Проблемы здоровья и экологии / Health and Ecology Issues 2022;19(4):7–13

УДК 578:[614.2+616.2-092]
https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-01

Вироом в контексте здоровья и патологии дыхательной системы человека

И. О. Стома

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Организм человека, наряду с обширными микробными сообществами, именуемыми микробиомом, содержит различные вирусы, называющиеся в совокупности «виромом», притом численность таких микроорганизмов характеризуется большой сложностью и неоднородностью, а также превышает количество бактерий микробиома в 10 раз. Вироом человека постоянно обновляется за счет быстрого эволюционирования и поступления вирусов из окружающей среды, а вирусное сообщество человеческого организма является индикатором состояния здоровья человека. Одним из компонентов вирома являются бактериофаги, разнообразие которых определяется в первую очередь видами, составляющими бактериальный компонент микробиома. Наряду с другими анатомическими структурами организма, дыхательные пути здоровых людей представлены огромным сообществом вирусов, также как и бактериальными сообществами, а анализ полного вирусного разнообразия дыхательных путей жизненно важен для понимания особенностей вирома человека. На сегодняшний день для анализа вирома и использования полученных результатов в клинической практике наиболее удобны подходы, основанные на секвенировании нового поколения, стоимость которого значительно снизилась в последнее время.

Ключевые слова: *вироом, микробиом, метагеномика, бактериофаги, дыхательные пути, фаготерапия, секвенирование нового поколения*

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: *Стома ИО. Вироом в контексте здоровья и патологии дыхательной системы человека. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(4):7–13. DOI: https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-01*

Virome in the context of health and pathology of the human respiratory system

Igor O. Stoma

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

The human body, along with extensive microbial communities called the microbiome, contains various viruses, collectively referred to as the «virome», and the number of such microorganisms is characterized by great complexity and heterogeneity and exceeds the number of bacteria in the microbiome by a factor of 10. Human virome is constantly renewed due to rapid evolution and entry of viruses from the environment, and the viral community of the human body is an indicator of human health. One of the components of virome is bacteriophages, the diversity of which is determined primarily by the species comprising the bacterial component of the microbiome. Along with other anatomical structures of the body, the respiratory tract of healthy humans is represented by a huge community of viruses just as much as by bacterial communities, and analysis of the full viral diversity of the airways is vital for understanding the features of the human virome. To date, next-generation sequencing approaches, the cost of which has decreased significantly recently, are the most convenient methods for virome analysis and the use of the results in clinical practice.

Key words: *virome, microbiome, metagenomics, bacteriophages, respiratory tract, phage therapy, next generation sequencing*

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation. *Stoma IO. Virome in the context of health and pathology of the human respiratory system. Health and Ecology Issues. 2022;19(4):7–13. DOI: https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-01*

© Стома И. О., 2022

Репозиторий ГомГМУ

Вирусы, формируя виром человека, представляют собой весьма обширный и недостаточно изученный компонент человеческого микробиома. Уже подсчитано, что количество вирусов в составе организма человека превышает количество бактерий в 10 раз [1]. По некоторым оценкам, изучено только около 1 % от всех вирусов в организме человека, при этом анализ функций и свойств этих вирусов намного отстает даже от этого низкого процента знаний. Размер вирома млекопитающих неизвестен. В то время как количество клеток бактериального микробиома человека значительно превосходит количество собственных клеток нашего организма, количество вирусов может быть еще в 10 раз больше. Только в образцах кала человека в норме содержится около 10^8–10^9 вирусов на 1 грамм [1–2]. Кроме того, виром человека постоянно обновляется за счет быстрой эволюции вирусов и поступления вирусов из окружающей среды (рисунок 1).

