

Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека: биотопы и изменчивость

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 (ДП) человека представляют собой сложную систему, обладающую собственным микробным профилем. До недавнего времени основной интерес научного сообщества вызывали микробные сообщества легких, ассоциированные с различными заболеваниями. В период пандемии COVID-19 внимание специалистов сосредоточилось на микробиоте верхних ДП (ВДП), которая, предположительно, является одним из факторов, оказывающих влияние на течение вирусных инфекций. **Целью** работы явились систематизация и оценка известной к настоящему моменту информации о микробных сообществах каждого из отделов ВДП, однако особое внимание уделено предположительной барьерной функции респираторной микробиоты. **Заключение.** Приводятся данные, обобщающие известную информацию о микробных сообществах каждого из отделов ВДП и факторах, оказывающих влияние на состав респираторной микробиоты.

Ключевые слова: микробиом, верхние дыхательные пути, респираторные инфекции.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование отсутствовало.

Для цитирования: Старикова Е.В., Галеева Ю.С., Ильина Е.Н. Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека: биотопы и изменчивость. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 745–754. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-745-754

The upper respiratory tract microbiome and its role in human health: biotopes and variability

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

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

Abstract

Human respiratory tract is a complex system with a specific microbiological profile. Until recently, researchers were mostly interested in lung microbial communities associated with acute and chronic infections. The upper respiratory tract microbiota has gained attention during COVID-19 pandemic as it was proposed to be one of the factors affecting the course and the outcome of viral infections. **The aim.** In this review, we summarized the current knowledge about microbial communities in each section of the upper respiratory tract, considering the proposed barrier function of the respiratory microbiome. **Conclusion.** The facts provided in the first part of this review give a modern perspective on the structure of microbial communities of each part of the upper respiratory tract and factors that affect their variability.

Key words: microbiome, upper respiratory tract, respiratory infections.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. This study was not supported financially.

For citation: Starikova E.V., Galeeva Yu.S., Il'ina E.N. The upper respiratory tract microbiome and its role in human health: biotopes and variability. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 745–754 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-745-754

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

Изначально основной интерес исследователей вызывала микробиота дыхательных путей (ДП) 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 изучена в гораздо меньшей степени, но в недавнем времени привлекла особый интерес в связи с пандемией COVID-19. Высказаны предположения, что микробиота может являться одним из факторов, оказывающих влияние на развитие инфекции, ухудшая либо улучшая течение болезни.

В данном обзоре приводятся результаты анализа уже известной информации о микробных сообществах системы ВДП у здоровых взрослых, охарактеризованы особенности биотопов в каждом из отделов ВДП — преддверии носа, носовой полости, носоглотке и ротоглотке, а также данные исследований микробного состава околоносовых пазух, ранее считавшихся стерильными. Также рассматриваются факторы, ока-

зывающие влияние на состав микробиоты, — генетические детерминанты, которые обуславливают избирательность иммунной системы в отношении населяющих ДП микроорганизмов, отмечены изменения, которым микробиота подвергается под воздействием внешних факторов, — состава вдыхаемого воздуха, табачного дыма, сезонных изменений в атмосфере и при контакте с животными. Также приводятся данные исследований о зависимости состава микробиоты от социокультурных факторов.

Целью данного обзора явился сбор и анализ известной к настоящему моменту информации о микробных сообществах каждого из отделов ВДП и их предположительной барьерной функции.

Микробные биотопы верхних дыхательных путей

Верхний дыхательный тракт человека образован несколькими различными по строению анатомическими нишами, отличающимися по степени и форме соприкосновения с внешней средой, а также по степени насыщенности кислородом, что оказывает влияние на их микробный состав. К таким нишам относят преддверие носа, носовую полость, включающую 3 носовых хода, а также околоносовые пазухи, носоглотку и ротоглотку (рис. 1). И хотя часть населяющих ВДП микроорганизмов являются общими для всех отделов, в целом для них характерна нишевая дифференциация.

Преддверие носа

Из всей системы ВДП человека наибольший контакт с внешней средой имеет преддверие носа. В преддверии носа находятся вибриссы, которые образуют волосяную сетку, задерживающую крупные (> 3 мкм) частицы из вдыхаемого воздуха, а также серозные и сальные железы. Выделяемый железами кожный жир обуславливает колонизацию этих поверхностей преимущественно липофильными бактериями, такими как *Staphylococcus*, *Cutibacterium* и *Corynebacterium* [1, 2], которые способны метаболизировать кожные жиры до короткоцепочечных жирных кислот. Обогащенная кислородом среда и высокая влажность являются дополнительными факторами, способствующими росту *Corynebacterium* и *Staphylococcus aureus*. В небольших количествах в этой среде также присутствуют анаэробы типа *Bacteroidetes*.

Носовая полость

В полости носа происходит разогрев и увлажнение вдыхаемого воздуха. Поверхность полости носа выстлана слизистой оболочкой (муцином), которая способна задерживать микрочастицы размером 0,5–3 мкм (в т. ч. микроорганизмы), которые не были отфильтрованы в преддверии носа. В верхней части полости носа расположена обонятельная зона. По данным од-

