

УДК 616.21-008.6-002+579.67-084+615.281.9
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.18.19.002>

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ. ЧАСТЬ 1

© Анатолий Ильич Хавкин^{1, 2}, Евгения Владимировна Шрайнер^{3, 4, 5, 6},
Кирилл Михайлович Николайчук^{3, 7}, Ксения Михайловна Ставрияни⁸,
Полина Яновна Платонова³, Мария Федоровна Новикова³, Артем Сергеевич Тумас³,
Екатерина Евгеньевна Вергунова³, Дмитрий Алексеевич Лукичев³,
Данил Алексеевич Сергеев³

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, Российская Федерация

² Белгородский государственный университет, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 630099, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1, Российская Федерация

⁴ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 8, Российская Федерация

⁵ ООО «Центр новых медицинских технологий», 630048, г. Новосибирск, ул. Титова, д. 7, Российская Федерация

⁶ ООО «ЭС.ЛАБ ФАРМ» ("Soloways"), 630099, г. Новосибирск, ул. Трудовая, д. 3, Российская Федерация

⁷ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 9, Российская Федерация

⁸ Консультативно-диагностическая поликлиника № 2, 630090, г. Новосибирск, Морской пр., д. 25, Российская Федерация

Контактная информация: Кирилл Михайлович Николайчук — младший научный сотрудник лаборатории ингибиторов вирусных протеаз Новосибирского института органической химии Сибирского отделения РАН; ординатор-невролог первого года обучения центра постдипломного медицинского образования Института медицины и медицинских технологий Новосибирского государственного университета. E-mail: k.nikolaichuk@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8364-6066>

Для цитирования: Хавкин А.И., Шрайнер Е.В., Николайчук К.М., Ставрияни К.М., Платонова П.Я., Новикова М.Ф., Тумас А.С., Вергунова Е.Е., Лукичев Д.А., Сергеев Д.А. Микробиота носовой полости. Часть 1. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):33–55. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.18.19.002>.

Поступила: 21.07.2025

Одобрена: 26.08.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. В представленном обзоре освещаются анализ качественного и количественного состава микробиоты носовой полости, детерминанты ее диверсификации и модификации под воздействием внутренних и внешних факторов, а также реакция на терапевтические интервенции и иммунопрофилактику. Изложены ключевые эндогенные и экзогенные факторы, влияющие на микробный пейзаж, в том числе генетические маркеры, особенности анатомии верхних дыхательных путей, экологические условия и социокультурные аспекты. Особое внимание уделено последствиям применения антибактериальной терапии, интраназальных глюкокортикостероидов, методик промывания носа и хирургических вмешательств на состав микробиоты. Подчеркивается значимость изучения микробиоты для разработки новаторских подходов к профилактике и лечению заболеваний респираторного тракта, исходя из понимания ее регуляторного воздействия на иммунный ответ, и межвидовых взаимодействий внутри микробного сообщества.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота, верхние дыхательные пути, носовая полость, профиль микробиоты, качественный состав, количественный состав, определяющие микробиоту факторы

MICROBIOTA OF THE NASAL CAVITY. PART 1

© Anatoly I. Khavkin^{1, 2}, Evgenia V. Shrayner^{3, 4, 5, 6}, Kirill M. Nikolaychuk^{3, 7},
Ksenia M. Stavriyani⁸, Polina Ya. Platonova³, Maria F. Novikova³, Artem S. Tumas³,
Ekaterina E. Vergunova³, Dmitry A. Lukichev³, Danil A. Sergeev³

¹ Research and Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, 62 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation

² Belgorod State University, 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation

³ Novosibirsk National Research State University, 1 Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

⁴ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8 Akademika Latysheva ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

⁵ LLC "Center for New Medical Technologies", 7 Titova str., Novosibirsk, 630045, Russian Federation

⁶ LLC "S.LAB PHARM" ("Soloways"), 3 Trudovaya str., Novosibirsk, 630099, Russian Federation

⁷ N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 9 Akademika Latysheva ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

⁸ Consultative and Diagnostic Polyclinic No. 2, 25 Morskoy ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

Contact information: Kirill M. Nikolaychuk — Junior Researcher of the laboratory of viral protease inhibitors of the Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, first-year resident neurologist of the center for postgraduate medical education of the Institute of Medicine and Medical Technologies of the Novosibirsk State University. E-mail: k.nikolaichuk@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8364-6066>

For citation: Khavkin A.I., Shrayner E.V., Nikolaychuk K.M., Stavriyani K.M., Platonova P.Ya., Novikova M.F., Tumas A.S., Vergunova E.E., Lukichev D.A., Sergeev D.A. Microbiota of the nasal cavity. Part 1. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):33–55. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.18.19.002>.

Received: 21.07.2025

Revised: 26.08.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. This review analyses the qualitative and quantitative composition of the nasal cavity microbiota, the determinants of its diversification and modification under the influence of internal and external factors, and its response to therapeutic interventions and immunoprophylaxis. Key endogenous and exogenous factors influencing the microbial landscape are outlined, including genetic markers, peculiarities of upper respiratory tract anatomy, environmental conditions and socio-cultural aspects. Special attention is paid to the effects of antibiotic therapy, intranasal corticosteroids, nasal lavage techniques and surgical interventions on the microbiota composition. The significance of microbiota study for the development of innovative approaches to the prevention and treatment of respiratory tract diseases is emphasised, based on the understanding of its regulatory impact on the immune response and interspecific interactions within the microbial community.