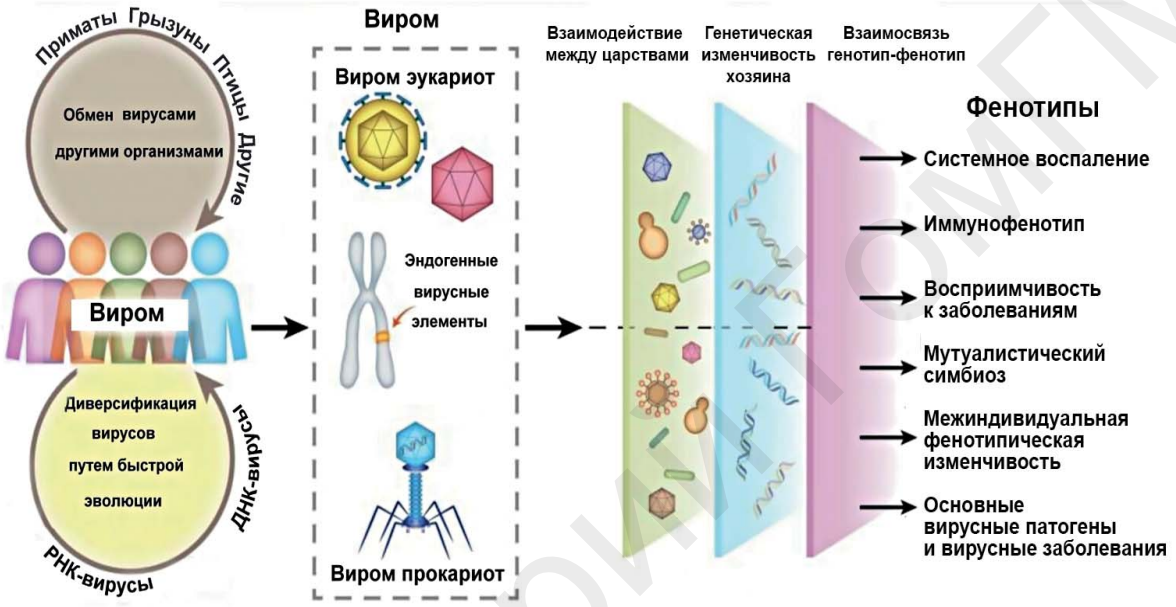

Рисунок 1. Компоненты вирома человека во взаимоотношениях с генотипом/фенотипом (адаптировано из [2])
Figure 1. Human virome components in genotype/phenotype relationships, adapted from [2]

Респираторные вирусы наиболее известны как возбудители острых инфекционных заболеваний, таких как ОРВИ и грипп. Однако теперь стало ясно, что дыхательные пути здоровых людей содержат огромное сообщество вирусов, также как и бактериальные сообщества. Эндогенные ретровирусы универсально распространены в человеческой популяции, более того, они являются основой для регулярно происходящего включения вирусных генетических последовательностей в геном человека [3]. Эти эндогенные ретровирусы были выделены из многих тканей человека, включая легкие [4]. Предполагается, что данные ретровирусные элементы проникли в человеческий организм в ходе эволюции человеческой ДНК, и не ясно, имеет ли это явление определенное значение в возникновении заболеваний человека [5].

Второй основной компонент вирома состоит из бактериофагов, т. е. вирусов, которые инфицируют бактерии (рисунок 2). В дыхательных путях разнообразие присутствующих там бактериофагов определяется в первую очередь видами, составляющими бактериальный компонент микробиома. Отметим, что бактериофаги представляют все больший интерес в качестве терапевтического подхода к лечению инфекций, вызванных высокоустойчивыми к антибиотикам бактериальными возбудителями. Также в других биологических нишах ранее были описаны вирусы, инфицирующие археи, а в дыхательных путях впервые они были подробно охарактеризованы в 2013 г. в образцах мокроты у пациентов с муковисцидозом [6].

При анализе вирома дыхательных путей используются как мазки, или аспираты из носоглотки [7–10], так и мокрота и даже эксплантированные легкие [11–12]. Ранние исследования респираторного вирома были сосредоточены исключительно на ДНК-вирусах [11]. Учитывая, что многие важные вирусные патогены, такие как вирусы гриппа, риновирусы и респираторно-синцитиальные вирусы (РС-вирусы), представляют собой РНК-содержащие вирусы, то анализ полного вирусного разнообразия дыхательных путей жизненно важен для продвижения вперед в понимании вирома человека.