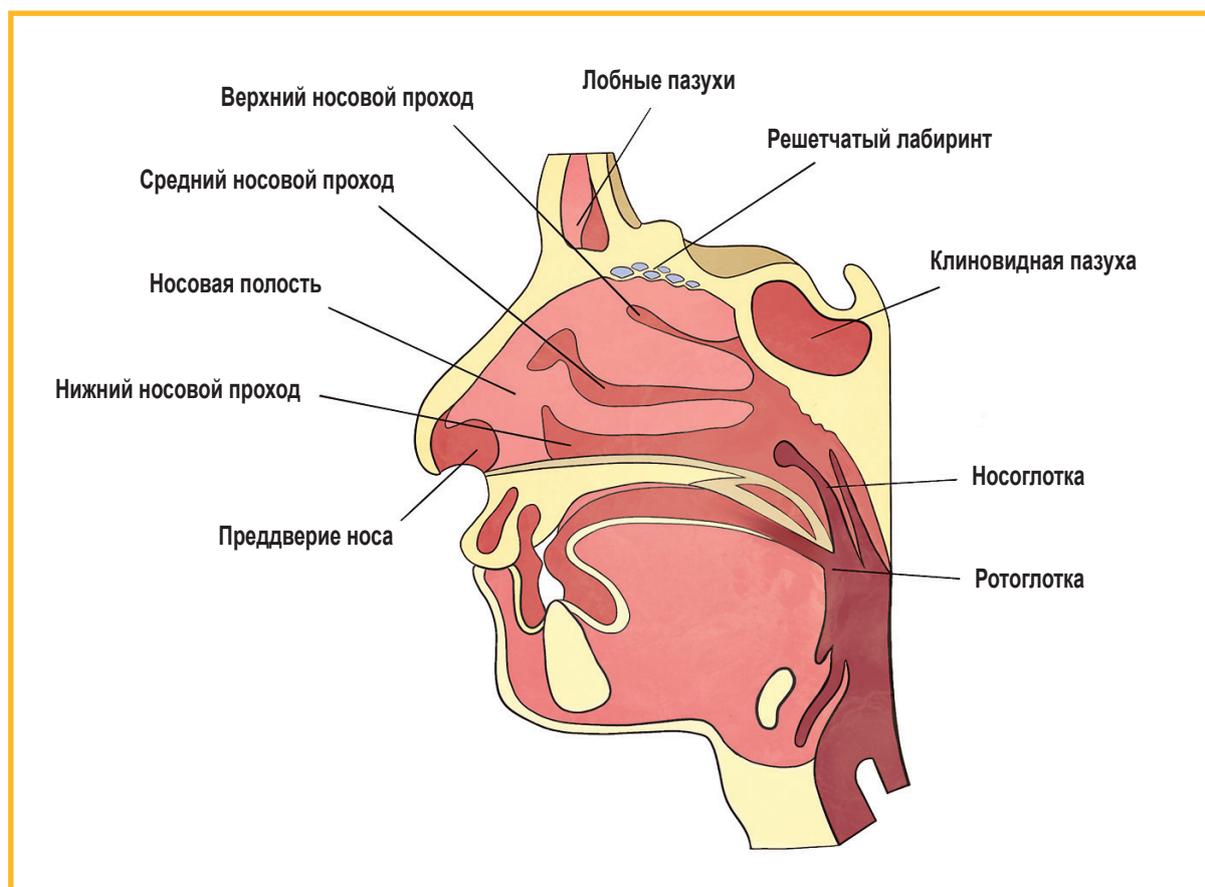


Рис. 1. Анатомия верхних дыхательных путей человека
Figure 1. Anatomy of the human upper respiratory tract

ного из недавних исследований отмечена возможная связь между обонянием и таксономическим составом микробиоты полости носа. Так, у добровольцев с пониженной обонятельной функцией наблюдалась повышенная представленность бутират-продуцирующих бактерий (в частности, *Porphyromonas* и *Faecalibacterium*) по сравнению с таковой у добровольцев с нормальным и хорошим обонянием [3]. В носовой полости также расположены вкусовые рецепторы, которые участвуют в обнаружении патогенных микроорганизмов и реализации иммунного ответа на них. Рецепторы горького вкуса способны узнавать бактериальные лактоны, которые служат сигнальными молекулами при образовании биопленок, формирующихся при достижении определенной концентрации лактонов. После такого узнавания рецепторы способны запускать каскад врожденных иммунных реакций, предотвращая таким образом колонизацию носовой полости патогенами [4].

Слизистая оболочка носа бедна питательными веществами, также в ней присутствуют органические кислоты и неорганические соли, способные ограничивать рост микроорганизмов.

Наибольшую представленность в носовой полости имеют бактерии типа *Actinobacteria*, в частности *Corynebacterium* и *Cutibacterium* [5]. Большинство этих бактерий являются симбионтами. Виды рода *Corynebacterium* ассоциированы со стабильностью микробиома носовой полости и пониженным риском возникновения инфекций у детей [6]. В то же время виды рода *Cutibacterium* (ранее *Propionibacterium*) часто встречаются в носовой полости подростков, в частности, *S. acnes*, которая считается причиной возникновения акне [7]. Также она является одной из наиболее представленных бактерий в носовой полости взрослых [8]. Часто в носовой полости встречаются бактерии рода *Peptoniphilus*, обнаруженные также в микробиоте влагалища и кишечника [3].

Следует отметить, что из всех участков тела человека полость носа в наибольшей степени населена археями. В основном они представлены метаногенными микроорганизмами родов *Methanosphaera* и *Methanobrevibacter*, встречающимися в кишечнике человека, а также аммоний-окислителем *Nitrososphaera*, часто обнаруживаемым на коже [9].

Околоносовые пазухи

Увлажнение и разогрев вдыхаемого воздуха также осуществляется в сообщающихся с носовой полостью околоносовых пазухах — гайморовых, лобных, клиновидной пазухе и решетчатом лабиринте, которые также, как и носовая полость, выстланы мерцательным эпителием, производящим слизь, которая через отверстия попадает в носовую полость.

Ранее считалось, что околоносовые пазухи в норме стерильны [10]. При использовании методов секвенирования ампликонов гена *16S* рРНК выявлен ряд микробных таксонов в пазухах носа здоровых людей. Обнаружены специфические таксоны, характерные для гайморовых пазух только здоровых

людей, а именно — ряд видов, относящихся к порядку *Lactobacillales* — *Lactobacillus sakei*, *Carnobacterium alterfunditum*, *Enterococcus mundtii* и *Pediococcus pentosaceus* [11]. На основании данных, полученных на животной модели, предполагается, что *L. sakei* может защищать эпителий гайморовых пазух от колонизации патогенными бактериями [11].

По данным исследования микробного состава решетчатого лабиринта и клиновидной пазухи с применением культуральных методов и полимеразной цепной реакции, в пазухах здоровых людей обнаруживались в основном такие бактерии, как *S. acnes* и *Staphylococcus epidermidis* [12]. Следует отметить, что данные микроорганизмы являются распространенными контаминантами и получение более полной картины микробного состава решетчатых пазух возможно лишь с применением некультуральных методов. При проведении более позднего исследования для анализа микробного состава образцов биопсии полости носа и околоносовых пазух больных и здоровых людей, включая решетчатый лабиринт, применялся метод секвенирования ампликонов гена *16S* рРНК [13]. Однако характерных таксонов, присутствующих в решетчатых пазухах и клиновидной пазухе здоровых людей, не выявлено по причине малых размеров выборок здоровых добровольцев [12, 13]. Анализ микробного состава лобных пазух здоровых добровольцев не проводился.

В целом данные о микробных сообществах околоносовых пазух на сегодняшний день крайне ограничены ввиду необходимости проведения биопсии для получения образцов, что создает сложности при наборе групп добровольцев для исследования.

