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.142.114.3>

Вид	Выделение в материале	Стадия процесса		p
		Ремиссия (абс., %)	Обострение (абс., %)	
<i>Streptococcus vestibularis</i>	Выделен	2 (13,3)	36 (43,9)	0,039*
	Не выделен	13 (86,7)	46 (56,1)	
<i>Streptococcus oralis</i>	Выделен	6 (40,0)	13 (15,9)	0,042*
	Не выделен	9 (60,0)	69 (84,1)	
<i>Rothia dentocariosa</i>	Выделен	5 (33,3)	6 (7,4)	0,016*
	Не выделен	10 (66,7)	76 (92,6)	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы при значении $p < 0,05$

Выделение *Streptococcus vestibularis* описано достоверно чаще в группе пациентов, находящихся в обострении, тогда как *Streptococcus oralis* и *Rothia dentocariosa* чаще выделяются у пациентов в ремиссии.

Третья группа микроорганизмов включила *Neisseria flavescens*, которая была отнесена к случайной и добавочной микробиоте в зависимости от степени тяжести АтД и риска развития обострения у пациентов (в состоянии ремиссии была выделена у 26,7% пациентов, в состоянии легкой и средней степени тяжести у 22,7% и 20,8% соответственно, у пациентов с тяжелым течением – у 28,6%).

В микробиоте слизистой оболочки ротоглотки было выделено значительное число микроорганизмов, которые оказались представителями случайной микробиоты (представители порядка *Enterobacteriales* – *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp.; представители нормальной микробиоты – *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp., *Moraxella* spp., *Actinomyces* spp., *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Gemella* spp., *Granulicatella* spp., *Neisseria* spp., *Kocuria rhizophila*, *Haemophilus parainfluenzae*; а также микробы других групп – *Candida albicans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Brevundimonas diminuta*, *Fusobacterium canifelinum*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter junii*, *Acidovorax temperans*). Данные микроорганизмы оказались самыми многочисленными как по числу родов, так и видов, что с одной стороны показывает возможности использования культурального метода в оценке биологического разнообразия микробиоты слизистой оболочки ротоглотки, с другой – открывает возможности для поиска новых потенциальных микробных маркеров, определяющих тяжесть течения АтД.

Заключение

Биологическое разнообразие случайной, добавочной и постоянной микробиоты ротоглотки у пациентов с ремиссией и в различные стадии обострения АтД, демонстрирует определенные закономерности, важные с точки зрения оценки изменения микробиоты пациентов в зависимости от тяжести заболевания. Выявление переходов отдельных представителей микробиоты из случайной в добавочную и постоянную и обратно в зависимости от стадии