Репозиторий ГомГМУ

Проблемы здоровья и экологии / Health and Ecology Issues 2022;19(4):7–13

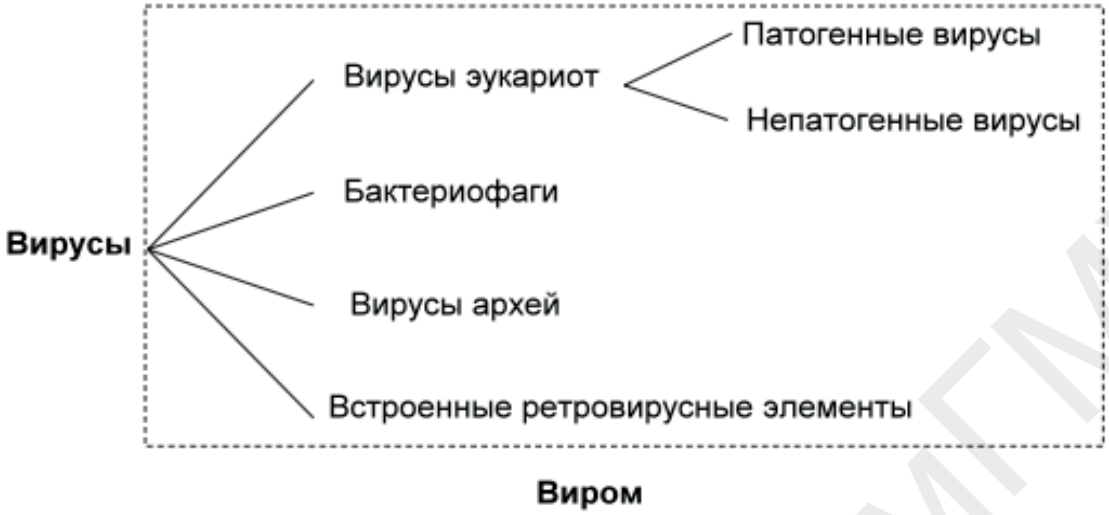

Рисунок 2. Компоненты вирома человека
Figure 2. Components of human virome

Итак, вирусные сообщества в секрете дыхательных путей впервые были описаны в 2009 г. [11], хотя в этом исследовании были секвенированы только ДНК-вирусы, без попытки изучить широкий спектр РНК-содержащих вирусов. Последующие исследования показали, что, по-видимому, устойчивое сообщество вирусов находится в дыхательных путях в равновесии с иммунной системой хозяина и это равновесие может быть нарушено вторжением внешних патогенных вирусов. Основные участники стабильного вирома дыхательных путей включают представителей семейства *Anelloviridae*, которые, кстати, были обнаружены в большинстве тканей организма человека, включая кровь [13]. В назофарингеальном вироме у здоровых людей также преобладали *Anelloviridae*, составляя более 89 % прочтений секвенирования среди компонента небактериофагов [13].

Сегодня уже накапливаются данные о том, что респираторный виром отличается в здоровом состоянии и при болезни, хотя объем исследований пока невелик. В частности, было установлено, что виром в образцах мокроты у пациентов с муковисцидозом менее разнообразен, чем у здоровых лиц [11]. Также сравнили характеристики вирома носоглотки у детей с острыми заболеваниями с лихорадкой и в группе здоровых [7, 14]. Последнее исследование показало, что вирусная плотность в носоглотке была увеличена у детей при лихорадке. Хотя энтеровирусы и аденовирусы были наиболее распространенными вирусными видами как у больных, так и у здоровых детей, все же риновирусы встречались чаще в вироме здоровых детей, без лихорадки, что подтверждает бессимптомное носительство этих вирусов как очень распространенное явление.

Известные патогенные респираторные вирусы, такие как вирус гриппа и РС-вирус, увеличивают риск отторжения легких после трансплантации [15–16]. Ряд исследований показал, что *Anelloviridae*, включая *Torque Teno Virus* (TTV, вирус ТТ), доминируют в вироме образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и плазмы крови у реципиентов трансплантата легкого [17–21]. Выявленная связь между высокой плотностью *Anelloviridae* и сниженным риском отторжения легких, как полагают, связана с воздействием иммуносупрессивной терапии, на фоне которой увеличивается репликация этих вирусов [18, 21].