KEYWORDS: microbiota, upper respiratory tract, nasal cavity, microbiota profile, qualitative composition, quantitative composition, factors determining microbiota

ВВЕДЕНИЕ

В современных медико-биологических исследованиях особое внимание уделяется изучению микробиоты человека, представляющей собой сложную экосистему микроорганизмов, населяющих различные анатомические ниши организма. Микробиота верхних дыхательных путей (ВДП), в частности носовой полости, является одним из наиболее значимых компонентов микробиома, играющего важную роль в поддержании здоровья и развитии различных патологических процессов. Носовая полость, как входные ворота респи-

раторной системы, подвергается воздействию множества эндогенных и экзогенных факторов, оказывающих влияние на качественный и количественный состав микробиоты. Важность данной темы обусловлена увеличивающимся объемом данных о взаимосвязи микробиоты ВДП с развитием респираторных заболеваний, аллергии, аутоиммунных процессов и даже влиянием на эффективность вакцинации [1, 2].

Формирование и поддержание баланса микробиоты ВДП определяются множеством факторов, начиная от генетических особенностей хозяина и заканчивая внешними условиями его существования. Генетические факто-

ры, включая полиморфизмы генов иммунной системы, определяют специфику взаимодействия микроорганизмов с макроорганизмом, способствуя формированию уникального микробного профиля. Анатомо-функциональные особенности ВДП создают определенные условия для колонизации и взаимодействия микроорганизмов. Вместе с тем экзогенные факторы, такие как способ вскармливания, качество окружающей среды, вредные привычки, взаимодействие с животными, социально-экономические условия, влияние терапевтических мероприятий и вакцинация, вносят существенные коррективы в качественно-количественные параметры микробиоты [2, 3].

Понимание механизмов взаимодействия микробиоты с организмом хозяина, а также факторов, влияющих на ее состав, открывает новые перспективы для разработки методов профилактики и лечения многих заболеваний. Исследования микробиоты ВДП позволяют не только глубже понять механизмы развития респираторных и других ассоциированных патологий, но и разрабатывать новые подходы к терапии, основанные на модуляции микробиоты. В этом контексте важно систематизировать знания о качественно-количественном составе микробиоты, а также о влиянии различных факторов на микробиоту ВДП.

КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Состав микробиоты у детей. В детстве микробиота носовой полости находится в крайне динамичном состоянии, она постоянно изменяется (наиболее активно данный процесс протекает до 1 года) под воздействием большого числа факторов [1, 2]. Итогом такого процесса будет формирование микробиоты, характерной для взрослых людей [2]. Согласно данным современных исследований, микробиота носовой полости детей в основном представлена такими родами, как *Moraxella* (семейство *Moraxellaceae*, тип *Proteobacteria*), *Streptococcus* (семейство *Streptococcaceae*, тип *Firmicutes*), *Haemophilus* (семейство *Pasteurellaceae*, тип *Proteobacteria*), *Staphylococcus* (семейство *Staphylococcaceae*, тип *Firmicutes*) и *Corynebacterium* (семейство *Corynebacteriaceae*, тип *Actinobacteria*), а также *Dolosigranulum* (семейство *Carnobacteriaceae*, тип *Firmicutes*) и рядом других родов [2]. В целом у детей можно выделить 4 профиля микробиоты носовой полости, каждый из которых преимущественно включает один или два из упомянутых родов [2].

Изучение микробиоты младенцев из западноевропейских стран, от рождения до 6 месяцев, выявило быстрое формирование микробного сообщества, обогащенного *Streptococcus*, уже через 24 часа после рождения, с последующим развитием уникальной микробиоты носа к первой неделе жизни [2]. В другом исследовании, проведенном в США, было установлено, что относительное содержание *Lactobacillus* и *Propionibacterium* уменьшается, а *Moraxella*, *Staphylococcus* и *Corynebacterium* увеличивается в течение первых 6 недель жизни ребенка [3]. В целом у детей до 1,5 месяцев преобладают такие бактерии, как *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Moraxella* spp. В возрасте от 1,5 до 6 месяцев начинают обнаруживаться *M. catarrhalis*, *Dolosigranulum* spp., *Corynebacterium* spp., а с 6-го месяца выявляются *Staphylococcus aureus*. Ко второму году жизни в полости носа ребенка формируется комменсальная микробиота, которая включает следующие виды — *Moraxella* spp., *Dolosigranulum* spp., *Corynebacterium* spp., *Haemophilus* spp., *Streptococcus* spp.

У детей в возрасте 3–4 лет микробиота характеризуется минимальным уровнем колонизации, сопровождающимся ограниченным спектром видового разнообразия. В данном возрасте у детей преимущественно выявляется следующая бактериальная флора [5].