Носоглотка

Через носоглотку проходит увлажненный и разогретый в носовой полости и околоносовых пазухах воздух и направляется к легким. Таким образом, в носоглотку попадают микроорганизмы, присутствующие также в преддверии носа и носовой полости, — аэробные грамположительные бактерии родов *Staphylococcus*, *Dolosigranulum*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* и др. Помимо упомянутых видов, также встречаются бактерии родов *Moraxella* и *Haemophilus*. В одном из исследований на основании данных секвенирования ампликонов гена *16S* рРНК образцов носоглотки 40 взрослых добровольцев выделено 5 типов микробных профилей, различающихся по представленности родов *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Dolosigranulum*, *Peptoniphilus* и *Prevotella* [14]. Один из таких профилей, характеризующийся большей вариабельностью микробного состава, был ассоциирован с колонизацией *Streptococcus pneumoniae* [14]. По данным более позднего исследования выделены микробные профили 4 типов в зависимости от доминирования в сообществе одного из следующих родов бактерий — *Streptococcus*, *Fusobacterium* или *Moraxella*, а также смешанный тип. Отмечено, что для носоглотки характерно наличие бактерии рода *Fusobacterium*, которая, согласно данным исследования [15], в носовой полости не обнаруживается.

Ротоглотка

В ротоглотку, анатомически соединенную с ротовой полостью, носоглоткой, гортанью, ведущей к трахее, и гортаноглоткой, ведущей в пищевод, попадает множество микроорганизмов различного происхождения. Считается, что ротоглотка является основным источником микроорганизмов, населяющих нижние ДП [16]. В ротоглотке наиболее часто встречаются бактерии родов *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Neisseria*, *Fusobacterium* и *Leptotrichia* (относительная представленность – 5–26 %), *Rothia*, *Haemophilus*, *Porphyromonas* и *Actinobacillus* (относительная представленность – 2–3 %) [17, 18], а также профили с доминированием *Corynebacterium* [19]. В недавнем исследовании на основании анализа образцов ($n = 304$) выделены 9 кластеров микробных профилей, в каждом из которых в разных соотношениях доминировали представители упомянутых родов [18].

На основании имеющихся данных сделано заключение о том, что некоторые бактерии (например, *Corynebacterium ssp.*) встречаются во всех отделах ВДП, при этом можно отметить виды, обнаруживаемые только в некоторых отделах. Микробное разнообразие ВДП увеличивается от преддверия носа к ротоглотке, однако для составления более полной картины требуется большее количество исследований микробиома у взрослых здоровых добровольцев.

Факторы, оказывающие влияние на состав микробиоты

В течение жизни респираторный тракт человека подвергается воздействию внутренних или внешних факторов. Данные факторы могут варьироваться в течение короткого или продолжительного времени в зависимости от местности, сезонности, образа жизни и потенциально влиять на микробиом верхнего респираторного тракта человека (рис. 2).

Генетика

Согласно данным ряда исследований, состав микробиоты ВДП может быть обусловлен генетическими факторами, в частности вариациями генов паттерн-распознающих рецепторов, которые связываются с компонентами бактериальных клеток, запуская каскад реакций врожденного иммунитета. Такие рецепторы, как TLR2 и TLR4, способны связываться с компонентами клеток грамположительных и грамотрицательных бактерий соответственно. Известно, что аллельные полиморфизмы данных генов приводят к снижению активности соответствующих рецепторных белков, что может, в свою очередь, определять соотношение грамположительных и грамотрицательных бактерий в микробиоме. Так, найдена ассоциация между полиморфизмами генов *Toll*-подобных рецеп-



Рис. 2. Факторы, оказывающие влияние на микробиом верхних дыхательных путей человека

Figure 2. Factors that affect microbiome of the upper respiratory tract

торов TLR2 и TLR4 и микробным составом носоглотки младенцев – варианты аллели гена TLR2 были ассоциированы с колонизацией грамположительной бактерией *S. aureus*, а гена TLR4 (в частности, полиморфизма Asp299Gly) – грамотрицательной бактерией *Moraxella catarrhalis* [20]. Однако в дальнейшем связь вероятности колонизации носоглотки младенцев *M. catarrhalis* с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR4 подтвердилась [21].

Проводились исследования, в которых оценивалась связь других генов, задействованных в реакциях врожденного иммунного ответа, с микробным составом ДП, по результатам которых для вариантных аллелей гена манноза-связывающего лектина MBL показана ассоциация с колонизацией *S. pneumoniae*, *S. aureus* и другими видами рода *Staphylococcus* [20]. Отмечена также связь аллельных вариантов промотора гена Toll-подобного рецептора TLR9 с постоянным присутствием *S. aureus* в полости носа у взрослых [22]. Показано, что колонизация носоглотки у младенцев *S. pneumoniae* ассоциирована с генетическим вариантом G-152A интерлейкина (IL)-17 [23].

Также сообщается о связи сниженной представленности бактерий рода *Dermacoccus*, обнаруженных в преддверии носа, с определенным полиморфизмом гена *TINCR* – гена длинной некодирующей РНК, отвечающей за дифференциацию эпидермиса, а также связывающейся с транскриптом гена пептидогликан-распознающего белка PGLYRP3. Белок, кодируемый данным геном, обладает бактерицидными свойствами. Эти данные указывают на роль бактерии рода *Dermacoccus* в поддержании структуры и барьерной функции эпителия носовой полости [24]. Обнаружена связь представленности неустановленного рода семейства *Micrococcaceae* с миссенс-мутацией в последовательности гена пептидогликан-распознающего белка PGLYRP4 [24].

Таким образом, на основании пока еще немногочисленных исследований о связи респираторной микробиоты с генетическими факторами можно заключить, что на бактериальный состав ДП могут оказывать влияние полиморфизмы генов, связанных с узнаванием компонентов бактериальных клеток.

Сезонность

В среднем человек ежедневно вдыхает до 10 000 л воздуха, состав которого может меняться в зависимости от времени года как по физическим параметрам (температура, влажность), так и по составу (микроорганизмы, пыльца, загрязняющие вещества) [25]. С течением времени данные факторы могут оказывать влияние на структуру бактериального сообщества ВДП человека.

По данным исследования временной динамики бактериальной флоры преддверия носа у здоровых добровольцев в течение 15 мес. выявлено, что смена сезонов вносит вклад в колебания представленности таких видов, как *C. acnes*, численность которого была выше в период с февраля по апрель, и *Staphylococcus epidermidis*, численность которого у подавляющего

большинства добровольцев возрастала в период с февраля по август [26].

В лонгитюдном исследовании в течение 2 лет изучалось бактериальное сообщество среднего носового хода у здоровых людей ($n = 4$) путем секвенирования ампликонов гена *16S* рРНК [27]. По результатам анализа 128 образцов выявлены колебания численности бактерий родов *Acidocella*, *Asticcacaulis* и семейства *Hyphomicrobiaceae* при сравнении сезонов разных лет [27].

