

Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека: барьерная функция*

Е.В.Старикова , Ю.С.Галеева, Е.Н.Ильина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства: 119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, 1А

Резюме

Дыхательные пути человека представляют собой сложную систему с собственным микробным профилем. До недавнего времени основной интерес научного сообщества вызывали микробные сообщества легких, ассоциированные с различными заболеваниями. В свете пандемии COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) внимание сфокусировалось на микробиоте верхних дыхательных путей (ВДП), которая, как предполагается, может являться одним из факторов, оказывающих влияние на течение вирусных инфекций. **Целью** обзора, состоящего из 2 частей*, явились сбор и анализ известной к настоящему моменту информации о микробных сообществах каждого из отделов ВДП. Часть 2-я посвящена предположительной барьерной функции респираторной микробиоты. **Заключение.** Приведенные данные позволяют рассматривать микробные сообщества дыхательных путей в качестве участников патогенеза респираторных вирусных инфекций, в т. ч. SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*).

Ключевые слова: микробиом, верхние дыхательные пути, респираторные вирусные инфекции, SARS-CoV-2, COVID-19.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Данная работа была выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда 21-15-00431 «Метагеномный анализ респираторного биотопа человека на фоне пандемической коронавирусной инфекции и в последующей сезонной динамике».

© Старикова Е.В. и соавт., 2022

Для цитирования: Старикова Е.В., Галеева Ю.С., Ильина Е.Н. Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека: барьерная функция. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 876–884. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-876-884

The upper respiratory tract microbiome and its role in human health: barrier function

Elizaveta V. Starikova , Yuliya S. Galeeva, Elena N. Il'ina

Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency: ul. Malaya Pirogovskaya 1A, Moscow, 119435, Russia

Abstract

The human respiratory tract is a complex system characterized by a series of niches colonized with specific microbial communities. Until recently, researchers were mostly interested in lung microbiomes associated with acute and chronic infections. The upper respiratory tract microbiota has gained attention during COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) pandemic because it was suspected to influence the course and the outcome of viral infections. **Aim.** In this two-part review (see part 1, *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 745–754), we summarize current knowledge of the microbial communities at each upper respiratory tract location, considering the proposed barrier function of the respiratory microbiome. **Conclusion.** Based on the evidence presented in this review, we can see how the respiratory microbiome is involved in the pathogenesis of viral respiratory infections, including SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*).

Key words: Microbiome, upper respiratory tract, respiratory viral infections, SARS-CoV-2, COVID-19.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. This work was supported by Russian Science Foundation Grant 21-15-00431 “Metagenomic analysis of the human respiratory biotope during coronavirus pandemic and subsequent seasons”.

© Starikova E.V. et al., 2022

For citation: Starikova E.V., Galeeva Yu.S., Il'ina E.N. The upper respiratory tract microbiome and its role in human health: Barrier function. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 876–884 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-876-884

Человеческое тело является средой обитания для микробных сообществ, нарушение структуры которых может приводить к различным заболеваниям. В настоящий момент активно изучаются закономерности функционирования микробных сообществ кишечника и влагалища, микробные сообщества респираторной системы изучены в меньшей степени.

Изначально основной интерес исследователей вызывала микробиота дыхательных путей у детей

и младенцев в свете изучения распространения детских инфекций. Для взрослых пациентов делался акцент на изучении легочного биотопа в ассоциации с хроническими болезнями легких и бронхов. Микробиота верхних дыхательных путей (ВДП) у здоровых взрослых была изучена в гораздо меньшей степени, но в недавнем времени привлекла особый интерес в связи с пандемией COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*). Стали высказываться предположения,

* Часть 2-я. 1-ю часть см. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 745–754.

что микробиота может являться одним из факторов, оказывающих влияние на ход развития инфекции, ухудшая либо улучшая течение болезни.

В данном обзоре проанализирована известная информация о микробных сообществах системы ВДП у здоровых взрослых.

Обзор разделен на 2 части*. В 1-й части описаны микробные сообщества каждого из отделов ВДП и факторы, оказывающие влияние на их состав. Во 2-й части обзора речь пойдет о предположительной барьерной функции микробиоты ВДП, позволяющей предотвращать и подавлять развитие респираторных инфекций. Известно, что в ВДП человека бессимптомно присутствуют патогенные микроорганизмы, которые при определенных условиях могут служить источником инфекций нижних отделов дыхательных путей. Помимо оппортунистических патогенов, в ВДП также присутствуют комменсальные бактерии. В одном из разделов обзора рассматриваются сложные взаимоотношения между представителями микробиоты ВДП, при этом отмечено, что представители микрофлоры вступают как в синергические, так и в антагонистические отношения, конкурируя за питательные элементы и секретируя вещества с антимикробным действием, такие как пероксид водорода и бактериоцины. Приводятся факты о взаимодействиях микроорганизмов, сведения об их сопредставленности в дыхательных путях человека на основании данных секвенирования ампликонов гена *16S rRNA*, описываются в первую очередь эксперименты по их сокультивированию *in vitro*.

Помимо межвидовых взаимодействий бактерий, рассматриваются взаимодействия представителей микробиоты ВДП с респираторными вирусами, в т. ч. SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*). Эта связь носит как синергический, так и антагонистический характер. Приводятся примеры исследований, по данным которых показано, что фактором, определяющим характер таких взаимодействий, может являться последовательность заражения. Согласно исследованиям на животных моделях, стимуляция иммунной системы бактериальными патогенами способна облегчать течение последующих респираторных вирусных инфекций. И, напротив, при колонизации бактериальными патогенами организма, в котором протекает вирусная респираторная инфекция, течение последней ухудшается.

Изложенная в обзоре информация дает комплексное представление о закономерностях формирования микробиоты ВДП и, несмотря на скудность имеющихся фактических данных, позволяет рассматривать микробное сообщество ВДП как активного участника патогенеза инфекции SARS-CoV-2.

Комменсалы, патогены и конкуренция

Известно, что в ВДП человека находятся как комменсальные, так и патогенные виды бактерий, которые могут служить источником инфекции, провоцируя возникновение пневмонии, назофарингита, менингита и других патологических состояний. В то же

время эти микроорганизмы способны существовать в носовой полости и носоглотке у здоровых взрослых, не вызывая симптомов, и, таким образом, считаются частью нормофлоры. Одно из возможных объяснений бессимптомного присутствия патогенных бактерий в ВДП человека — их сосуществование с комменсальными бактериями, которые способны сдерживать их рост, биопленкообразование и проявления вирулентности. Известные к настоящему моменту взаимодействия между населяющими дыхательный тракт бактериями схематично представлены на рисунке.