Бактериофаги являются важным, но часто игнорируемым компонентом микробиома дыхательных путей. Бактериофаги играют важную роль в бактериальной экологии и эволюции почти во всех бактериальных сообществах, что может иметь прямое влияние на здоровье и патологию хозяина [22–23]. Наиболее часто описываемые бактериофаги относятся к порядку *Caudovirales*, с двухцепочечной ДНК, с хвостом и икосаэдрической формой головки. Бактериофаги способны оказывать сильное влияние на бактериальные популяции, включая контроль плотности популяции, изменение разнообразия и содействие эволюции бактерий. Жизненный цикл бактериофагов способен привести к гибели бактерии, также репликация бактериофага может влиять на плотность бактерий. Например, было отмечено [24], что соотношение бактериофаг/бактерии в мокроте больных муковисцидозом отрицательно коррелировало с плотностью бактерий, подразумевая, что бактериофаги участвуют в регуляции численности бактерий в дыхательных путях.

Репозиторий ГомГМУ

Кроме того, считается, что фаги обеспечивают «иммунитет, не связанный с хозяином», т. е. уменьшают уровень бактериальной колонизации слизистых оболочек.

Фаготерапия в лечении респираторных инфекций

История применения бактериофагов в качестве терапевтических средств удивительно сложна и отличается многими спорными темами, широко рассмотренными в других источниках [25–26]. Фаготерапия чаще всего подразумевает прямое применение вирулентных фагов для лечения бактериальных инфекций. Основным преимуществом данного метода лечения является высокая специфичность, так как бактериофаги заражают лишь определенные штаммы среди всего вида и сообщества бактерий [27]. И наоборот, антибиотики часто приводят к развитию нарушений всего микробиома, а также вторичным инфекциям, как например, *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции (псевдомембранозному колиту) [28]. Обратной стороной этой высокой специфичности действия бактериофагов является то, что использование препарата на основе одного бактериофага обычно позволяет охватить лишь небольшое число бактериальных штаммов из всех целевых групп для лечения [29]. По этой причине фаготерапия обычно представлена в виде «коктейля» с использованием смеси нескольких типов бактериофагов, что может быть персонализировано в зависимости от потребностей пациента и характеристик заболевания. В частности, один из примеров использования фаготерапии описан для лечения пациента с муковисцидозом и с хроническими инфекциями, вызванными *P. aeruginosa* и *S. aureus* [30].

Помимо таких единичных клинических случаев, на сегодняшний день фаготерапия, направленная на инфекции дыхательных путей, ограничена в основном экспериментальными моделями. Действительно, в этом направлении необходимы серьезные клинические исследования.

Взаимоотношения между вирусами и бактериями в составе микробиома

Давно известно, что вторичные бактериальные инфекции являются нередкими осложнениями вирусных инфекций, как, например, в случае вируса гриппа. Подсчитано, что большинство смертельных случаев при пандемии гриппа в 1918–1919 гг. («испанка») было связано именно со вторичными бактериальными инфекциями, а именно, пневмококковыми пневмониями [31]. Вторичная бактериальная инфекция и сегодня остается очень распространенной проблемой при вирусных пневмониях и существенно утяжеляет прогноз заболевания [32–33]. Также многие хронические заболевания дыхательной системы весьма часто осложняются как вирусными, так и бактериальными патогенами, как было показано в исследованиях пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [34–36]. Муковисцидоз представляет собой еще один пример заболеваний легких, при котором обнаружена связь между РС-вирусной инфекцией и повышенным риском развития инфекции *P. aeruginosa* [37].

Известно, что представители микробиома модулируют риск и тяжесть течения вирусных инфекций у детей, что показали исследования детского бронхиолита. В частности, в исследовании наблюдались 106 младенцев с РС-вирусным бронхиолитом в сравнении с 26 здоровыми детьми из контрольной группы. В отношении микробиома носоглотки было обнаружено пять кластеров, в каждом из которых преобладает один из пяти родов: *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Moraxella* и *Staphylococcus*. Дети, чей микробиом относился к кластерам с доминированием *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus*, имели как повышенный риск заражения РС-вирусом, так и отличались более тяжелым течением болезни [38].

Немало обсервационных исследований продемонстрировали также связь между количеством и тяжестью детских ОРВИ и риском развития в последующем бронхиальной астмы [39–43]. Например, было показано, что атрибутивный (добавочный) риск развития бронхиальной астмы после случая выздоровления от подтвержденного РС-вирусного бронхиолита составляет вплоть до 49 % [39].