- Тип *Actinomycetota*: род *Streptomyces*, род *Nocardia* (вид *Nocardia asteroides*), род *Rhodococcus*, род *Corynebacterium* (вид *Corineform* CDC-group XX), род *Bifidobacterium*, род *Propionibacterium* (вид *Propionibacterium acnes*, вид *Propionibacterium jensenii*), род *Actinomyces* (вид *Actinomycetes 10Me14*, вид *Actinomyces viscosus*), род *Pseudonocardia*.
- Тип *Firmicutes*: род *Streptococcus* (вид *Streptococcus mutans*), род *Bacillus* (вид *Bacillus megaterium*), род *Staphylococcus*, род *Clostridium* (вид *Clostridium propionicum*, вид *Clostridium difficile*, вид *Clostridium coccoides*, вид *Clostridium perfringens*, вид *Clostridium subterminale*), род *Lactobacillus*, род *Eubacterium*, род *Ruminococcus*, род *Peptostreptococcus* (вид *Peptostreptococcus anaerobius*), род *Enterococcus*.
- Тип *Pseudomonadota*: род *Moraxella* (вид *Moraxella catarrhalis*), род *Pseudomonas* (вид *Pseudomonas aeruginosa*), род *Stenotrophomonas* (вид *Stenotrophomonas maltophilia*), род *Alcaligenes*.
- Тип *Bacteroidota*: род *Prevotella*.

Микобиота в данном возрасте в основном представлена такими грибами, как *Candida*. Виром детей от 3 до 4 лет у 64% испытуемых включал вирус *Herpes* и вирус Эпштейна–Барр, однако последний выявлялся лишь у 40% испытуемых [4].

У детей в возрасте 5–7 лет качественный состав связан с развитием адаптивного звена иммунной системы, а именно спецификой активности миндалин [5, 6]. В данном возрасте у детей преимущественно выявляется следующая бактериальная флора.

- Тип *Actinomycetota*: род *Corynebacterium* (вид *Corineform* CDC-group XX), род *Propionibacterium*, род *Streptomyces*, род *Actinomyces* (*Actinomyces viscosus*), род *Pseudonocardia*.
- Тип *Firmicutes*: род *Staphylococcus*, род *Streptococcus*, род *Ruminococcus*, род *Peptostreptococcus* (вид *Peptostreptococcus anaerobius*), род *Lactobacillus*, род *Clostridium* (вид *Clostridium subterminale*, вид *Clostridium perfringens*, *Clostridium propionicum*), род *Eubacterium*.
- Тип *Pseudomonadota*: род *Moraxella*, род *Neisseria*.
- Тип *Bacteroidota*: род *Prevotella*.

Микобиота представлена такими грибами, как *Candida*, *Subterminale* и др. Виром детей данного возраста включает вирус *Herpes* [4].

Для детей в возрасте 8–12 лет характерно большое видовое разнообразие микробиоты при сравнительно низкой их численности, то есть качественные характеристики максимальные, а количественные минимальные. В данном возрасте у детей преимущественно выявляется следующая бактериальная флора [4].

- Тип *Actinomycetota*: род *Corynebacterium*, род *Actinomyces* (*Actinomyces viscosus*), род *Propionibacterium* (вид *Propionibacterium jensenii*, вид *Propionibacterium acnes*), род *Rhodococcus*, род *Nocardia* (вид *Nocardia asteroides*), род *Streptomyces*.
- Тип *Firmicutes*: род *Streptococcus*, род *Staphylococcus*, род *Clostridium* (вид *Clostridium coccoides*, вид *Clostridium perfringens*, вид *Clostridium subterminale*, *Clostridium propionicum*), род *Peptostreptococcus*, род *Pseudonocardia*, род *Ruminococcus*, род *Eubacterium*, род *Lactobacillus*, род *Bacillus* (вид *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*), род *Peptostreptococcus* (вид *Peptostreptococcus anaerobius*), род *Enterococcus*, род *Selenomonas*.

- Тип *Pseudomonadota*: род *Stenotrophomonas* (вид *Stenotrophomonas maltophilia*), род *Alcaligenes*, род *Moraxella*, род *Neisseria*.

- Тип *Bacteroidota*: род *Prevotella*.

Микобиота детей в возрасте 8–12 лет представлена такими грибами, как *Candida* [4].

При достижении пубертатного периода в носовой полости ребенка преобладают такие бактерии, как *Proteobacteria* (*Cutibacterium*, *Moraxella*, *Haemophilus* и *Neisseria*) и *Firmicutes* (*Streptococcus*, *Dolosigranulum*, *Gemella* и *Granulicatella*).

Дополнительно к вышеизложенному существуют работы, которые указывают на то, что виром носовой полости детей может включать такие вирусы, как *rhinovirus*, *bocavirus*, *polyomaviruses*, *adenovirus*, *coronavirus* [7]. Структура археома мало изучена и требует дальнейшего исследования.

К достижению ребенком 18-летнего возраста на лидирующие позиции выходит *Actinomycetota* (*Corynebacterium*, *Propionibacterium* и др.) [2].

Состав микробиоты у взрослых. К 18 годам формируется устойчивая микробиота носовой полости, которая в физиологических условиях практически не меняется до старости. Важно понимать, что у взрослого человека микробиота носовой полости, полости рта и глотки на уровне типов бактерий практически не отличается, однако на уровне семейств и родов разница фиксируется очевидная [8].