При исследовании влияния внешних факторов на микробиом носоглотки у здоровых взрослых ($n = 40$) замечена повышенная относительная представленность родов *Streptococcus* и *Prevotella* в осенний период, а также повышенная представленность бактерий рода *Symbiobacterium* в весенний сезон [28].

Сезонная варибельность микробиоты носоглотки у детей ($n = 96$) в возрасте 18 мес. изучена методом пиросеквенирования ампликонов гена *16S* рРНК [29]. Для изучения влияния сезона у 50 детей мазки из носоглотки отбирались в осенне-зимний, еще у 40 – в весенний периоды. Весной наблюдалось увеличение представленности родов *Bacillus*, *Flavobacterium* и *Brevibacillus*, в то время как род *Cutibacterium* в большей степени был ассоциирован с осенью и зимой [29]. При анализе микробиома носоглотки у детей ($n = 364$) в возрасте 1 мес. выявлено, что бактериальное сообщество у детей, рожденных в летний сезон, характеризовалось повышенным альфа-разнообразием, а также преобладанием класса *Bacilli* и альфа-протеобактерий порядка *Rhizobiales* по сравнению с таковыми у детей, рожденных в другое время года [30].

Полученные результаты позволяют предположить, что, хотя сезонные сдвиги в разнообразии бактериальных сообществ происходят, их направление предсказать сложно, что обусловлено рядом факторов, связанных с индивидуальной варибельностью микробиомов и влиянием окружающей среды.

Состав воздуха

В городских условиях люди проводят в помещениях до 90 % времени, при этом их ВДП подвергаются воздействию газовых примесей и загрязнителей, а также мелких частиц и микроорганизмов, присутствующих во вдыхаемом воздухе.

Согласно данным Агентства по охране и защите окружающей среды, твердые частицы, присутствующие в городском воздухе, подразделяются на 3 класса в соответствии с их размером. Частицы класса PM10 относятся к крупным (диаметр – 2,5–10 мкм), такие частицы способны проникать в ВДП (нос, носоглотка, ротоглотка) и задерживаться там [31]. Мелкие частицы диаметром < 2,5 мкм относятся к классу PM2.5. Такие частицы могут проникнуть в бронхи и верхние бронхиолы, а самые мелкие частицы (PM1 < 1 мкм) способны проникать в альвеолы и попадать в систему кровообращения [31–33]. Степень загрязнения воздуха определяется концентрацией таких частиц. Показано, что относительная представленность родов *Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Campylobacter*,

Capnocytophaga, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus* и *Moraxella* в ротоглотке человека уменьшается по мере увеличения степени загрязнения воздуха [34]. Относительная численность родов *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Streptococcus* и *Moraxella* увеличивается в ротоглотке человека после воздействия высоких концентраций PM_{2,5} / PM₁₀ [35]. При исследовании влияния концентрации частиц PM₁₀ и PM_{2,5} на микрофлору носовой полости здоровых добровольцев ($n = 40$) выявлена положительная ассоциация между представленностью рода *Moraxella* и повышенной концентрацией частиц PM₁₀ и PM_{2,5} в воздухе на микробиоме носа человека [36].

Помимо уже упоминавшихся твердых частиц, во вдыхаемом воздухе также присутствуют газообразные загрязнители, в основном оксиды азота (NO_x), оксиды серы и озон (O₃) [37]. Влияние кратковременного воздействия озона на микробиоту ДП здоровых молодых людей ($n = 30$) изучено в исследовании [38]. После воздействия озона на микробиом преддверия носа наблюдалось увеличение численности представителей семейств *Moraxellaceae* и *Pseudomonadaceae*. Кроме того, бактериальное сообщество группы людей, подвергшихся воздействию озона, отличалось более низким альфа-разнообразием и повышенным бета-разнообразием по сравнению с таковым у лиц контрольной группы [38].

Помимо атмосферного воздуха города, загрязнители также присутствуют в жилище человека в виде частиц пыли. В комнатной пыли может присутствовать до 500–1 000 различных видов бактерий и грибов. Бактериальное сообщество комнатной пыли представлено родами *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Rothia*, *Haemophilus*, *Paracoccus* и *Corynebacterium* [39, 40]. Микробиом комнатной пыли характеризуется родами *Aureobasidium*, *Leptosphaerulina*, *Cryptococcus*, *Epicoccum*, *Aspergillus*, *Malassezia*, *Spegazzinia*, *Aureobasidium*, *Sphaerellopsis*, *Curvularia*, *Saccharomyces* и *Penicillium* [39–41]. Разнообразие грибковых сообществ в помещениях в основном зависит от внешней среды, в то время как на бактериальный состав чаще влияют жильцы, домашние животные и методы вентиляции [41–43]. О влиянии состава комнатной пыли на микробиом ВДП здорового человека на данный момент известно немного. Основные исследования в данной области сосредоточены на воздействии микроорганизмов комнатной пыли на течение некоторых респираторных заболеваний и проявление аллергических реакций [44–46].

Курение

ВДП человека непосредственно контактируют с вдыхаемым табачным дымом, что может внести изменения в их бактериальный состав из-за воздействия химических и физических факторов, связанных с курением. Регулярное воздействие сигаретного дыма нарушает функционирование мукоцилиарного клиренса, который обеспечивает защиту слизистой оболочки органов дыхания от внешних воздействий [47]. Кроме того, сигареты содержат широкий спектр потенциальных патогенов, включая *Acinetobacter*, *Ва-*

cillus, *Burkholderia*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Serratia* [48, 49]. Перечисленные факторы ведут к изменению микробного сообщества ВДП и могут способствовать нарушению его гомеостаза.

Согласно результатам исследования с участием курящих ($n = 20$) и некурящих ($n = 20$) добровольцев, из носоглотки курильщиков чаще выделялись такие оппортунистические патогены, как *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *M. catarrhalis* [50]. Также с помощью метода секвенирования ампликонов гена 16S рРНК удалось установить, что микробиота носоглотки курильщиков или бывших курильщиков положительно ассоциирована с родами *Corynebacterium* и *Staphylococcus* [15]. В носоглотке курильщиков выявлено увеличение представленности бактерий родов *Eggerthella*, *Dorea*, *Anaerovorax*, *Eubacterium*, *Abiotrophia* и существенное снижение бактерий рода *Shigella* [51].

В ротоглотке курильщиков по сравнению с некурящими повышена представленность бактерий родов *Megasphaera*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Actinomyces* и *Atopobium*, в то время как численность таких представителей нормальной микробиоты ротоглотки, как *Capnocytophaga*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* и *Neisseria*, снижена [51]. При исследовании микробиоты ротоглотки взрослых людей ($n = 529$) такие бактерии, как *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Veillonella* и *Gemella*, были отрицательно ассоциированы с курением, при этом у курящих людей наблюдалось увеличение численности видов *Streptococcus parasanguinis*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus salivarius* и *Streptococcus thermophilus* [52].