К числу патогенных видов, населяющих ВДП человека, относятся *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (а также ряд других видов рода *Streptococcus*), *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.

По данным многочисленных исследований подчеркивается обратная зависимость между представленностью *S. pneumoniae* и *S. aureus*. Один из механизмов, объясняющих это явление, состоит в том, что *S. pneumoniae* производит пероксид водорода, индуцирующий SOS-систему *S. aureus*, в результате чего помимо активации процессов репарации происходит высвобождение лизогенных профагов. Ввиду того, что большая часть штаммов *S. aureus* лизогенны, а у самого *S. pneumoniae* не происходит активации SOS-системы в ответ на пероксид водорода, данная стратегия является эффективной против *S. aureus* и, возможно, других конкурирующих микроорганизмов [1]. *S. aureus*, в свою очередь, способен производить каталазу и стафилоксантин, защищающие от воздействия пероксида водорода и других окислительных стрессов [2].

Неоднозначны имеющиеся на текущий момент данные о связи такого патогена, как *H. influenzae*, с *S. aureus* и *S. pneumoniae*. На животной модели путем последовательной колонизации носовой полости новорожденных мышей показано, что наибольшей плотности популяции *H. influenzae* достигают в том случае, если в носовой полости уже находятся резидентные популяции *S. aureus* или *S. pneumoniae* [3]. Имеющиеся данные о взаимоотношениях данных бактерий в носоглотке у детей противоречивы [4, 5], при этом значимой связи между ними в носоглотке у взрослых не обнаружено [5]. В то же время *S. pneumoniae* способна подавлять рост *H. influenzae in vitro* за счет производимого бактерией пероксида водорода [6]. Кроме того, *S. pneumoniae* секретирует нейраминидазу NanA, способную отщеплять остатки сиаловых кислот (СК) от липоолигосахаридов *H. influenzae*, снижая возможности колонизации слизистых оболочек данной бактерией [7]. Следует отметить, что остатки СК присутствуют на поверхности клеток человека и стрептококковые нейраминидазы способствуют колонизации *S. pneumoniae*, удаляя остатки СК с поверхности эпителиальных клеток [8]. Можно предположить, что присутствующие в дыхательных путях *H. influenzae* и другие бактерии с СК на своей поверхности, могут служить дополнительными мишенями для нейраминидаз *S. pneumoniae*, препятствуя ее колонизации.

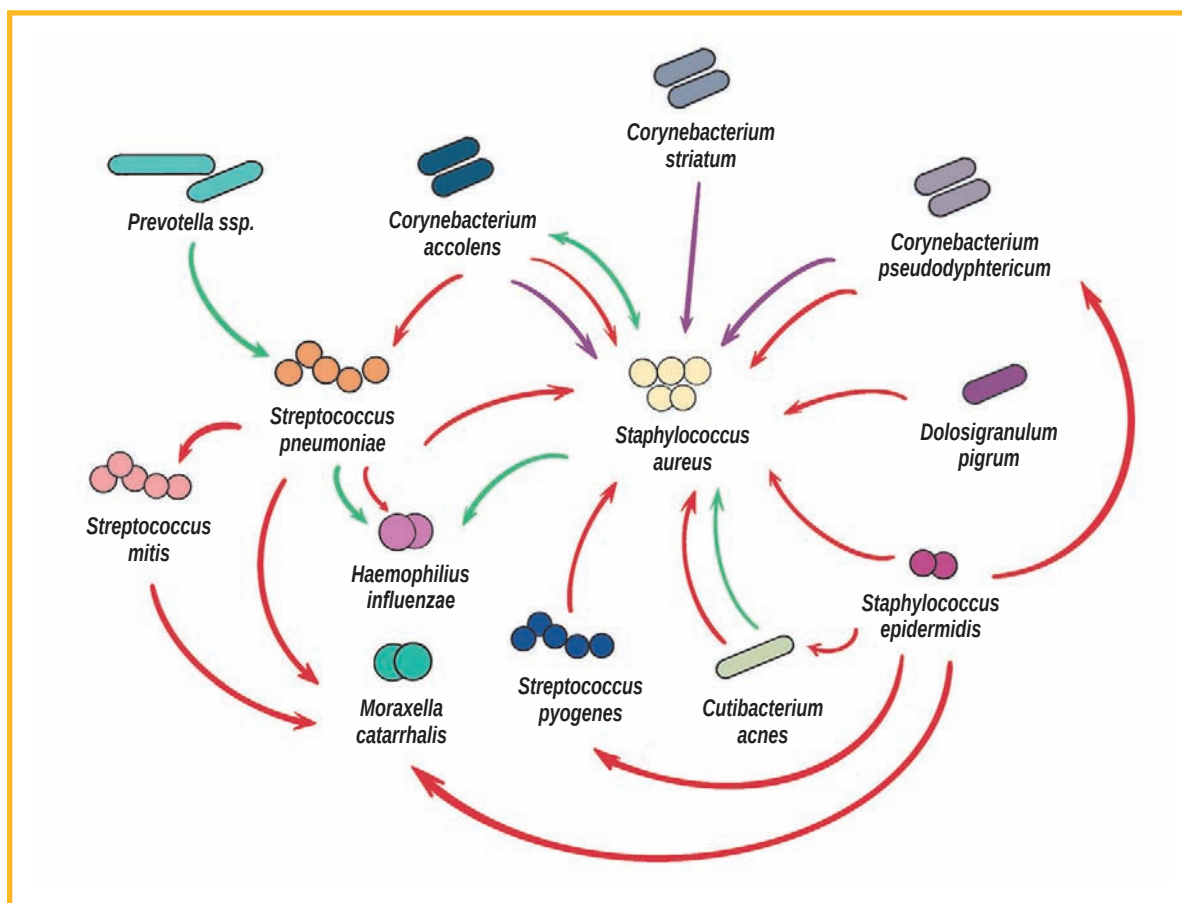


Рисунок. Известные взаимодействия представителей микрофлоры верхних дыхательных путей человека. Красные стрелки — подавление роста либо бактерицидный эффект. Зеленые стрелки — усиление роста. Фиолетовые стрелки — регуляция вирулентности