Перспективы применения секвенирования нового поколения в клинической практике

Уже сегодня можно сказать, что исследование метагенома с помощью секвенирования показало многообещающие результаты в клинической практике для выявления заболеваний. В частности, сравнивали точность секвенирования нового поколения (Illumina) с ПЦР-скринингом для выявления вирусов в назофарингеальных аспиратах от пациентов с острыми инфекциями нижних дыхательных путей (НДП). Было установлено, что результаты секвенирования единообразно согласуются с результатами ПЦР, однако при этом секвенирование было способно также выявлять случаи коинфекций, что не получалось с помощью метода ПЦР [44]. Исследования образцов из носоглотки подтвердили преимущества секвенирования в качестве диагностического инструмента для идентификации новых или вариантных штаммов бактерий, которые могут быть упущены при выполнении ПЦР [45].

Репозиторий КГМУ

Тем не менее секвенирование нового поколения пока имеет ряд ограничений для быстрого внедрения в клиническую практику в сравнении с широко распространенным в клинике методом ПЦР. Финансовые затраты на проведение секвенирования неуклонно снижаются в последние годы, однако стоимость исследования пока остается ключевым ограничением для массового использования метода. Важным вопросом остается и время выполнения лабораторной части, необходимой для секвенирования, как и самого процесса. А именно, время от получения образцов до получения результатов секвенирования может составлять от одних суток до семи (минимально — чуть более 20 ч), что, конечно, пока что превышает скорость получения результатов ПЦР [46–48].

Виром в контексте хронической патологии дыхательной системы

Считается, что от 1/3 до 2/3 всех случаев обострений ХОБЛ являются вирусными по происхождению и представляют собой результат сложного механизма нарушений в микробиоме легких [35, 49–53]. Исследования дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ показали достоверное увеличение бактериальной плотности после риновирусной инфекции [34, 54], что также выявлялось и после экспериментальной риновирусной инфекции [54]. В то время как у здоровых людей не наблюдалось устойчивых изменений в микробиоме, в группе пациентов с ХОБЛ было обнаружено значительное увеличение численности типа *Proteobacteria*, в частности *H. Influenzae,* через 15 дней после заражения вирусом.

Обращаясь к данным по муковисцидозу, становится ясно, что респираторные вирусы очень распространены как у детей, так и у взрослых, причем чаще всего выявляются риновирусы. Вплоть до 2/3 всех обострений заболевания связаны с вирусными агентами [55–58]. Более того, респираторные вирусы обнаружены у 24 % взрослых с муковисцидозом, даже в период клинически стабильного течения заболевания [59].

Не так давно было исследовано взаимодействие между вирусом гриппа и микробиомом человека, в частности при пандемии вируса гриппа A H1N1 в 2009 г. и при локальных вспышках вируса гриппа H7N9 в Азии [60–65]. Так, при изучении микробиома носоглотки в сравнении с контрольной группой у больных гриппом отмечалось большее содержания *Pseudomonas*, *Moraxella* и *Bacillus spp*., в то время как содержание *Prevotella*, *Veillonella* и *Neisseria spp*. было уменьшено. Впоследствии [63] при анализе состава микробиома ротоглотки в зависимости от тяжести течения гриппа H7N9 было показано, что в целом для инфекционного процесса свойственно повышенное содержание *Fusobacterium spp*., в то время как развитие вторичной бактериальной инфекции было связано с увеличением бактериального разнообразия и содержания *Actinobacteria spp*. Экспериментальные исследования на мышах позволили предположить, что вирус гриппа способен влиять и на микробиом кишечника с уменьшением разнообразия кишечных бактерий [64].

Заключение

Итак, уровень знаний о вирусных сообществах в дыхательных путях несомненно увеличился за последние 10 лет. Растущая доступность секвенирования нового поколения, вероятно, приведет к большему интересу к исследованиям вирома, и есть надежда, что на некоторые ключевые вопросы будут даны ответы. Важными вопросами, связанными с виромом дыхательных путей, сегодня являются:

а) насколько стабильны вирусные сообщества в легких и верхних дыхательных путях и каковы триггеры изменений вирома;

б) каковы масштабы и характер взаимодействия между вирусами, бактериями и грибами в дыхательных путях;

в) каково влияние противовирусной терапии, вакцинации и фаготерапии на респираторный виром;

г) как респираторный виром взаимодействует с виромом кишечника и других органов;

д) можно ли модулировать виром легких в терапевтических целях.