На микробиом ВДП человека оказывает влияние не только непосредственно курение, но и пассивное вдыхание сигаретного дыма. Из мазков среднего носового хода у детей 6–12 лет, подвергавшихся воздействию пассивного курения, значительно чаще выделялись *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* по сравнению с таковыми у детей, не подвергавшихся воздействию сигаретного дыма [53]. По данным работы [54], показано, что *S. pneumoniae* чаще выделялся из мазков носоглотки у детей курящих матерей по сравнению с некурящими.

Таким образом, по результатам достаточного числа исследований продемонстрировано, что курение сигарет приводит к изменению микробного сообщества ВДП у человека. Так, для отдела ротоглотки прослеживается тенденция к увеличению численности представителей бактерий рода *Streptococcus* и уменьшению представленности родов *Fusobacterium* и *Neisseria* в ответ на курение. Кроме того, как у взрослых, так и у детей при пассивном вдыхании сигаретного дыма увеличивается риск бессимптомного носительства ряда оппортунистических патогенов.

Взаимодействие с животными

Люди в течение жизни могут контактировать с домашними животными, среди которых как животные-компаньоны (кошки, собаки и т. д.), так и сельскохозяйственные животные (свиньи, коровы и т. д.). При этом между человеком и животными может происходить

обмен бактериальными сообществами верхнего респираторного тракта.

Сельскохозяйственная деятельность, сопряженная с выращиванием животных в замкнутых помещениях, в которых содержится большое количество крупного или мелкого рогатого скота, оказывает влияние на состав воздуха в пределах фермерского хозяйства [55]. Работники ферм в течение рабочего дня вдыхают воздух с высокой бактериальной нагрузкой, источниками которой служат не только сами животные, но и их фекалии, корма и подстилки [55, 56]. Длительное и регулярное воздействие воздуха с ферм и частый контакт с животными могут оказывать влияние на микробиоту ВДП человека.

Методом секвенирования ампликонов гена *16S* рРНК исследовалось влияние свиноводческой деятельности на микробиоту носовой полости у человека. Проанализированы мазки из переднего и заднего отделов полости носа у свиноводов ($n = 43$), мазки из передней полости носа у свиней ($n = 56$) и 27 проб воздуха, взятых вблизи загонов для свиней. В качестве контроля послужили мазки из передней полости носа у работников ($n = 17$) с коровьих ферм и добровольцев ($n = 26$), не контактировавших с животными. Выявлено, что микробиомы у свиней, свиноводов и проб воздуха имеют схожий бактериальный состав, отличный от таковых в контроле, а самыми многочисленными семействами, ассоциированными со свиноводством, являются *Veillonellaceae*, *Staphylococcaceae*, *Prevotellaceae* и *Lactobacillaceae* [57].

По результатам исследования, включавшего образцы воздуха из 8 свинарников, в мазках из носоглотки у работников свиноводческих хозяйств и лиц, не занимающихся животноводством, также были обнаружены существенные различия в бактериальном составе носоглотки между участниками целевой и контрольной групп [58]. Согласно результатам данного исследования, *Klebsiella*, *Prevotella*, *Moraxella*, *Clostridium* наиболее характерны для микробиома носоглотки у фермеров [58]. В этой же работе в носоглотке у работников ферм обнаружено присутствие некоторых оппортунистических патогенов, отсутствующих у лиц контрольной группы, – *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile* и метициллин-резистентный *S. aureus* [58].

При анализе мазков из носа и глотки у добровольцев ($n = 1\ 342$) выявлено, что фермеры, контактирующие с домашним скотом (в особенности со свиньями), чаще являются носителями *S. aureus* со множественной лекарственной устойчивостью, тетрациклин-резистентного *S. aureus* и *S. aureus*, ассоциированного с животноводством, по сравнению с таковыми у тех, кто не работает с животными [59]. Одной из патогенных бактерий, которые могут передаваться от свиньи к человеку, является *Streptococcus suis*. Согласно исследованиям, *S. suis* колонизирует ВДП свиней, в особенности носовую полость и миндалины [60, 61] и способна передаваться человеку при контакте с инфицированными свиньями или при употреблении инфицированного мяса [62, 63].

При исследовании микробиомов передних носовых проходов у работников ($n = 21$) коровьей молоч-

ной фермы и офисных работников ($n = 18$) показано, что относительная представленность *Paraprevotella*, *Bacteroides*, *Parapedobacter* и *Psychrobacter* у работников ферм выше, чем у сотрудников офиса, в то время как представленность родов *Pseudomonas*, *Xanthomonas* и *Staphylococcus* – ниже [64].

Контакт с сельскохозяйственными животными вызывает изменения в бактериальном сообществе верхнего респираторного тракта человека, но данные изменения неустойчивы во времени. При анализе микробиоты носовой полости у работников ($n = 7$) свинных ферм показано, что после 50-дневного перерыва в работе их микробиом имел пониженное альфа-разнообразие по сравнению с таковым в период работы на ферме. Микробиом у бывших работников свиноводческой фермы приближается по таксономическому составу к таковому у лиц, не контактировавших с животными [65].

Тесный контакт с сельскохозяйственными животными сопряжен с большой микробной нагрузкой и является сильнодействующим фактором, который влияет на микробиом ВДП у человека. При этом лишь небольшое число людей работают на фермах, в то время как гораздо большее число людей содержат животных-компаньонов – кошек и собак, обладающих своей характерной микробиотой. При изучении бактериального состава слизистой оболочки носа у владельцев кошек и собак ($n = 20$) и их питомцев культуральными методами идентифицированы 17 видов бактерий, встречающихся как у людей, так и у животных. Самыми распространенными общими видами у питомцев и их владельцев были *Staphylococcus intermedius*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter lwoffii*, *Pseudomonas putida* и *S. aureus* [66]. По результатам анализа образцов микробных сообществ, полученных из ноздрей здоровых лиц и их питомцев методом секвенирования ампликонов гена *16S* рРНК, выявлено, что микробиом из ноздрей владельцев домашних животных характеризуется большим альфа-разнообразием по сравнению с таковым у лиц без домашних питомцев [67].

Предполагается, что между бактериальными сообществами ВДП человека и животных происходит обмен бактериями, поскольку микробиом ДП у лиц, которые находятся в тесном контакте с животными, имеет свои отличительные особенности.