Figure. The scheme shows known interactions between representatives of the upper respiratory tract microbiota. Red arrows show growth inhibition or bactericidal effect. Green arrows show growth-enhancing effect. Purple arrows show virulence regulation

Для бактерий рода *Streptococcus* характерна внутри- и межвидовая конкуренция, которая осуществляется посредством более чем 250 комбинаций бактериоцинов, кодируемых высоковариабельным опероном *blp* [9]. Считается, что действие таких бактериоцинов направлено в основном на конкурирующие штаммы того же вида, однако для бактериоцинов 2 из 3 изучаемых штаммов *S. pneumoniae* показана активность в отношении других видов рода *Streptococcus*. Оба штамма производили бактериоцины, активные против *Streptococcus mitis* [10]. Отмечено, что для получения более полного спектра активности бактериоцинов *S. pneumoniae* в отношении других видов необходимы эксперименты с большим количеством штаммов [10]. Показана способность *S. pneumoniae* и родственных видов *S. pseudopneumoniae* и *S. mitis* подавлять рост патогенного вида *M. catarrhalis*. Данный эффект не был связан с выделяемым *S. pneumoniae* пероксидом водорода, возможно, он обусловлен бактериоцинами [11].

Для *S. pneumoniae* показана чувствительность к пептидам, производимым другими характерными для носоглотки комменсалами — видами рода *Prevotella*. Эти пептиды способствуют колонизации слизистой оболочки носоглотки [12].

Некоторые штаммы *Staphylococcus epidermidis* производят экспортируемую во внеклеточное пространство

сериновую протеазу, которая ингибирует образование биопленки у *S. aureus* [13]. Также для одного из штаммов *S. epidermidis* показана способность производить лантибиотик нукацин IVK45, активный в отношении ряда представителей микрофлоры ВДП — *M. catarrhalis*, *Dolosigranulum pigrum*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium accolens* и *Micrococcus luteus* [14].

Имеются неоднозначные сведения о взаимоотношениях *S. aureus* с комменсальными видами рода *Corynebacterium*. На основании данных секвенирования гена *16S* рРНК показано (2013), что одним из главных предикторов присутствия *S. aureus* в носовой полости является бактерия *C. accolens*. Данное наблюдение подтверждено *in vitro* путем совместного культивирования лабораторных штаммов *C. accolens* и *S. aureus* — данные штаммы усиливали рост друг друга, на основании чего сделано заключение о синергизме между *C. accolens* и *S. aureus* [15]. Однако наблюдаемую закономерность воспроизвести *in vitro* не удалось. По данным анализа М.А. Menberu (2021), в который были включены 10 клинических изолятов *C. accolens*, полученных из носовой полости здоровых людей, и 16 клинических изолятов *S. aureus*, полученных от пациентов с хроническим риносинуситом, напротив, показано ингибирование роста как минимум части изолятов *S. aureus*

каждым из изолятов *C. accolens*. При этом отмечена вариабельность в спектре ингибируемых изолятов — некоторые из них были устойчивы к воздействию *C. accolens*. Часть изолятов *C. accolens* также были способны подавлять рост лабораторного штамма *S. aureus*. Возможно, эффект обусловлен секретиремым *C. accolens* веществом белковой природы [16], а противоречие между результатами, полученными по данным двух исследований, объясняется нерепрезентативностью штаммов и изолятов, отобранных при проведении исследования [15], использовалось лишь по одному лабораторному штамму каждого вида, в работе [16] — вирулентные изоляты *S. aureus* и изоляты *C. accolens*, выделенные из образцов, полученных от здоровых людей. В то же время *S. aureus* в дыхательных путях часто не проявляет свое присутствие симптомами, а виды *Corynebacterium* обнаруживаются в околоносовых пазухах при хроническом риносинусите [17]. Для получения более полной картины взаимодействия *C. accolens* и *S. aureus* необходимо проведение экспериментов с большим количеством штаммов и изолятов, включая изоляты *S. aureus*, выделенные из дыхательных путей здоровых бессимптомных носителей, а также воспроизведение исследования 2013 г. с использованием тех же штаммов.

Активность против *S. aureus* была неоднократно показана *in vitro* для другого вида рода *Corynebacterium* — *C. pseudodiphtheriticum* [15, 18]. Более того, применение суспензии *C. pseudodiphtheriticum* в виде назального спрея позволило устранить *S. aureus* из носовой полости добровольцев, предварительно инокулированных данной бактерией [19]. Возможно, данный вид обладает потенциалом для его применения при регуляции колонизации носовой полости *S. aureus* [19].

Особо следует отметить эксперимент, по результатам которого показано, что *S. aureus* в присутствии *Corynebacterium striatum* способен переходить из патогенного состояния в комменсальное — у данной бактерии снижается гемолитическая активность и повышается адгезия к эукариотическим клеткам. Этот эффект осуществляется за счет ингибирования активности регуляторного локуса *agr*, отвечающего за реализацию вирулентности. Что интересно, аналогичный эффект реализуется также в присутствии других комменсальных видов рода *Corynebacterium*, в т. ч. *C. pseudodiphtheriticum* и *C. accolens* [20]. Интересно, что бактерицидная активность *C. pseudodiphtheriticum* в отношении *S. aureus* также реализуется посредством регуляции системы *agr* [18].

При этом *C. pseudodiphtheriticum* подвержена воздействию бактериоцинов, выделяемых *S. epidermidis* [14]. В то же время рост *S. epidermidis*, как и рост других коагулазоотрицательных стафилококков, непрямым образом подавляет другая бактерия рода *Corynebacterium* — *C. propinquum*. Это происходит за счет выделения сидерофоров, захватывающих железо, необходимое для роста стафилококков, при этом в отношении *S. aureus* такого эффекта не показано [21].

Сведения о взаимоотношениях *C. accolens* и *S. pneumoniae* более однозначны. Так, показано, что *C. acco-*

lens способна метаболизировать триацилглицеролы, присутствующие на поверхности кожи и, вероятно, в ноздрях человека. При этом образуется олеиновая кислота, подавляющая рост *S. pneumoniae* [22].