В целом у взрослых людей в носовой полости (структура от преддверия носа до носоглотки, включая ее) в основном распространены следующие типы бактерий: *Actinobacteria* (*Corynebacterium*, *Propionibacterium*/*Cutibacterium*, *Turicella*), *Firmicutes* (*Dolosigranulum*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*), *Proteobacteria* (*Moraxella*), *Fusobacteria* (*Fusobacterium*) [1, 2]. В возрасте 40–65 лет микробиота носовой полости в основном представлена *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Veillonella* (тип *Bacillota*), *Cutibacterium* и *Corynebacterium*. Важно понимать, что в зависимости от отдела носовой полости качественный состав микробиоты будет несколько отличаться.

В преддверии полости носа у взрослых людей наиболее массовыми типами бактерий являются *Actinobacteria* и *Firmicutes*, при этом содержание типа *Proteobacteria* — минимально [8]. Если говорить о более низких таксономических единицах, то в преддверии носа у взрослых людей преобладают липофильные бактерии *Staphylococcus*,

Cutibacterium и *Corynebacterium*, в небольшом количестве встречаются *Bacteroidetes*. Также существуют данные о том, что в состав микробиоты преддверия полости носа входят в значимых количествах такие бактерии, как *Propionibacterium* и *Moraxella*.

Непосредственно носовая полость взрослого человека преимущественно заселена *Actinomycetota* (*Corynebacterium*, *Propionibacterium*/*Cutibacterium*), *Firmicutes* и в минимальном количестве *Proteobacteria*, также могут присутствовать бактерии рода *Peptoniphilus* (тип *Bacillota*) и комменсальные патобионты — *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [9, 10].

Гайморовы пазухи характеризуются наличием *Lactobacillales* (*Lactobacillus sakei*), *Carnobacterium alterfunditum*, *Enterococcus mundtii* и *Pediococcus pentosaceus*, а клиновидные и решетчатые пазухи — *Cutibacterium acnes* и *Staphylococcus epidermidis* [9].

Носоглотку населяют в основном такие бактерии, как *Staphylococcus*, *Dolosigranulum*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, притом *Fusobacterium* характерны только для носоглотки и не встречаются в носовой полости [9, 11]. Стоит также учитывать, что микробиота носоглотки содержит большее число условных патогенов в сравнении с остальными отделами [8].

В целом на сегодняшний день существует теория о том, что сино-назальная микробиота может быть разделена на три типа: с преобладанием *Corynebacterium* (54,14%), с преобладанием *Staphylococcus* (28,54%) и тип микробиоты без явного преобладания *Corynebacterium* или *Staphylococcus*, однако включающий в значимых долях *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Moraxella* и *Pseudomonas*. Первый тип микробиоты наиболее характерен для Австралии и Азии, несколько реже он выявлялся в Америке. Второй тип наиболее присущ Европе. Третий тип имел наименьшее распространение во всех частях света [8].

Стоит добавить, что согласно информации, полученной в современных исследованиях, микробиота носовой полости может начать свое преобразование в 40 лет. При этом оно будет выражаться в сдвиге качественного баланса в сторону родов *Cutibacterium*/*Propionibacterium*, *Corynebacterium* и *Staphylococcus* [8].

Археом непосредственно носовой полости является наиболее густо заселенным участком тела человека археями [9]. В одной ра-

боте основными представителями археев в носовой полости взрослого человека определены метаногенные археи — *Methanosphaera*, *Methanobrevibacter* и аммоний-окислители *Nitrososphaera* [12]. В другой работе было показано, что в носовой полости человека, дополнительно к указанным ранее, присутствуют следующие археи — *Thaumarchaeota* и *Woesearchaeota* [12].

Виром носовой полости взрослых людей представлен респираторными вирусами (*rhinovirus*, *bocavirus*, *polyomaviruses*, *adenovirus*, *coronavirus*), семейством вирусов *Anelloviridae* [7, 13]. Учитывая строго паразитарную природу взаимоотношений между вирусами и человеческим организмом, становится очевидным, что вирусы не могут считаться постоянными компонентами микробиоценозов. В этом контексте их роль ограничивается лишь временным влиянием на состав микробиомов слизистых оболочек ВДП. В то же время вирусы, поражающие бактерии, известные как бактериофаги, представляют собой значительный интерес. Они могут не только служить инструментами для коррекции микробиоценоза, включая влияние через профаги [14], но и выступать в роли индикаторов или модуляторов деятельности микробных сообществ [15]. Этот аспект, касающийся роли фагов и профагов в управлении микробными популяциями, до сих пор недостаточно оценен с точки зрения понимания динамики микробных экосистем. В данном контексте важность исследования вирусов, особенно бактериофагов, становится еще более значимой. Их способность взаимодействовать с микробными сообществами, изменяя их структуру и функции, открывает новые перспективы для науки о микробиомах. Эти вирусы могут быть использованы как для непосредственного контроля состава микробных сообществ, так и для глубокого анализа механизмов их регуляции. Таким образом, бактериофаги и профаги занимают ключевое место в изучении микробных экосистем, предоставляя уникальные возможности для разработки новых подходов к управлению микробиоценозами.

Микобиота верхних дыхательных путей включает такие виды, как *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Candida* spp., *Yeast* spp., *Alternaria* spp. и др. [16].

Дополнительно стоит отметить, что в количественном выражении микробиота носовой полости у взрослых людей содержит порядка 10^4 микроорганизмов [17].