Социокультурные факторы

На микробиом человека оказывает воздействие не только окружающая среда, но и социально-экономические факторы, такие как уровень дохода семьи, число членов семьи, район проживания, частые посещения мест большого скопления людей и т. д. Исследование влияния социокультурных факторов на микробиом ВДП человека основано на изучении распространенности потенциальных патогенов – *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *Neisseria meningitidis* и *S. pneumoniae* в здоровой детской популяции.

При изучении мазков из носоглотки у здоровых детей выявлено, что у учащихся школ с низким со-

циально-экономическим индексом чаще выделялись такие оппортунистические патогены, как *M. catarrhalis* и *S. aureus* по сравнению с таковыми у детей из школ с высоким социально-экономическим индексом [68]. Также в носоглотке у детей из семей с низким социальным статусом чаще обнаруживались бактерии вида *S. pneumoniae*, резистентные к пенициллину, что связано с тем, что дети, посещающие школу с низким социально-экономическим индексом, живут в более тесных условиях и менее комфортном жилье по сравнению с детьми из школ с высоким социально-экономическим индексом [68]. Доход семьи значительно связан с альфа-разнообразием микробиоты носоглотки у младенцев, при этом пониженное альфа-разнообразие коррелировало с таковым у детей, проживающих в семьях с низким уровнем дохода [30]. Дети из многодетных семей с низким экономическим статусом являлись бессимптомными носителями оппортунистического патогена вида *N. meningitidis* [69, 70]. При анализе мазков из носоглотки у здоровых детей ($n = 1\,723$) выявлено, что наличие старших братьев и сестер, случаев длительного посещения дневного детского сада и проживание в сельской местности оказывали значительное влияние на наличие таких оппортунистических патогенов, как *M. catarrhalis*, *N. meningitidis* и *S. pneumoniae*, особенно у детей в возрасте 1–5 лет [71].

Таким образом, число членов и доход семьи, а также проживание большого числа людей в тесных помещениях связаны с риском бессимптомного носительства ряда оппортунистических патогенов в детском возрасте. Вопрос о влиянии социокультурных факторов на состав микробиоты ВДП у взрослых на данный момент не изучен.

Заключение

В работе представлены результаты анализа известной на сегодняшний день информации о микробных сообществах каждого из отделов ВДП, при этом отмечены факторы, оказывающие влияние на состав микробиоты ДП. В дальнейшем планируется к публикации продолжение обзора, в котором будут рассмотрены вопросы о предположительной барьерной функции респираторной микробиоты, а также данные о взаимодействиях комменсальных и патогенных микроорганизмов.

Литература / References

- Zhou Y., Mihindukulasuriya K.A., Gao H. et al. Exploration of bacterial community classes in major human habitats. *Genome Biol.* 2014; 15 (5): R66. DOI: 10.1186/gb-2014-15-5-r66.
- Oh J., Byrd A.L., Deming C. et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014; 514 (7520): 59–64. DOI: 10.1038/nature13786.
- Koskinen K., Reichert J.L., Hoier S. et al. The nasal microbiome mirrors and potentially shapes olfactory function. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 1296. DOI: 10.1038/s41598-018-19438-3.
- Tizzano M., Gulbransen B.D., Vandenbeuch A. et al. Nasal chemosensory cells use bitter taste signaling to detect irritants and bacterial signals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (7): 3210–3215. DOI: 10.1073/pnas.0911934107.
- Lemon K.P., Klepac-Ceraj V., Schiffer H.K. et al. Comparative analyses of the bacterial microbiota of the human nostril and oropharynx. *mBio.* 2010; 1 (3): e00129-10. DOI: 10.1128/mBio.00129-10.
- Ta L.D.H., Yap G.C., Tay C.J.X. et al. Establishment of the nasal microbiota in the first 18 months of life: Correlation with early-onset rhinitis and wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142 (1): 86–95. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.032.
- Ahluwalia J., Borok J., Haddock E.S. et al. The microbiome in pre-adolescent acne: Assessment and prospective analysis of the influence of Benzoyl peroxide. *Pediatr. Dermatol.* 2019; 36 (2): 200–206. DOI: 10.1111/pde.13741.
- Ramakrishnan V.R., Feazel L.M., Gitomer S.A. et al. The microbiome of the middle meatus in healthy adults. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e85507. DOI: 10.1371/journal.pone.0085507.
- Pausan M.R., Csorba C., Singer G. et al. Exploring the archaeome: detection of archaeal signatures in the human body. *Front. Microbiology.* 2019; 10: 2796. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02796.
- Abou-Hamad W., Matar N., Elias M. et al. Bacterial flora in normal adult maxillary sinuses. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2009; 23 (3): 261–263. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3317.
- Abreu N.A., Nagalingam N.A., Song Y. et al. Sinus microbiome diversity depletion and *Corynebacterium tuberculostearicum* enrichment mediates rhinosinusitis. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4 (151): 151ra124. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003783.
- Boase S., Foreman A., Cleland E. et al. The microbiome of chronic rhinosinusitis: culture, molecular diagnostics and biofilm detection. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 210. DOI: 10.1186/1471-2334-13-210.
- Koeller K., Herlemann D.P.R., Schuldt T. et al. Microbiome and culture based analysis of chronic rhinosinusitis compared to healthy sinus mucosa. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 643. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00643.
- Cremers A.J., Zomer A.L., Gritzfeld J.F. et al. The adult nasopharyngeal microbiome as a determinant of pneumococcal acquisition. *Microbiome.* 2014; 2: 44. DOI: 10.1186/2049-2618-2-44.
- De Boeck I., Wittouck S., Wuyts S. et al. Comparing the healthy nose and nasopharynx microbiota reveals continuity as well as niche-specificity. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 2372. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02372.
- Watson R.L., de Koff E.M., Bogaert D. Characterising the respiratory microbiome. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (2): 1801711. DOI: 10.1183/13993003.01711-2018.
- Castro-Nallar E., Bendall M.L., Pérez-Losada M. et al. Composition, taxonomy and functional diversity of the oropharynx microbiome in individuals with schizophrenia and controls. *Peer. J.* 2015; 3: e1140. DOI: 10.7717/peerj.1140.
- van den Munckhof E.H.A., Hafkamp H.C., de Kluijver J. et al. Nasal microbiota dominated by *Moraxella* spp. is associated with respiratory health in the elderly population: a case control study. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 181. DOI: 10.1186/s12931-020-01443-8.
- Chen Y., Xu C., Zhong C. et al. Temporal characteristics of the oropharyngeal and nasal microbiota structure in crewmembers stayed 180 days in the controlled ecological life support system. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 617696. DOI: 10.3389/fmicb.2020.617696.
- Vuononvirta J., Toivonen L., Gröndahl-Yli-Hannuksela K. et al. Nasopharyngeal bacterial colonization and gene polymorphisms of Mannose-binding lectin and Toll-like receptors 2 and 4 in infants. *PLoS One.* 2011; 6 (10): e26198. DOI: 10.1371/journal.pone.0026198.
- Vuononvirta J., Peltola V., Mertsola J., He Q. Risk of repeated *Moraxella catarrhalis* colonization is increased in children with Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32 (11): 1185–1188. DOI: 10.1097/INF.0b013e31829e6df2.
- Nurjadi D., Heeg K., Weber A.N.R., Zanger P. Toll-like receptor 9 (TLR-9) promoter polymorphisms and gene expression are associated with persistent *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018; 24 (11): 1210.e7–1210.e12. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.02.014.
- Vuononvirta J., Peltola V., Ilonen J. et al. The gene polymorphism of IL-17 G-152A is associated with increased colonization of *Streptococcus pneumoniae* in young Finnish children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015; 34 (9): 928–932. DOI: 10.1097/INF.0000000000000691.
- Igartua C., Davenport E.R., Gilad Y. et al. Host genetic variation in mucosal immunity pathways influences the upper airway microbiome. *Microbiome.* 2017; 5 (11): 16. DOI: 10.1186/s40168-016-0227-5.