Сведений о взаимоотношениях с представителями респираторной микробиоты другой актинобактерии — *Cutibacterium*, немного. Известно, что присутствие бактерий данного рода способствует росту *S. aureus* за счет выработки копропорфирина III, индуцирующего образование биопленки [23]. Также известно, что *C. acnes* способна повышать гемолитическую активность β -гемолизина *S. aureus* [24, 25]. В то же время имеются данные о способности данной бактерии ингибировать рост *S. aureus* за счет метаболизирования из глицерола короткоцепочечных жирных кислот [26]. При этом рост самой *C. acnes* способен подавлять *S. epidermidis* несколькими различными механизмами, в т. ч. за счет применения специфичных антимикробных веществ [27, 28].

Помимо бактерий рода *Corynebacterium*, в ВДП человека часто присутствует другой предположительно комменсальный организм — *Dolosigranulum pigrum*. По данным некоторых исследований отмечена отрицательная корреляция представленности *S. aureus* и бактерий рода *Dolosigranulum* в носовой полости и ноздрях у здоровых взрослых [15, 29]. Также они были представлены в носовой полости и носоглотке детей, у которых *S. pneumoniae* не обнаруживался [22, 30]. Эти наблюдения подтверждаются исследованиями *in vitro*: *D. pigrum* способен ингибировать рост *S. aureus*, а в присутствии бактерий рода *Corynebacterium* — также *S. pneumoniae* [31].

Микробиота и вирусные инфекции

По данным ряда исследований показано, что бактерии респираторного тракта способны ухудшать протекание вирусных инфекций, а вирусы, в свою очередь, разрушая эпителиальный барьер, могут способствовать адгезии бактериальных патогенов к клеткам человека. Например, стафилококковые протеазы способны переводить гемагглютинин вируса гриппа в активную форму [32, 33], а коклюшный токсин способен подавлять противовирусный ответ, способствуя развитию инфекции вируса гриппа типа А [34]. При профилировании микробиомов у детей младше 2 лет отмечалась сопредставленность *S. aureus* и вируса гриппа типа А [35], что соотносится с результатами упоминавшихся выше исследований [32, 33]. Отмечена также сопредставленность *H. influenzae* и респираторно-синцитиального вируса человека [35, 36]; кроме того, показано, что доминирование бактерий *H. influenzae* и *Streptococcus spp.* в носоглотке у детей положительно ассоциировано с тяжестью протекания респираторно-синцитиальной инфекции [36]. При сопоставлении метагеномных данных с транскриптомными профилями крови у детей выявлена ассоциация представленности бактерий *H. influenzae* и *Streptococcus spp.* с активацией метаболических путей, связанных с активацией и сигналингом макрофагов и нейтрофилов,

что позволяет предполагать, что присутствие *H. influenzae* и *Streptococcus* усиливает нагрузку на иммунитет за счет увеличения воспалительного ответа, что, в свою очередь, усугубляет течение болезни [36]. В том же исследовании отмечена отрицательная корреляция представленности *S. aureus* с тяжестью протекания инфекции [36].

В то же время есть данные о том, что микробиота дыхательных путей может препятствовать развитию вирусных инфекций. Так, макрофаги человека, предварительно стимулированные бактериальными липополисахаридами, в меньшей степени заражаются вирусом гриппа типа А [37]. Предполагается, что стимуляция иммунных клеток бактериальным липополисахаридом является необходимой частью работы иммунной системы, — таким образом осуществляется ее подготовка к вирусной инфекции [38].

Информация о защитном действии микробиоты против вирусных инфекций получена по данным исследований, в которых стимуляция иммунных клеток бактериями и бактериальными компонентами предшествует вирусной инфекции. Так, у мышей, инфицированных летальной или сублетальной дозами вируса гриппа штамма PR8, отмечены лучшая выживаемость, меньшее количество симптомов гриппа и уровня провоспалительных цитокинов, если перед заражением их ВДП были экспериментально колонизированы *S. aureus*. В рамках того же исследования показано, что в реализации данного эффекта участвует *Toll*-подобный рецептор TLR2, связывающий компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий и служащий связующим звеном в запуске реакций врожденного иммунного ответа. Данный рецептор экспрессируется в клетках CD11b⁺ альвеолярных макрофагов, которые захватывают попадающий из ВДП в легкие *S. aureus*. Активированные посредством *S. aureus* макрофаги поляризуются, приобретая M2-фенотип, что обеспечивает их способность снижать воспалительные реакции, возникающие в ответ на инфекцию вируса гриппа [39]. Способность повышать устойчивость к инфекции респираторно-синцитиального вируса человека показана для комменсала ВДП *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* — бактерия модулирует реакцию врожденного иммунного ответа, осуществляющуюся через *Toll*-подобный рецептор TLR3, связывающий вирусную РНК. При стимуляции носовой полости новорожденных мышей *C. pseudodiphtheriticum* снижалась их восприимчивость к последующей инфекции респираторно-синцитиального вируса [40]. По данным более ранних исследований аналогичный эффект наблюдался при инфицировании мышей летальными дозами вируса гриппа А, при этом после предварительной стимуляции *S. pneumoniae* у таких мышей наблюдалась повышенная выживаемость [41].

Интересно, что в случае инфицирования животных в обратном порядке (инфицирование вирусом предшествует заражению бактерией) наблюдается иной эффект — заражение *S. pneumoniae* мышей с протекающей инфекцией вируса гриппа А приводит к летальному синергизму данных инфекций [41].

Микробиота верхних дыхательных путей и SARS-CoV-2

По данным ряда исследований по изучению микробиоты ВДП при инфекции SARS-CoV-2 получены противоречивые результаты.

Наиболее обсуждаемым является исследование, в котором сравнивался таксономический состав носоглотки у больных COVID-19 ($n = 18$) и здоровых лиц ($n = 12$) контрольной группы итальянской когорты. Сообщается, что у больных значительно снижена представленность порядка *Proteobacteria*, бактерий родов *Leptotrichia* и *Haemophilus*, а также вида *Fusobacterium periodonticum* [42]. Сделано предположение о том, что это может быть прямым либо косвенным образом связано с наличием у *F. periodonticum* оперонов метаболизма СК [43], а также способностью некоторых остатков СК к связыванию спайкового (S) белка SARS-CoV-2 [44].