обострения позволяет более подробно проанализировать потенциальное влияние отдельных видов микроорганизмов на патологические и физиологические процессы при АД. Данный факт свидетельствует о необходимости более глубокого изучения симбиотических взаимоотношений и функциональной активности микроорганизмов.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Вострикова С. А. Причины и возрастные особенности атопического дерматита у детей / С. А. Вострикова, Н. И. Пенкина, М. А. Иванова // *Современные проблемы здравоохранения*. — 2022. — № 4. — С. 244–255.
2. Hazrina A. H. Epidemiology and Global Burden of Atopic Dermatitis: a narrative review / A. H. Hazrina, I. T. Aine, A. K. Kamarul [et al.] // *Life (Basel)*. — 2021. — № 11(9). — P. 936.
3. Meyersburg D. Disposable IgE-selective Immunoabsorbent Column for the Treatment of Severe Atopic Dermatitis / D. Meyersburg, M. Leimer, A. Kugler [et al.] // *Journal of Clinical Apheresis*. — 2020. — № 35(1). — P. 50–58.
4. Schuler C. F. A New Look at Atopic Dermatitis / C. F. Schuler, A. S. Billy, E. Maverakis // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2023. — № 151(5). — P. 1145–1154.
5. Potmann A. Microbiome and Atopic Dermatitis: a review / A. Potmann, T. Illing, C. Wigand [et al.] // *American Journal of Clinical Dermatology*. — 2019. — № 20(6). — P. 749–761.
6. Aggor F. A. The Gut-oral Microbiome-driven Axis Controls Oropharyngeal Candidiasis through Retinoic Acid / F. A. Aggor, M. Bertolini, C. Zhou [et al.] // *JCI insight*. — 2022. — № 7(18).
7. Bertolini M. Oral Microorganisms and Biofilms: New Ideas to Defeat the Main Etiological Factor of Oral Diseases / M. Bertolini, R. C. Costa, V. A. R. Baran [et al.] // *Microorganisms*. — 2022. — № 10(12). — P. 2413.
8. Taglialena A. Competition in the Nasal Microbiome / A. Taglialena // *Nature Reviews. Microbiology*. — 2023. — № 21(6). — P. 345.
9. Ozkan J. Comparative Analysis of the Cephalic Microbiome: Ocular, Ear, Nasal/Nasopharyngeal, Oral and Facial Dermal Niches / J. Ozkan, M. Willcox, M. Coroneo // *Eye Experience*. — 2022. — 220. — P. 109130.
10. Chen M. The Nasal Bacterial Microbiome Differs between Healthy People and People with Asthma and Allergic Rhinitis / M. Chen, S. He, P. Miles [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. — 2022. — № 12. — P. 841995.
11. Козлов А. В. Структура условно-патогенной микрофлоры, выделенной из урогенитального тракта женщин при патологическом течении беременности / А. В. Козлов, А. В. Лямин, А. В. Жестков [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2020. — № 65(1). — С. 50–54.
12. Коновалова Ю. И. Видовое разнообразие микробиоты цервикального канала у беременных женщин / Ю. И. Коновалова, А. В. Козлов, А. А. Абрамова [и др.] // *Актуальные исследования*. — 2023. — № 52-2(182). — С. 31–34.
13. Козлов А. В. Диагностические возможности современного биохимического исследования мокроты у пациентов с муковисцидозом (обзор литературы) / А. В. Козлов, О. А. Гусякова, А. А. Ерещенко [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2019. — № 64(1). — С. 24–28.
14. Лямин А. В. Способ прогнозирования риска развития обострения хронического гингивита у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию / А. В. Лямин, А. В. Винник, М. А. Постников [и др.] // *Патент на изобретение RU 2784295 C1*. — 23.11.2022. — Заявка № 2022103222 от 09.02.2022.
15. Mahmood R. The Impact of the Gut Microbiome on Skin Health: the Gut-skin Axis through the Lens of Therapy and Skin Diseases / R. Mahmood, S. Akter, S. K. Tamannaah [et al.] // *Intestinal Microbes*. — 2022. — № 14(1). — P. 2096995.
16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федеральные клинические рекомендации «Атопический дерматит». — 2021. — 49 с.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Vostrikova S. A. Prichiny i vozrastnye osobennosti atopicheskogo dermatita u detej [Causes and Age-related Features of Atopic Dermatitis in Children] / S. A. Vostrikova, N. I. Penkina, M. A. Ivanova // *Sovremennye problemy zdravoohranenija [Modern Problems of Healthcare]*. — 2022. — № 4. — P. 244–255. [in Russian]
2. Hazrina A. H. Epidemiology and Global Burden of Atopic Dermatitis: a narrative review / A. H. Hazrina, I. T. Aine, A. K. Kamarul [et al.] // *Life (Basel)*. — 2021. — № 11(9). — P. 936.
3. Meyersburg D. Disposable IgE-selective Immunoabsorbent Column for the Treatment of Severe Atopic Dermatitis / D. Meyersburg, M. Leimer, A. Kugler [et al.] // *Journal of Clinical Apheresis*. — 2020. — № 35(1). — P. 50–58.
4. Schuler C. F. A New Look at Atopic Dermatitis / C. F. Schuler, A. S. Billy, E. Maverakis // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2023. — № 151(5). — P. 1145–1154.
5. Potmann A. Microbiome and Atopic Dermatitis: a review / A. Potmann, T. Illing, C. Wigand [et al.] // *American Journal of Clinical Dermatology*. — 2019. — № 20(6). — P. 749–761.
6. Aggor F. A. The Gut-oral Microbiome-driven Axis Controls Oropharyngeal Candidiasis through Retinoic Acid / F. A. Aggor, M. Bertolini, C. Zhou [et al.] // *JCI insight*. — 2022. — № 7(18).