25. Houpt E.R. Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and disease. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41 (5): 768–768. DOI: 10.1086/432586.
26. Camarinha-Silva A., Jáuregui R., Pieper D.H., Wos-Oxley M.L. The temporal dynamics of bacterial communities across human anterior nares. *Environ. Microbiol Rep.* 2012; 4 (1): 126–132. DOI: 10.1111/j.1758-2229.2011.00313.x.
27. Wagner Mackenzie B., Chang K., Zoing M. et al. Longitudinal study of the bacterial and fungal microbiota in the human sinuses reveals seasonal and annual changes in diversity. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 17416. DOI: 10.1038/s41598-019-53975-9.
28. Zhao H., Chen S., Yang F. et al. Alternation of nasopharyngeal microbiota in healthy youth is associated with environmental factors: implication for respiratory diseases. *Int. J. Environ. Health Res.* 2022; 32 (5): 952–962. DOI: 10.1080/09603123.2020.1810209.
29. Bogaert D., Keijsers B., Huse S. et al. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One.* 2011; 6 (2): e17035. DOI: 10.1371/journal.pone.0017035.
30. Schoos A.M.M., Kragh M., Ahrens P. et al. Season of birth impacts the neonatal nasopharyngeal microbiota. *Children (Basel).* 2020; 7 (5): 45. DOI: 10.3390/children7050045.
31. Johnston J.R. Hazard prevention and control in the work environment: airborne dust. Protection of the human environment occupational health and environmental health. Series, Geneva, 1999, World Health Organization WHO/SDE/OEH/99.14: English only. *Ann. Occup. Hyg.* 2000; 44 (5): 405. DOI: 10.1093/annhyg/44.5.405.
32. Kreyling W.G., Hirn S., Möller W. et al. Air-blood barrier translocation of tracheally instilled gold nanoparticles inversely depends on particle size. *ACS Nano.* 2014; 8 (1): 222–233. DOI: 10.1021/nn403256v.
33. Kreyling W.G., Semmler-Behnke M., Takenaka S., Möller W. Differences in the biokinetics of inhaled nano- versus micrometer-sized particles. *Acc. Chem. Res.* 2013; 46 (3): 714–722. DOI: 10.1021/ar300043r.
34. Li X., Sun Y., An Y. et al. Air pollution during the winter period and respiratory tract microbial imbalance in a healthy young population in Northeastern China. *Environ. Pollut.* 2019; 246: 972–979. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.12.083.
35. Qin T., Zhang F., Zhou H. et al. High-Level PM_{2.5}/PM₁₀ exposure is associated with alterations in the human pharyngeal microbiota composition. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 54. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00054.
36. Mariani J., Favero C., Spinazzè A. et al. Short-term particulate matter exposure influences nasal microbiota in a population of healthy subjects. *Environ. Res.* 2018; 162: 119–126. DOI: 10.1016/j.envres.2017.12.016.
37. Fajersztajn L., Veras M., Barrozo L.V., Saldiva P. Air pollution: a potentially modifiable risk factor for lung cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2013; 13 (9): 674–678. DOI: 10.1038/nrc3572.
38. Niu Y., Chen R., Wang C. et al. Ozone exposure leads to changes in airway permeability, microbiota and metabolome: a randomised, double-blind, crossover trial. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (3): 2000165. DOI: 10.1183/13993003.00165-2020.
39. Gupta S., Hjelmsø M.H., Lehtimäki J. et al. Environmental shaping of the bacterial and fungal community in infant bed dust and correlations with the airway microbiota. *Microbiome.* 2020; 8 (1): 115. DOI: 10.1186/s40168-020-00895-w.
40. Hanson B., Zhou Y., Bautista E.J. et al. Characterization of the bacterial and fungal microbiome in indoor dust and outdoor air samples: a pilot study. *Env. Sci. Process. Impacts.* 2016; 18 (6): 713–724. DOI: 10.1039/c5em00639b.
41. Shan Y., Guo J., Fan W. et al. Modern urbanization has reshaped the bacterial microbiome profiles of house dust in domestic environments. *World Allergy Organ. J.* 2020; 13 (8): 100452. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100452.
42. Fujimura K.E., Johnson C.C., Ownby D.R. et al. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (2): 410–2, 412.e1–3. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.042.
43. Dannemiller K.C., Gent J.F., Leaderer B.P., Peccia J. Influence of housing characteristics on bacterial and fungal communities in homes of asthmatic children. *Indoor Air.* 2016; 26 (2): 179–192. DOI: 10.1111/ina.12205.
44. Sharpe R.A., Bearman N., Thornton C.R. et al. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 110–122. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.002.
45. Ciaccio C.E., Barnes C., Kennedy K. et al. Home dust microbiota is disordered in homes of low-income asthmatic children. *J. Asthma.* 2015; 52 (9): 873–880. DOI: 10.3109/02770903.2015.1028076.
46. Fu X., Norbäck D., Yuan Q. et al. Indoor microbiome, environmental characteristics and asthma among junior high school students in Johor Bahru, Malaysia. *Environ. Int.* 2020; 138: 105664. DOI: 10.1016/j.envint.2020.105664.
47. Prasetyo A., Sadhana U., Budiman J. Nasal mucociliary clearance in smokers: a systematic review. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021; 25 (1): e160–169. DOI: 10.1055/s-0040-1702965.
48. Sapkota A.R., Berger S., Vogel T.M. Human pathogens abundant in the bacterial metagenome of cigarettes. *Environ. Health Perspect.* 2010; 118 (3): 351–356. DOI: 10.1289/ehp.0901201.
49. Arcavi L., Benowitz N.L. Cigarette smoking and infection. *Arch. Int. Med.* 2004; 164 (20): 2206–2216. DOI: 10.1001/archinte.164.20.2206.
50. Brook I., Gober A.E. Recovery of potential pathogens and interfering bacteria in the nasopharynx of smokers and nonsmokers. *Chest.* 2005; 127 (6): 2072–2075. DOI: 10.1378/chest.127.6.2072.
51. Charlson E.S., Chen J., Custers-Allen R. et al. Disordered microbial communities in the upper respiratory tract of cigarette smokers. *PLoS One.* 2010; 5 (12): e15216. DOI: 10.1371/journal.pone.0015216.
52. Turek E.M., Cox M.J., Hunter M. et al. Airway microbial communities, smoking and asthma in a general population sample. *EBio-Medicine.* 2021; 71: 103538. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103538.
53. Bugova G., Janickova M., Uhliarova B. et al. The effect of passive smoking on bacterial colonisation of the upper airways and selected laboratory parameters in children. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2018; 38 (5): 431–438. DOI: 10.14639/0392-100X-1573.
54. Greenberg D., Givon-Lavi N., Broides A. et al. The contribution of smoking and exposure to tobacco smoke to Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae carriage in children and their mothers. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42 (7): 897–903. DOI: 10.1086/500935.
55. Douglas P., Robertson S., Gay R. et al. A systematic review of the public health risks of bioaerosols from intensive farming. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2018; 221 (2): 134–173. DOI: 10.1016/j.ijheh.2017.10.019.
56. Gilbert Y., Duchaine C. Bioaerosols in industrial environments: a review. *J. Environmental Eng. Sci.* 2014; 9 (1): 4–19. DOI: 10.1680/jees.2014.9.1.4.
57. Kraemer J.G., Ramette A., Aebi S. et al. Influence of pig farming on the human nasal microbiota: key role of airborne microbial communities. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018; 84 (6): e02470-17. DOI: 10.1128/AEM.02470-17.
58. Mbareche H., Veillette M., Pilote J. et al. Bioaerosols play a major role in the nasopharyngeal microbiota content in agricultural environment. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16 (8): 1375. DOI: 10.3390/ijerph16081375.
59. Wardyn S.E., Forshey B.M., Farina S.A. et al. Swine farming is a risk factor for infection with and high prevalence of carriage of multidrug-resistant Staphylococcus aureus. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 61 (1): 59–66. DOI: 10.1093/cid/civ234.
60. Arends J.P., Hartwig N., Rudolph M., Zanen H.C. Carrier rate of Streptococcus suis capsular type 2 in palatine tonsils of slaughtered pigs. *J. Clin. Microbiol.* 1984; 20 (5): 945–947. DOI: 10.1128/jcm.20.5.945-947.1984.
61. Gottschalk M., Segura M. The pathogenesis of the meningitis caused by Streptococcus suis: the unresolved questions. *Vet. Microbiol.* 2000; 76 (3): 259–272. DOI: 10.1016/S0378-1135(00)00250-9.
62. Yongkiettrakul S., Maneerat K., Arechanajan B. et al. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus suis isolated from diseased pigs, asymptomatic pigs, and human patients in Thailand. *BMC Vet. Res.* 2019; 15 (1): 5. DOI: 10.1186/s12917-018-1732-5.
63. Gottschalk M., Xu J., Calzas C., Segura M. Streptococcus suis: a new emerging or an old neglected zoonotic pathogen? *Future Microbiol.* 2010; 5 (3): 371–391. DOI: 10.2217/fmb.10.2.
64. Shukla S.K., Ye Z., Sandberg S. et al. The nasal microbiota of dairy farmers is more complex than oral microbiota, reflects occupational exposure, and provides competition for staphylococci. *PLoS One.* 2017; 12 (8): e0183898. DOI: 10.1371/journal.pone.0183898.
65. Kraemer J.G., Aebi S., Hilty M., Oppliger A. Nasal microbiota composition dynamics after occupational change in animal farmers