Способность к узнаванию СК считается фактором вирулентности, позволяющим вирусам прикрепляться к клетке, однако сиалированные О-гликаны слизистых поверхностей также могут выполнять барьерную функцию, выступая в качестве альтернативного сайта связывания. Для комменсальных бактерий рода *Fusobacterium*, встречающихся в ротовой полости, известна способность не только к катаболизму СК эукариотических клеток, но и к синтезу СК *de novo* на своей поверхности, причем этот процесс преобладает над катаболизмом [43]. Исходя из этого, можно предположить, что остатки СК на поверхности *F. periodonticum* могут служить альтернативными сайтами связывания для спайкового (S) белка SARS-CoV-2, что способствует снижению вирусной нагрузки и препятствует распространению инфекции. Это предположение перекликается с гипотезой о том, что комменсальные бактерии ВДП вносят вклад в предотвращение инфекции SARS-CoV-2 за счет связывания вирусных частиц бактериальными клетками [45]. Основу данной гипотезы составили результаты биоинформатического анализа, при проведении которого у представителей филума *Proteobacteria* выявлены потенциальные гомологи белков TMPRSS2 и ACE2, задействованных в связывании спайкового (S) белка SARS-CoV-2 при его проникновении в клетки человека [45], что также перекликается с данными исследования [45], продемонстрировавшего, что в носоглотке у больных COVID-19 наблюдалось снижение представленности бактерий группы *Proteobacteria* [42]. Интересно, что остатки СК также присутствуют на липополисахаридах населяющих дыхательные пути оппортунистических патогенов группы *Proteobacteria*, *Neisseria* и *Haemophilus* [46]. Можно предположить, что данные бактерии также могут участвовать в связывании спайкового белка коронавируса SARS-CoV-2.

Следует отметить, что приведенные результаты не совпадают с таковыми других исследований. Так, в носоглотке у пациентов ($n = 40$), положительных на SARS-CoV-2 (Балтимор, США), выявлена повышенная представленность бактерий семейства *Propionibacteriaceae* и пониженная — *Corynebacterium accolens* по срав-

нению с таковыми у лиц группы контроля ($n = 10$). По данным исследования, проведенного в Нэшвилле (США), с участием больных COVID-19 ($n = 38$) легкого и средней тяжести течения и добровольцев контрольной группы ($n = 21$), сообщается, что взаимодействия между вирусами и бактериями ВДП зависят от вирусной нагрузки. Сообщается также о пониженной представленности бактерий рода *Corynebacterium*, а также видов *Staphylococcus haemolyticus* и *Prevotella disiens* у больных COVID-19 и повышенной представленности *Peptoniphilus lacrimalis*, *Campylobacter hominis* и *Prevotella copri* [47]. Однако данные различия находятся на границе уровня значимости ($p \approx 0,05$) и нуждаются в подтверждении на других выборках. Тем не менее результаты обеих работ можно соотнести с данными, приведенными в предыдущем разделе, о способности бактерий рода *Corynebacterium* повышать устойчивость к респираторным вирусным инфекциям [40].

По данным исследования, проведенного в штате Луизиана (США), у SARS-CoV-2-положительных пациентов ($n = 79$) и здоровых добровольцев ($n = 20$) показано, что бактерия рода *Serratia* чаще встречается в носоглотке у SARS-CoV-2-положительных пациентов [48].

Также существует ряд исследований, по результатам которых специфических особенностей микробиома носоглотки у больных COVID-19 не выявлено [49, 50]. По данным исследования, проведенного в Чикаго (США), с участием положительных на SARS-CoV-2 пациентов ($n = 9$) и лиц группы контроля ($n = 10$), сообщалось, что у SARS-CoV-2-положительных пациентов соотношение групп *Proteobacteria* / *Actinobacteria* было значительно выше. Также предпринята попытка идентифицировать таксоны, позволяющие различать 2 группы, однако получены различные результаты в зависимости от выбранного метода статистического анализа [51].

В недавнем исследовании (Гуанчжоу, Китай), включавшем больных COVID-19 ($n = 9$) и лиц группы контроля ($n = 6$), оценивался не только таксономический состав носоглотки, но и метаболом носоглотки, крови и мочи. Показано, что у больных COVID-19 понижена представленность бактерий *Gemella haemolysans*, *Gemella morbillorum* и *Leptotrichia hofstadii* и повышена представленность *Prevotella histicola*, *Streptococcus sanguinis* и *Veillonella dispar*. При этом представленность бактерий *G. haemolysans* и *L. hofstadii* значительно положительно ассоциировалась с содержанием метилового эфира хлорогеновой кислоты в плазме крови. Предполагается, что данное соединение может быть бактериальным метаболитом, имеющим эффективность против SARS-CoV-2 [52].

По данным всех приведенных выше исследований оценивался микробиом носоглотки при инфекции SARS-CoV-2. Существует также исследование по оценке состава микробиоты ротоглотки при данной инфекции. В провинции Хэйлунцзян (Китай) проводилось метагеномное *shotgun*-секвенирование образцов, полученных от пациентов с подтвержденным COVID-19 ($n = 31$), здоровых лиц группы контроля ($n = 28$) и инфицированных вирусом гриппа Б

($n = 29$). Показано, что в ротоглотке больных повышена представленность бактерий родов *Megasphaera* и *Veillonella* и понижена представленность бактерий родов *Pseudopropionibacterium*, *Rothia* и *Streptococcus*. При этом у больных COVID-19 установлен повышенный потенциал метаболизма отдельных аминокислот по сравнению с таковым у здоровых и больных вирусом гриппа. Также у таких больных отмечен повышенный потенциал биodeградации ксенобиотиков, что связано с приемом лекарственных препаратов [53].

Проблемы и перспективы исследований микробиоты верхних дыхательных путей

Несмотря на полученный объем данных о нормальной флоре ВДП у человека, данная ниша все еще остается малоизученной, особенно в сравнении с кишечной микробиотой.

При изучении микробиоты ВДП исследователи сталкиваются с некоторыми ограничениями. Часть этих ограничений связана с труднодоступностью исследуемых анатомических участков, при этом затруднен сбор образцов, в особенности при исследовании микробиоты околоносовых пазух. Еще одним ограничением исследований респираторной микробиоты является то, что часть населяющих дыхательные пути микроорганизмов не культивируется в лабораторных условиях. Также анализ респираторного микробиома затруднен разнообразием применяемых методов характеристики микробного состава дыхательных путей и отсутствием стандартизированных протоколов, что ограничивает возможности сравнения имеющихся данных и проведения метаанализов.