Список литературы / References

1. Virgin HW. The virome in mammalian physiology and disease. *Cell*. 2014;157:142-150.

2. Mokili JL, Rohwer F, Dutilh BE. Metagenomics and future perspectives in virus discovery. *Curr Opin Virol*. 2012;2:63-77. DOI: https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.12.004

3. Reyes A, Semenkovich NP, Whiteson K, Rohwer F, Gordon JI. Going viral: next-generation sequencing applied to phage populations in the human gut. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:607-617. DOI: https://doi.org/10.1038/nrmicro2853

4. Seifarth W, Frank O, Zeilfelder U, et al. Comprehensive analysis of human endogenous retrovirus transcriptional activity in human tissues with a retrovirus-specific microarray. *J Virol.* 2005;79:341-352. DOI: https://doi.org/10.1128/JVI.79.1.341-352.2005

5. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell 2009*;138:30-50. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.06.036

6. Lim YW, Schmieder R, Haynes M, et al. Metagenomics and metatranscriptomics: windows on CF-associated viral and microbial communities. *J Cyst Fibros.* 2013;12:154-164. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.07.009

7. Wang Y, Zhu N, Li Y, et al. Metagenomic analysis of viral genetic diversity in respiratory samples from children with severe

Репозиторий ГомГМУ

acute respiratory infection in China. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22:458.e1-458.e9.
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.006

8. Romero-Espinoza JA, Moreno-Valencia Y, Coronel-Tellez RH, et al. Virome and bacteriome characterization of children with pneumonia and asthma in Mexico City during winter seasons 2014 and 2015. *PLoS One.* 2018;13: e0192878.
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192878

9. Yang J, Yang F, Ren L, et al. Unbiased parallel detection of viral pathogens in clinical samples by use of a metagenomic approach. *J Clin Microbiol* 2011;49:3463-3469.
DOI: https://doi.org/10.1128/JCM.00273-11

10. Lysholm F, Wetterbom A, Lindau C, et al. Characterization of the viral microbiome in patients with severe lower respiratory tract infections, using metagenomic sequencing. *PLoS One.* 2012;7:e30875.
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030875

11. Willner D, Furlan M, Haynes M, et al. Metagenomic analysis of respiratory tract DNA viral communities in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis individuals. *PLoS One.* 2009;4:e7370.
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007370

12. Willner D, Haynes MR, Furlan M, et al. Case studies of the spatial heterogeneity of DNA viruses in the cystic fibrosis lung. *Am J Respir Crit Care Med.*2012;46:127-131.

13. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, et al. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;241:92-97.
DOI: https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7765

14. Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Sodergren E, et al. Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children. *PLoS One.* 2012;7: e27735.
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027735

15. Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, et al. Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:181-187.
DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.200310-1359OC

16. Gottlieb J, Schulz TF, Welte T, et al. Community-acquired respiratory viral infections in lung transplant recipients: a single season cohort study. *Transplantation.* 2009;87:1530-1537.
DOI: https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181a4857d

17. Segura-Wang M, Gorzer I, Jaksch P, et al. Temporal dynamics of the lung and plasma viromes in lung transplant recipients. *PLoS One.* 2018;13: e0200428.
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200428

18. de Vlaminck I, Khush KK, Strehl C, et al. Temporal response of the human virome to immunosuppression and antiviral therapy. *Cell.* 2013;155:1178-1187.
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.034

19. Young JC, Chehoud C, Bittinger K, et al. Viral metagenomics reveal blooms of anelloviruses in the respiratory tract of lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2015;15:200-209.
DOI: https://doi.org/10.1111/ajt.13031

20. Abbas AA, Diamond JM, Chehoud C, et al. The perioperative lung transplant virome: torque teno viruses are elevated in donor lungs and show divergent dynamics in primary graft dysfunction. *Am J Transplant.* 2017;17:1313-1324.
DOI: https://doi.org/10.1111/ajt.14076