- suggest major shifts. *Sci. Total Environ.* 2021; 782: 146842. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.146842.
66. Wipler J., Čermáková Z., Hanzálek T. et al. [Sharing bacterial microbiota between owners and their pets (dogs, cats)]. *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.* 2017; 23 (2): 48–57. Available at: <https://europepmc.org/article/med/28903168> (in Czech).
67. Misis A.M., Davis M.F., Tyldsley A.S. et al. The shared microbiota of humans and companion animals as evaluated from *Staphylococcus* carriage sites. *Microbiome.* 2015; 3: 2. DOI: 10.1186/s40168-014-0052-7.
68. Jourdain S., Smeesters P.R., Denis O. et al. Differences in nasopharyngeal bacterial carriage in preschool children from different socio-economic origins. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17 (6): 907–914. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03410.x.
69. Maleki A., Mirmaseri Z., Kouhsari E. et al. Asymptomatic carriers of *Neisseria meningitidis* and *Moraxella catarrhalis* in healthy children. *New Microbes New Infect.* 2020; 36: 100691. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100691
70. Conyn-van Spaendonck M.A., Reintjes R., Spanjaard L. et al. Meningococcal carriage in relation to an outbreak of invasive disease due to *Neisseria meningitidis* serogroup C in the Netherlands. *J. Infect.* 1999; 39 (1): 42–48. DOI: 10.1016/s0163-4453(99)90101-9.
71. Principi N., Marchisio P., Schito G.C., Mannelli S. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. Ascanius Project Collaborative Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999; 18 (6): 517–523. DOI: 10.1097/00006454-199906000-00008.

Поступила 30.09.21

Принята к печати 29.01.22

Received: September 30, 2021

Accepted for publication: January 29, 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 & 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 & Clinical Center of Physi-

cal-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 Science, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Genomic Studies and Computational Biology, Deputy Director for Science, Federal Research & 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» и «Микробные биотопы верхних дыхательных путей»

Галеева Ю.С. – написание раздела «Факторы, оказывающие влияние на состав микробиоты», 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, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Elizaveta V. Starikova – wrote two following sections: “Introduction” and “Microbial biotopes of the upper respiratory tract”

Julia S. Galeeva – wrote the section “Factors affecting microbial composition” and designed the illustrations

Elena N. Ilina – designed the concept for this review and edited the text

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and were responsible for the integrity of all parts of the article.