Однако обозначенные проблемы преодолимы путем накопления большего количества данных, в т. ч. получаемых с применением различных подходов. Методы метагеномного секвенирования, позволяющие быстро получать данные в больших объемах, дают возможность проводить масштабные исследования. Проблема изучения некультивируемых микроорганизмов в составе микробиоты может быть решена как методами метагеномного секвенирования, так и по мере развития методов культивомики, которые позволяют выращивать все большее число ранее не культивируемых видов.

К настоящему моменту проведены основные исследования, позволяющие составить представление о микробных сообществах каждого из основных отделов ВДП, в которых присутствуют как оппортунистические патогены, так и комменсальные бактерии. Оппортунистические патогены присутствуют в дыхательных путях у многих индивидуумов, не вызывая симптомов респираторных инфекций. При этом населяющие дыхательные пути бактерии конкурируют друг с другом за ограниченные ресурсы, вступая в сложные и разнонаправленные отношения как синергического, так и антагонистического характера, используя системы кворум-сенсинга, а также выделяя вещества антимикробного действия. Значительная часть таких взаимодействий описана для основных представителей микрофлоры дыхательных путей, од-

нако молекулярные механизмы, посредством которых они осуществляются, еще предстоит установить.

В связи с текущей пандемией COVID-19 именно тема взаимодействия микроорганизмов друг с другом представляет наибольший интерес для исследователей. Особый интерес вызывают исследования о связи микробиоты ВДП с респираторными вирусами, в т. ч. пока еще немногочисленные исследования о барьерной функции микробиоты при защите ВДП от вирусных инфекций. Известно, что бактериальное сообщество может влиять на ход течения таких инфекций либо путем непосредственного взаимодействия с вирусом, либо опосредованно, путем воздействия на иммунные клетки. По данным ряда исследований установлено, что характер влияния представителей микробиоты на течение вирусных инфекций может определяться порядком заражения — при колонизации дыхательных путей оппортунистическим патогеном при активно протекающей вирусной инфекции ухудшается ее течение, в то время как колонизация тем же патогеном у здоровых животных приводит к стимуляции иммунной системы, что облегчает ход течения последующей вирусной инфекции. Точные молекулярные механизмы этих явлений и спектр микроорганизмов, способных к такому воздействию, еще предстоит изучить в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, используя животных с контролируемым составом респираторной микробиоты.

Методы секвенирования ампликонов гена *16S* рРНК позволяют проводить масштабные исследования, на основании результатов которых станет возможным составление более полной картины микробиома дыхательных путей у здорового человека. Использование больших выборок позволит лучше охарактеризовать типы микробных профилей, которые уже описаны для некоторых отделов дыхательной системы. Применение метагеномного *shotgun*-секвенирования позволит уточнить функции, которые выполняет микробиота в каждой из анатомических ниш. Исследования *in vitro* и *in vivo* позволят установить закономерности взаимодействия микроорганизмов друг с другом, с клетками организма-хозяина и эукариотическими вирусами. Это позволит выявить микроорганизмы с пробиотическим потенциалом, что создаст возможности для разработки методов коррекции микробиоты.

Заключение

В 1-й части данного обзора* представлена известная информация о микробных сообществах каждого из отделов ВДП, а также факторы, влияющие на состав микробиоты. Во 2-й части обзора рассмотрена предположительная барьерная функция респираторной микробиоты, приведены данные о взаимоотношениях бессимптомно присутствующих в дыхательных путях оппортунистических патогенов с комменсальными бактериями, отмечена связь микробиоты с респираторными вирусами.

Изложенная в обзоре информация дает комплексное представление о микробных биотопах ВДП и по-

зволяет рассматривать их как участников патогенеза вирусных инфекций, в т. ч. SARS-CoV-2.

Литература / References

- Selva L., Viana D., Regev-Yochay G. et al. Killing niche competitors by remote-control bacteriophage induction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106 (4): 1234–1238. DOI: 10.1073/pnas.0809600106.
- Clauditz A., Resch A., Wieland K.P. et al. Staphyloxanthin plays a role in the fitness of *Staphylococcus aureus* and its ability to cope with oxidative stress. *Infect. Immun.* 2006; 74 (8): 4950–4953. DOI: 10.1128/iai.00204-06.
- Margolis E., Yates A., Levin B.R. The ecology of nasal colonization of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus*: the role of competition and interactions with host's immune response. *BMC Microbiol.* 2010; 10: 59. DOI: 10.1186/1471-2180-10-59.
- Bogaert D., van Belkum A., Sluiter M. et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet*. 2004; 363 (9424): 1871–1872. DOI: 10.1016/s0140-6736(04)16357-5.
- Shiri T., Nunes M.C., Adrian P.V. et al. Interrelationship of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus* colonization within and between pneumococcal-vaccine naïve mother-child dyads. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 483. DOI: 10.1186/1471-2334-13-483.
- Pericone C.D., Overweg K., Hermans P.W.M., Weiser J.N. Inhibitory and bactericidal effects of hydrogen peroxide production by *Streptococcus pneumoniae* on other inhabitants of the upper respiratory tract. *Infect. Immun.* 2000; 68 (7): 3990–3997. DOI: 10.1128/iai.68.7.3990-3997.2000.
- Shakhnovich E.A., King S.J., Weiser J.N. Neuraminidase expressed by *Streptococcus pneumoniae* desialylates the lipopolysaccharide of *neisseria meningitidis* and *haemophilus influenzae* : a paradigm for interbacterial competition among pathogens of the human respiratory tract. *Infect. Immun.* 2002; 70 (12): 7161–7164. DOI: 10.1128/iai.70.12.7161-7164.2002.
- Tong H.H., James M., Grants I. et al. Comparison of structural changes of cell surface carbohydrates in the eustachian tube epithelium of chinchillas infected with a *Streptococcus pneumoniae* neuraminidase-deficient mutant or its isogenic parent strain. *Microb. Pathog.* 2001; 31 (6): 309–317. DOI: 10.1006/mpat.2001.0473.
- Miller E.L., Abrudan M.I., Roberts I.S., Rozen D.E. Diverse ecological strategies are encoded by *Streptococcus pneumoniae* bacteriocin-like peptides. *Genome Biol. Evol.* 2016; 8 (4): 1072–1090. DOI: 10.1093/gbe/evw055.
- Lux T., Nuhn M., Hakenbeck R., Reichmann P. Diversity of bacteriocins and activity spectrum in *Streptococcus pneumoniae*. *J. Bacteriol.* 2007; 189 (21): 7741–7751. DOI: 10.1128/jb.00474-07.
- Ikryannikova L.N., Malakhova M.V., Lominadze G.G. et al. Inhibitory effect of streptococci on the growth of *M. catarrhalis* strains and the diversity of putative bacteriocin-like gene loci in the genomes of *S. pneumoniae* and its relatives. *AMB Express*. 2017; 7 (1): 218. DOI: 10.1186/s13568-017-0521-z.
- Hathaway L.J., Bättig P., Reber S. et al. *Streptococcus pneumoniae* detects and responds to foreign bacterial peptide fragments in its environment. *Open Biology*. 2014; 4 (4): 130224. DOI: 10.1098/rsob.130224.
- Iwase T., Uehara Y., Shinji H. et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature*. 2010; 465 (7296): 346–349. DOI: 10.1038/nature09074.
- Janek D., Zipperer A., Kulik A. et al. High frequency and diversity of antimicrobial activities produced by nasal *Staphylococcus* strains against bacterial competitors. *PLoS Pathog.* 2016; 12 (8): e1005812. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005812.
- Yan M., Pamp S.J., Fukuyama J. et al. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage. *Cell Host Microbe*. 2013; 14 (6): 631–640. DOI: 10.1016/j.chom.2013.11.005.
- Menberu M.A., Liu S., Cooksley C. et al. *Corynebacterium accolens* has antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* and Methicillin-resistant *S. aureus* pathogens isolated from the sinonasal niche of chronic rhinosinusitis patients. *Pathogens*. 2021; 10 (2): 207. DOI: 10.3390/pathogens10020207.