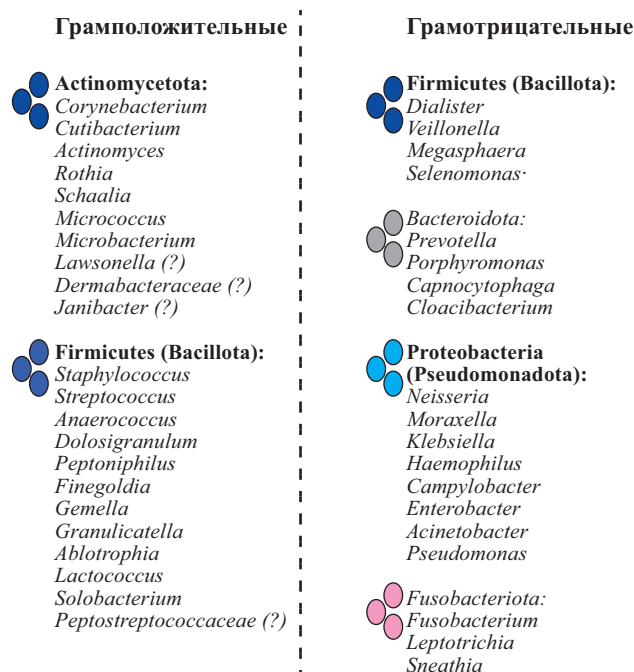


Рис. 1. Распределение микробиоты носовой полости у взрослых по Грамму (рисунок составлен К.М. Николайчуком)

Fig. 1. Distribution of nasal microbiota in adults according to the Gram classification (figure compiled by K.M. Nikolaychuk)

Состав микробиоты у пожилых людей.

После 65 лет синоназальная микробиота начинает претерпевать изменения, деградируют ее качественные и количественные характеристики, а состав начинает приближаться к профилю микробиоты полости рта и глотки [8].

Существенный вклад в понимание этого аспекта вносит исследование, проведенное среди жителей канадских домов престарелых, в возрастном диапазоне от 68 до 96 лет, средний возраст которых составил 80 лет. Результаты данного исследования показали, что микробиота ноздрей приобретает характеристики, схожие с орофарингеальной микробиотой, преимущественно за счет увеличения численности не пневмококковых стрептококков. Это наблюдение свидетельствует о потенциальной перестройке микробиоты носовой полости у пожилых людей, что сопровождается снижением микробного разнообразия в ВДП [7].

В финском исследовании, сравнивавшем микробиоту полости носа у пациентов с болезнью Паркинсона и здоровых лиц, соответствующих по возрасту и полу (средний возраст контрольной группы составил 64,4 года), было выявлено, что носовая полость людей из контрольной группы в основном населена такими родами, как *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Moraxella*, *Staphylococcus* и *Burkholderia*, а также *Dolosigranulum*,

Pseudomonas, *Simonsiella* и *Streptococcus* [18]. Такие данные свидетельствуют о том, что состав микробиоты носовой полости в зрелом возрасте может сохранять характеристики, присущие взрослым среднего возраста, что ставит под вопрос универсальность наблюдаемых изменений с возрастом. Параллельно сравнительное изучение микробиоты носовой полости у жителей домов престарелых и у лиц старшего возраста, проживающих самостоятельно в районе Балтимора, не выявило значительных различий в микробном разнообразии между двумя группами [19]. Однако было обнаружено различие в относительном количестве некоторых микроорганизмов, включая повышение уровней *Lactobacillus reuteri*, *Streptococcus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Rothia mucilaginosa* у участников из домов престарелых [19]. Интересное наблюдение было сделано в ходе датского исследования близнецов в возрасте от 50 до 79 лет, где *Dolosigranulum pigrum* был выявлен как наиболее значимый индикатор колонизации носа *S. aureus*, указывая на то, что генетическая предрасположенность играет относительно малую роль в процессах колонизации [20].

Таким образом, вопрос о качественном и количественном составе микробиоты носовой полости у пожилых людей недостаточно изучен. Изменения, сопутствующие процессу