7. Bertolini M. Oral Microorganisms and Biofilms: New Ideas to Defeat the Main Etiological Factor of Oral Diseases / M. Bertolini, R. C. Costa, V. A. R. Baran [et al.] // *Microorganisms*. — 2022. — № 10(12). — P. 2413.
8. Taglialena A. Competition in the Nasal Microbiome / A. Taglialena // *Nature Reviews. Microbiology*. — 2023. — № 21(6). — P. 345.
9. Ozkan J. Comparative Analysis of the Cephalic Microbiome: Ocular, Ear, Nasal/Nasopharyngeal, Oral and Facial Dermal Niches / J. Ozkan, M. Willcox, M. Coroneo // *Eye Experience*. — 2022. — 220. — P. 109130.
10. Chen M. The Nasal Bacterial Microbiome Differs between Healthy People and People with Asthma and Allergic Rhinitis / M. Chen, S. He, P. Miles [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. — 2022. — № 12. — P. 841995.
11. Kozlov A. V. Struktura uslovno-patogennoj mikroflory, vydelennoj iz urogenital'nogo trakta zhenshhin pri patologicheskom techenii beremennosti [The Structure of Conditionally Pathogenic Microflora Isolated from the Urogenital Tract of Women in the Pathological Course of Pregnancy] / A. V. Kozlov, A. V. Lyamin, A. V. Zhestkov [et al.] // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]*. — 2020. — № 65(1). — P. 50–54. [in Russian]
12. Konovalova Yu. I. Vidovoe raznoobrazie mikrobioty cervikal'nogo kanala u beremennyh zhenshhin [Species Diversity of the Cervical Microbiota in Pregnant Women] / Yu. I. Konovalova, A. V. Kozlov, A. A. Abramova [et al.] // *Aktual'nye issledovaniya [Actual Research]*. — 2023. — № 52-2(182). — P. 31–34. [in Russian]
13. Kozlov A. V. Diagnosticheskie vozmozhnosti sovremennogo biohimicheskogo issledovaniya mokroty u pacientov s mukoviscidozom (obzor literatury) [Diagnostic Possibilities of Modern Biochemical Sputum Examination in Patients with Cystic Fibrosis (literature review)] / A. V. Kozlov, O. A. Gussyakova, A. A. Ereshchenko [et al.] // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]*. — 2019. — № 64(1). — 24–28. [in Russian]
14. Lyamin A. V. Sposob prognozirovaniya riska razvitiya obostreniya hronicheskogo gingivita u pacientov, perenessih novuyu koronavirusnyu infekciyu [A method for predicting the risk of exacerbation of chronic gingivitis in patients who have undergone a new coronavirus infection] / A. V. Lyamin, A. V. Vinnik, M. A. Postnikov [et al.] // *Patent for invention RU 2784295*. — 23.11.2022. — application № 2022103222 or 09.02.2022. [in Russian]
15. Mahmood R. The Impact of the Gut Microbiome on Skin Health: the Gut-skin Axis through the Lens of Therapy and Skin Diseases / R. Mahmood, S. Akter, S. K. Tamannaah [et al.] // *Intestinal Microbes*. — 2022. — № 14(1). — P. 2096995.
16. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Federal'nye klinicheskie rekomendacii «Atopicheskij dermatit» [Ministry of Health Of the Russian Federation. Federal clinical guidelines "Atopic dermatitis"]. — 2021. — 49 p. [in Russian]