21. Blatter JA, Sweet SC, Conrad C, et al. Anellovirus loads are associated with outcomes in pediatric lung transplantation. *Pediatr Transplant.* 2018;22: e13069.
DOI: https://doi.org/10.1111/petr.13069

22. Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell.* 2015;160: 447-460.
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.002

23. Manrique P, Dills M, Young MJ. The human gut phage community and its implications for health and disease. *Viruses.*2017; 9: E141.
DOI: https://doi.org/10.3390/v9060141

24. James CE, Davies EV, Fothergill JL, et al. Lytic activity by temperate phages of Pseudomonas aeruginosa in long-term cystic fibrosis chronic lung infections. *ISME J.* 2015;9:1391-1398.
DOI: https://doi.org/10.1038/ismej.2014.223

25. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG Jr. Bacteriophage therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:649-659.
DOI: https://doi.org/10.1128/AAC.45.3.649-659.2001

26. Summers WC. Bacteriophage research: early history. In: Kutter E, Sulakvelidze A, eds. Bacteriophages: Biology and Applications. Boca Raton, CRC Press, 2005; pp. 5-27.

27. Flores CO, Meyer JR, Valverde S, et al. Statistical structure of host–phage interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:E288-E297.
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1101595108

28. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 2002;346:334-339.
DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMcp011603

29. Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage.* 2011;1:111-114.
DOI: https://doi.org/10.4161/bact.1.2.14590

30. Kvachadze L, Balarjishvili N, Meskhi T, et al. Evaluation of lytic activity of staphylococcal bacteriophage Sb-1 against freshly isolated clinical pathogens. *Microb Biotechnol.* 2011;4:643-650.
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2011.00259.x

31. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis.* 2008;198:962-970.
DOI: https://doi.org/10.1086/591708

32. Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis.* 2005;41:345-351.
DOI: https://doi.org/10.1086/431588

33. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax.* 2008; 63:42-48.
DOI: https://doi.org/10.1136/thx.2006.075077

34. Mallia P, Footitt J, Sotero R, et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:1117-1124.
DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0806OC

35. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1114-1121.
DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.200506-859OC

36. George SN, Garcha DS, Mackay AJ, et al. Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2014;44:87-96.
DOI: https://doi.org/10.1183/09031936.00223113

37. Petersen NT, Høiby N, Mordhorst CH, et al. Respiratory infections in cystic fibrosis patients caused by virus, chlamydia and mycoplasma – possible synergism with Pseudomonas aeruginosa. *Acta Paediatr Scand.* 1981;70:623-628.
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1981.tb05757.x.

38. de Steenhuijsen Piters WA, 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;194:1104-1115.
DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0220OC

39. James KM, Gebretsadik T, Escobar GJ, et al. Risk of childhood asthma following infant bronchiolitis during the respiratory syncytial virus season. J *Allergy Clin Immunol.* 2013;132:227-229.
DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.009

40. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1501-1507.
DOI: https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9906076

Репозиторий ВГМУ

41. Kusel MM, Kebadze T, Johnston SL, et al. Febrile respiratory illnesses in infancy and atopy are risk factors for persistent asthma and wheeze. *Eur Respir J*. 2012;39:876-882. DOI: https://doi.org/10.1183/09031936.00193310

42. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:667-672. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.200802-309OC

43. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:1123-1129. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.200804-579OC

44. Yang J, Yang F, Ren L, et al. Unbiased parallel detection of viral pathogens in clinical samples by use of a metagenomic approach. *J Clin Microbiol* 2011;49:3463-3469. DOI: https://doi.org/10.1128/JCM.00273-11

45. Graf EH, Simmon KE, Tardif KD, et al. Unbiased detection of respiratory viruses by use of RNA sequencing-based metagenomics: a systematic comparison to a commercial PCR panel. *J Clin Microbiol.* 2016;54:1000-1007. DOI: https://doi.org/10.1128/JCM.03060-15

46. Thorburn F, Bennett S, Modha S, et al. The use of next generation sequencing in the diagnosis and typing of respiratory infections. *J Clin Virol*. 2015; 69:96-100. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.06.082