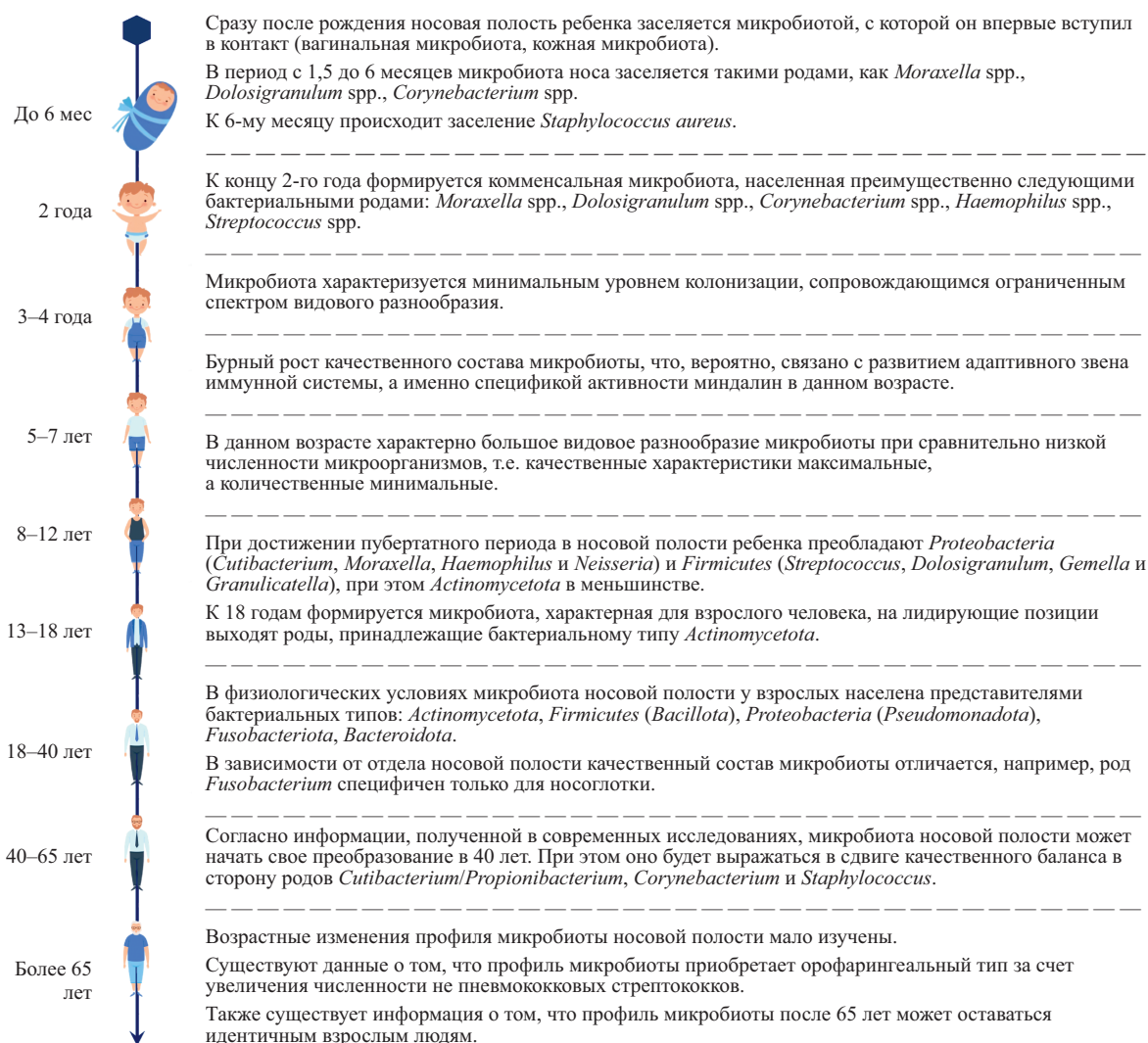


Рис. 2. Динамика изменения профиля микробиоты (рисунок составлен К.М. Николайчуком)

Fig. 2. Dynamics of changes in the microbiota profile (figure compiled by K.M. Nikolaychuk)

старения, такие как иммуносенесценция, могут оказывать значительное влияние на состав бактериального населения носовой полости, однако точное воздействие этих процессов до сих пор остается предметом научных дискуссий [2]. Практически отсутствуют данные о других составляющих микробиоты носовой полости пожилых людей (археи, грибы, вирусы). Вероятнее всего, она включает те же виды, что и у взрослых людей в возрасте от 18 до 65 лет, однако их соотношение может меняться — данный вопрос требует дальнейших исследований.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ МИКРОБИОТУ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ

Условно факторы, определяющие качественный и количественный профиль микро-

биоты ВДП, можно разделить на две большие группы: эндогенные и экзогенные. К эндогенным факторам относятся следующие.

Генетика. Большое влияние на формирование микробиоты верхних дыхательных путей, в т.ч. и носовой полости, оказывают полиморфизмы генов рецепторов, отвечающих за распознавание бактериальных компонентов (Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors — TLR)). Так, TLR2 и TLR4 обладают способностью распознавать компоненты грамположительных и грамотрицательных бактерий, что делает их критически важными для формирования адекватного иммунного ответа. Интересно, что аллельные полиморфизмы этих генов могут модулировать активность соответствующих рецепторов, тем самым влияя на баланс между грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами



Рис. 3. Факторы, определяющие микробиоту носовой полости: АБТ — антибактериальная терапия; ВДП — верхние дыхательные пути; ГКС — глюкокортикостероиды (рисунок составлен К.М. Николайчуком)

Fig. 3. Factors determining the microbiota of the nasal cavity (figure compiled by K.M. Nikolaychuk)

в микробиоме. В частности, было выявлено, что варианты аллелей гена *TLR2* ассоциируются с колонизацией носоглотки младенцев грамположительной бактерией *S. aureus*, в то время как полиморфизм Asp299Gly гена *TLR4* связан с присутствием в носоглотке грамотрицательной бактерии *Moraxella catarrhalis* у младенцев, что подтверждено в последующих исследованиях. Стоит отметить, что не только полиморфизмы генов Toll-подобных рецепторов участвуют в регуляции формирования микробиоты ВДП. Было показано, что изменение и в других генах, ответственных за врожденный иммунитет, ведет к изменению качественного состава микробиоты ВДП. Так, аллельные варианты гена маннозосвязывающего лектина (*MBL*) демонстрируют ассоциацию с колонизацией бактериями *S. pneumoniae*, *S. aureus* и другими представителями рода *Staphylococcus*. Аналогично промоторные аллельные варианты гена *TLR9* связаны с постоянным наличием *S. aureus* в носовой полости у взрослых, тогда как генетический вариант G-152A интерлейкина-17 (IL-17) ассоциируется с колонизацией носоглотки младенцев *S. pneumoniae* [21, 22].