17. Abreu N.A., Nagalingam N.A., Song Y. et al. Sinus microbiome diversity depletion and *Corynebacterium tuberculoearicum* enrichment mediates rhinosinusitis. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4 (151): 151ra124. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003783.
18. Hardy B.L., Dickey S.W., Plaut R.D. et al. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* exploits *Staphylococcus aureus* virulence components in a novel polymicrobial defense strategy. *mBio.* 2019; 10 (1): e02491-18. DOI: 10.1128/mbio.02491-18.
19. Kiryukhina N.V., Melnikov V.G., Suvorov A.V. et al. Use of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* for elimination of *Staphylococcus aureus* from the nasal cavity in volunteers exposed to abnormal microclimate and altered gaseous environment. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2013; 5 (4): 233–238. DOI: 10.1007/s12602-013-9147-x.
20. Ramsey M.M., Freire M.O., Gabriliska R.A. et al. *Staphylococcus aureus* shifts toward commensalism in response to *corynebacterium* species. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 1230. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01230.
21. Stubbendieck R.M., May D.S., Chevrette M.G. et al. Competition among nasal bacteria suggests a role for Siderophore-mediated interactions in shaping the human nasal microbiota. *Appl. Environ. Microbiol.* 2019; 85 (10): e02406-18. DOI: 10.1128/AEM.02406-18.
22. Bomar L., Brugger S.D., Yost B.H. et al. *Corynebacterium accolens* releases antipneumococcal free fatty acids from human nostril and skin surface triacylglycerols. *MBio.* 2016; 7 (1): e01725-15. DOI: 10.1128/mbio.01725-15.
23. Wollenberg M.S., Claesen J., Escapa I.F. et al. Propionibacterium-produced coproporphyrin III induces *Staphylococcus aureus* aggregation and biofilm formation. *MBio.* 2014; 5 (4): e01286-14. DOI: 10.1128/mbio.01286-14.
24. Lo C.W., Lai Y.K., Liu Y.T. et al. *Staphylococcus aureus* hijacks a skin commensal to intensify its virulence: immunization targeting β -hemolysin and CAMP factor. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131 (2): 401–409. DOI: 10.1038/jid.2010.319.
25. Scholz C.F.P., Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2016; 66 (11): 4422–4432. DOI: 10.1099/ijsem.0.001367.
26. Shu M., Wang Y., Yu J. et al. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e55380. DOI: 10.1371/journal.pone.0055380.
27. Wang Y., Kuo S., Shu M. et al. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2014; 98 (1): 411–424. DOI: 10.1007/s00253-013-5394-8.
28. Christensen G.J.M., Scholz C.F.P., Enghild J. et al. Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. *BMC Genomics.* 2016; 17: 152. DOI: 10.1186/s12864-016-2489-5.
29. Escapa I.F., Chen T., Huang Y. et al. New insights into human nostril microbiome from the expanded human oral microbiome database (eHOMD): a resource for the microbiome of the human aerodigestive tract. 2018; 3 (6): e00187-18. DOI: 10.1101/347013.
30. Laufer A.S., Metlay J.P., Gent J.F. et al. Microbial communities of the upper respiratory tract and otitis media in children. *MBio.* 2011; 2 (1): e00245-10. DOI: 10.1128/mbio.00245-10.
31. Brugger S.D., Eslami S.M., Pettigrew M.M. et al. *Dolosigranulum pigrum* cooperation and competition in human nasal microbiota. *mSphere.* 2020; 5 (5): e00852-20. DOI: 10.1128/mSphere.00852-20.
32. Tashiro M., Ciborowski P., Klenk H.D. et al. Role of *Staphylococcus* protease in the development of influenza pneumonia. *Nature.* 1987; 325 (6104): 536–537. DOI: 10.1038/325536a0.
33. Tashiro M., Ciborowski P., Reinacher M. et al. Synergistic role of staphylococcal proteases in the induction of influenza virus pathogenicity. *Virology.* 1987; 157 (2): 421–430. DOI: 10.1016/0042-6822(87)90284-4.
34. Ayala V.I., Teijaro J.R., Farber D.L. et al. *Bordetella pertussis* infection exacerbates influenza virus infection through pertussis toxin-mediated suppression of innate immunity. *PLoS One.* 2011; 6 (4): e19016. DOI: 10.1371/journal.pone.0019016.
35. van den Bergh M.R., Biesbroek G., Rossen J.W.A. et al. Associations between pathogens in the upper respiratory tract of young children: interplay between viruses and bacteria. *PLoS One.* 2012; 7 (10): e47711. DOI: 10.1371/journal.pone.0047711.
36. de Steenhuijsen Piter W.A.A., Heinonen S., Hasrat R. et al. Nasopharyngeal microbiota, host transcriptome, and disease severity in children with respiratory syncytial virus infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (9): 1104–1115. DOI: 10.1164/rccm.201602-0220oc.
37. Short K.R., Vissers M., de Kleijn S. et al. Bacterial lipopolysaccharide inhibits influenza virus infection of human macrophages and the consequent induction of CD8⁺ T-cell immunity. *J. Innate Immun.* 2014; 6 (2): 129–139. DOI: 10.1159/000353905.
38. Abt M.C., Osborne L.C., Monticelli L.A. et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity.* 2012; 37 (1): 158–170. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.04.011.
39. Wang J., Li F., Sun R. et al. Bacterial colonization dampens influenza-mediated acute lung injury via induction of M2 alveolar macrophages. *Nat. Commun.* 2013; 4: 2106. DOI: 10.1038/ncomms3106.
40. Kanmani P., Clua P., Vizoso-Pinto M.G. et al. Respiratory commensal bacteria *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* Improves resistance of infant mice to respiratory syncytial virus and *Streptococcus pneumoniae* superinfection. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1613. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01613.
41. McCullers J.A., Rehg J.E. Lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: characterization of a mouse model and the role of platelet-activating factor receptor. *J. Infect. Dis.* 2002; 186 (3): 341–350. DOI: 10.1086/341462.
42. Nardelli C., Gentile I., Setaro M. et al. Nasopharyngeal microbiome signature in COVID-19 positive patients: can we definitively get a role to *Fusobacterium periodonticum*? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 11: 625581. DOI: 10.3389/fcimb.2021.625581.
43. Yoneda S., Loeser B., Feng J. et al. Ubiquitous sialometabolism present among oral fusobacteria. *PLoS One.* 2014; 9 (6): e99263. DOI: 10.1371/journal.pone.0099263.
44. Morniroli D., Gianni M.L., Consales A. et al. Human Sialome and Coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic: an understated correlation? *Front. Immunol.* 2020; 11: 1480. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01480.
45. Honarmand Ebrahimi K. SARS-CoV-2 spike glycoprotein-binding proteins expressed by upper respiratory tract bacteria may prevent severe viral infection. *FEBS Lett.* 2020; 594 (11): 1651–1660. DOI: 10.1002/1873-3468.13845.
46. Harvey H.A., Swords W.E., Apicella M.A. The mimicry of human glycolipids and glycosphingolipids by the lipooligosaccharides of pathogenic *Neisseria* and *Haemophilus*. *J. Autoimmun.* 2001; 16 (3): 257–262. DOI: 10.1006/jaut.2000.0477.
47. Rosas-Salazar C., Kimura K.S., Shilts M.H. et al. SARS-CoV-2 infection and viral load are associated with the upper respiratory tract microbiome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147 (4): 1226–1233.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.02.001.
48. Feehan A.K., Rose R., Nolan D.J. et al. Nasopharyngeal microbiome community composition and structure is associated with severity of COVID-19 disease and breathing treatment. *Appl. Microbiol.* 2021; 1 (2): 177–188. DOI: 10.3390/applmicrobiol1020014.
49. De Maio F., Posteraro B., Ponziani F.R. et al. Nasopharyngeal microbiota profiling of SARS-CoV-2 infected patients. *Biol. Proced. Online.* 2020; 22: 18. DOI: 10.1186/s12575-020-00131-7.
50. Zhang H., Ai J.W., Yang W. et al. Metatranscriptomic characterization of coronavirus disease 2019 identified a host transcriptional classifier associated with immune signaling. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (3): 376–385. DOI: 10.1093/cid/ciaa663.
51. Engen P.A., Naqib A., Jennings C. et al. Nasopharyngeal microbiota in SARS-CoV-2 positive and negative patients. *Biol. Proced. Online.* 2021; 23 (1): 10. DOI: 10.1186/s12575-021-00148-6.
52. Liu J., Liu S., Zhang Z. et al. Association between the nasopharyngeal microbiome and metabolome in patients with COVID-19. *Synth. Syst. Biotechnol.* 2021; 6 (3): 135–143. DOI: 10.1016/j.synbio.2021.06.002.
53. Ma S., Zhang F., Zhou F. et al. Metagenomic analysis reveals oropharyngeal microbiota alterations in patients with COVID-19. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021; 6 (1): 191. DOI: 10.1038/s41392-021-00614-3.