47. Greninger AL, Naccache SN, Federman S, et al. Rapid metagenomic identification of viral pathogens in clinical samples by real-time nanopore sequencing analysis. *Genome Med.* 2015;7:99. DOI: https://doi.org/10.1186/s13073-015-0220-9

48. Greninger AL, Zerr DM, Qin X, et al. Rapid metagenomic next-generation sequencing during an investigation of hospital-acquired human parainfluenza virus 3 infections. *J Clin Microbiol.* 2017;55:177-182. DOI: https://doi.org/10.1128/JCM.01881-1

49. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1618-1623. DOI: https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2105011

50. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:662-671. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0597OC

51. Wilkinson TMA, Aris E, Bourne S, et al. A prospective, observational cohort study of the seasonal dynamics of airway pathogens in the aetiology of exacerbations in COPD. *Thorax.* 2017;72:919-927.

52. Biancardi E, Fennell M, Rawlinson W, et al. Viruses are frequently present as the infecting agent in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients presenting to hospital. *Intern Med J.* 2016;46:1160-1165. DOI: https://doi.org/10.1111/imj.13213

53. Tan WC, Xiang X, Qiu D, et al. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* 2003;115:272-277. DOI: https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00353-x

54. Molyneaux PL, Mallia P, Cox MJ, et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:1224-1231. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.201302-0341OC

55. Wark PA, Tooze M, Cheese L, et al. Viral infections trigger exacerbations of cystic fibrosis in adults and children. *Eur Respir J* 2012;40:510-512. DOI: https://doi.org/10.1183/09031936.00202311

56. Wat D, Gelder C, Hibbitts S, et al. The role of respiratory viruses in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008;7:320-328. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.12.002

57. Collinson J, Nicholson KG, Cancio E, et al. Effects of upper respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1996;51:1115-1122. DOI: https://doi.org/10.1136/thx.51.11.1115

58. de Almeida MB, Zerbinati RM, Tateno AF, et al. Rhinovirus C and respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis. *Emerging Infect Dis* 2010;16:996-999. DOI: https://doi.org/10.3201/eid1606.100063

59. Flight WG, Bright-Thomas RJ, Tilston P, et al. Incidence and clinical impact of respiratory viruses in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2014;69:247-253. DOI: https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204000

60. Chaban B, Albert A, Links MG, et al. Characterization of the upper respiratory tract microbiomes of patients with pandemic H1N1 influenza. *PLoS One.* 2013;8:e69559. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069559

61. Greninger AL, Chen EC, Sittler T, et al. A metagenomic analysis of pandemic influenza A (2009 H1N1) infection in patients from North America. *PLoS One*. 2010;5:e13381. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013381

62. Leung RK, Zhou JW, Guan W, et al. Modulation of potential respiratory pathogens by pH1N1 viral infection. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:930-935. DOI: https://doi.org/10.1111/1469-0691.12054

63. Lu HF, Li A, Zhang T, et al. Disordered oropharyngeal microbial communities in H7N9 patients with or without secondary bacterial lung infection. *Emerg Microbes Infect*. 2017;6:e112. DOI: https://doi.org/10.1038/emi.2017.101

64. Yildiz S, Mazel-Sanchez B, Kandasamy M, et al. Influenza A virus infection impacts systemic microbiota dynamics and causes quantitative enteric dysbiosis. *Microbiome.* 2018;6:9. DOI: https://doi.org/10.1186/s40168-017-0386-z

65. Qin N, Zheng B, Yao J, et al. Influence of H7N9 virus infection and associated treatment on human gut microbiota. *Sci Rep*. 2015;5:14771. DOI: https://doi.org/10.1038/srep14771

Информация об авторе / Information about the authors

Стома Игорь Олегович, д.м.н., доцент, ректор, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0483-7329
e-mail: rektor@gsmu.by

Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Rector of Gomel State Medical University
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0483-7329
e-mail: rektor@gsmu.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Стома Игорь Олегович
e-mail: rektor@gsmu.by

Igor O. Stoma
e-mail: rektor@gsmu.by

Поступила в редакцию / Received 30.09.2022
Поступила после рецензирования / Accepted 12.10.2022
Принята к публикации / Revised 19.11.2022

Репозиторий ГомГМУ