Особый интерес представляют данные о взаимосвязи между полиморфизмом гена *TINCR* (это ген, который избирательно экспрессируется в тканях эпителия и участвует в контроле эпидермальной дифференцировки человека). Данный ген кодирует высококонсервативный убиквитиноподобный микропротеин, связанный с дифференцировкой кератиноцитов. Помимо этого, *TINCR* взаимодействует с транскриптом гена пептидогликан-распознающего белка PGLYRP3. Белковый продукт гена *PGLYRP3* оказывает

бактерицидное действие и влияет на снижение представительства бактерий рода *Dermaococcus* в преддверии носа. Это открытие подчеркивает важность *Dermaococcus* в поддержании структуры и барьерных функций эпителия носовой полости [23]. Кроме того, была показана связь между миссенс-мутацией в гене пептидогликан-распознающего белка PGLYRP4 и присутствием бактерий неустановленного рода семейства *Micrococcaceae*, что расширяет понимание генетических механизмов, определяющих специфику микробного профиля ВДП [23].

Анатомо-функциональное строение ВДП. Носовая полость в широком понимании включает в себя такие структуры, как преддверие носа, собственно носовая полость, околоносовые пазухи и носоглотка. Каждая из этих структур имеет уникальные структурно-функциональные особенности, определяющие профиль микробиоты.

Преддверие носа — наиболее контактирующая с внешней средой часть респираторного тракта. Слизистая оболочка данного слоя имеет специализированные структуры — вибриссы, формирующие сеть, которая обеспечивает защиту и не пропускает в последующие отделы респираторного тракта части размером более 3 мкм. Помимо этого данный отдел содержит сальные и серозные железы. Сальные железы, выделяя свой секрет, создают условия для колонизации данного отдела липофильными бактериями (*Staphylococcus*, *Propionibacterium*/*Cutibacterium* и *Corynebacterium*), более того, заселению *Staphylococcus* и *Corynebacterium* способствует тот фактор, что данный участок характеризуется высокой влажностью и хорошо снабжается кислородом [9, 24].

Непосредственно носовая полость — в данном отделе слизистая оболочка, состоящая из мерцательного эпителия, прикрыта слоем слизи, основным компонентом которой служит муцин. Данный слой слизи является препятствием для прохождения частиц и микроорганизмов размером 0,5–3 мкм далее по респираторному тракту. Помимо того что слизистый слой является механическим барьером, он включает ряд компонентов, участвующих в иммунной защите, — антимикробные белки (лактоферрин, лизоцим, пероксидаза, секреторный IgA, альбумины, фибриноген и липид-связывающие белки). Таким образом, с одной стороны, достигается физическое замедление движения микроорганизмов, а с другой — иммунологический контроль их качества и количества. Помимо этого, температура в данной области выше на 4,5 °C в сравнении с предыдущей зоной, а также ниже влажность — такие факторы обеспечивают дополнительную защиту. Кроме того, данный отдел включает вкусовые рецепторы, распознающие горькое, которые связываются с бактериальными лактонами и запускают врожденный иммунный ответ на их внедрение, что лежит в основе предотвращения колонизации носовой полости патогенными микроорганизмами. Еще одной важной особенностью данного слоя является минимальное содержание питательных веществ, необходимых для роста бактерий, и напротив, слизистая оболочка непосредственно носовой полости включает органические кислоты и неорганические соли, что тормозит рост бактерий [9, 24].

Околоносовые пазухи выстланы мерцательным эпителием, производящим слизь, аналогичную слизи непосредственно носовой полости, что обеспечивает защиту околоносовых пазух от колонизации. Помимо этого, в данном процессе участвуют бактерии порядка *Lactobacillales*, а именно *Lactobacillus sakei*. В дополнение к этому температурный градиент продолжает нарастать, а влажность падать, что также усиливает защиту от контаминации [9, 24].

Далее неостановленные частицы и микроорганизмы попадают в носоглотку, где одним из главных барьеров для них будет ротоглоточное лимфоидное кольцо (кольцо Пирогова–Вальдейера), включающее 2 небные миндалины, 2 трубные миндалины, глоточную миндалину, язычную миндалину корня языка, лимфоидные гранулы и боковые лимфоидные валики задней стенки глотки.

Следующую группу факторов можно представить как экзогенные, к таковым относятся следующие.