Поступила: 19.01.22

Принята к печати: 04.10.22

Received: January 19, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Старикова Елизавета Валентиновна — младший научный сотрудник лаборатории геномных исследований и вычислительной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 245-04-71; e-mail: estarikova@rcpcm.org (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6582-210X>)

Elizaveta V. Starikova, Researcher, Laboratory of Genomic Research and Computational Biology, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; tel.: (499) 245-04-71; e-mail: estarikova@rcpcm.org (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6582-210X>)

Галеева Юлия Сергеевна — лаборант-исследователь лаборатории геномных исследований и вычислительной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 245-04-71; e-mail: galeeva.yu@rcpcm.org (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6304-4607>)

Yuliya S. Galeeva, Research Assistant at Laboratory of Genomic Research and Computational Biology, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; tel.: (499) 245-04-71; e-mail: galeeva.yu@rcpcm.org (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6304-4607>)

Ильина Елена Николаевна — д. б. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующая лабораторией геномных исследований и вычислительной биологии, заместитель директора по науке Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 245-04-71; e-mail: ilinaen@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0130-5079>)

Elena N. Ilina, Doctor of Biology, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Genomic Studies and Computational Biology, Deputy Director for Science, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; tel.: (499) 245-04-71; e-mail: ilinaen@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0130-5079>)

Участие авторов

Старикова Е.В. — написание разделов «Введение», «Комменсалы, патогены и конкуренция», «Микробиота и вирусные инфекции» и «Микробиота верхних дыхательных путей и SARS-CoV-2»

Галеева Ю.С. — написание раздела «Проблемы и перспективы исследований микробиоты верхних дыхательных путей», создание иллюстраций

Ильина Е.Н. — разработка концепции, редактирование текста
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Starikova E.V. wrote the following sections: “Introduction”, “Commensals, pathogens and competition”, “Microbiota and viral infections”, and “Upper respiratory tract microbiota and SARS-CoV-2”.

Galeeva J.S. wrote the “Problems and prospects in upper respiratory microbiome research” section and created the illustrations.

Ilina E.N. designed this review and edited the text.

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the text, read and approved the final version before publication.