Срок родоразрешения. В одном из исследований, посвященном изучению микробиоты у детей, родившихся до 32-й недели беременности, было выявлено, что микробиота носоглотки характеризовалась более выраженной гетерогенностью: было зафиксировано увеличение количества бактерий типа *Proteobacteria* и снижение количества *Firmicutes*. Кроме того, были определены различия в основных бактериальных группах, в том числе *Streptococcus*, *Moraxella* и *Haemophilus* [25]. Дополнительно в данном исследовании говорится о том, что такое изменение микробиоты сохраняется после неонатального периода [25]. В другом исследовании, проведенном на 68 недоношенных детях, находившихся на этапе выхаживания в отделении реанимации и терапии новорожденных (ОРИТН), было показано, что в первые дни после рождения преобладающими бактериальными типами в носовой полости являлись *Firmicutes* (коагулазонегативные стафилококки — *S. haemolyticus*, *S. aureus*) и *Pseudomonadota* (*Enterobacterales*). В процессе нахождения в отделении ОРИТН в микробиоте носовой полости детей увеличилась в 2 раза доля *Firmicutes* (*S. haemolyticus*, *S. aureus*), фиксировался рост *Pseudomonadota* (*Enterobacter aerogenes* и *Enterobacter cloacae*) и произошло заселение носовой полости неферментирующими грамотрицательными бактериями с преимущественным преобладанием *Pseudomonas aeruginosa* [26]. Вероятнее всего, такое изменение микробиоты обусловлено иммунодефицитом, связанным с недостаточным развитием защитных механизмов недоношенных детей, а также частыми инвазивными процедурами, проводимыми на этапе выхаживания [26]. Стоит сказать, что в нескольких исследованиях, посвященных изучению микробиоты нижних дыхательных путей, было установлено, что у недоношенных детей в носовой полости преобладают *Firmicutes* (*Staphylococcus* spp.), *Mycoplasmata* (*Ureaplasma* spp.) и *Pseudomonadota* (*Acinetobacter* spp.) [1]. Из этих данных можно сделать вывод, что у недоношенных детей микробиота ВДП колонизирует слизистую оболочку нижних дыхательных путей, что обуславливает такое типовое сходство, выявленное в разных исследованиях.

Способ родоразрешения. При естественном рождении ребенок контактирует с микро-

биотой половых путей матери, откуда и получает «стартовую» порцию для формирования последующего микробиома. У детей, рожденных при помощи кесарева сечения, такого контакта не происходит — «стартовая» порция микробиоты получается от кожного микробиома матери, если ребенка приложили сразу к ней после рождения, или медицинского оборудования при невыполнении первого условия. В некоторых исследованиях было установлено, что у детей, рожденных при помощи кесарева сечения, наблюдается замедленное развитие микробиома носовой полости [2]. Более того, микробиота детей, рожденных при помощи кесарева сечения, характеризуется снижением колонизации *Corynebacterium* и *Dolosigranulum*, однако в другом исследовании получены противоположные данные [27, 28]. В исследовании, проведенном в США, было выявлено, что наличие *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Corynebacterium* в передних отделах носовой полости в день рождения не зависит от способа родоразрешения, при этом относительное содержание *Lactobacillus* и *Propionibacterium* уменьшается, а *Moraxella*, *Staphylococcus* и *Corynebacterium* увеличивается в течение первых шести недель [29]. Минимальные различия в составе микробиоты, связанные со способом родоразрешения, оказываются временными и к шестой неделе нивелируются [29], что подтверждает гипотезу о том, что место (на теле матери или от медицинских приборов), откуда было выполнено первичное заселение, играет более значимую роль в приобретении постнатального бактериального сообщества, нежели способ родоразрешения [29]. Отдельно стоит уточнить, что ранняя теория о том, что ребенок рождается абсолютно стерильным, оказалась неверной, в пользу этого указывают работы, описывающие наличие микробиоты в меконии. И поэтому нельзя с полной уверенностью говорить об абсолютной роли «источника первичной микробиоты» в формировании микробиоты носовой полости. Данный вопрос требует дальнейшего изучения, особенно роль околоплодных вод в данном процессе.

Способ вскармливания ребенка — еще один важный фактор в формировании микробиоты носовой полости у ребенка. При контакте с молочной железой ребенок получает образцы кожной и молочной микробиоты матери. Контакт ребенка с грудью матери происходит как ротовой полостью, так и передними отделами носовой полости (ребенок может

касаться кожи груди матери при кормлении), что обуславливает роль данного фактора в формировании микробиоты носовой полости. У младенцев из Западной Европы и Западной Австралии, находящихся на грудном вскармливании, наблюдалось увеличение относительного содержания *Staphylococcaceae/Staphylococcus* и *Corynebacteriaceae/Corynebacterium* в микробиоте носовых проходов в возрасте 6–12 недель [30, 31]. В отдельном исследовании в Европе микробиота носоглотки у детей, получавших исключительно грудное вскармливание, была обогащена *Dolosigranulum* и *Corynebacterium*, а микробиота носоглотки детей, находившихся на искусственном вскармливании, отличалась высоким содержанием *Staphylococcus*. Аналогично предыдущему фактору все различия нивелируются к 6-месячному возрасту ребенка. Остается открытым вопрос о том, влияют ли эти краткосрочные различия на развитие иммунной системы таким образом, что это может сказаться на последующей предрасположенности к респираторным заболеваниям и/или другим долгосрочным последствиям для здоровья.

Качество окружающего воздуха. В среднем взрослый человек вдыхает за сутки 10 000 литров воздуха. Известно, что вдыхаемый воздух содержит большое количество частиц, пыли, бактерий, вирусов и других составляющих. Все они способны в какой-то мере модулировать активность местной иммунной системы и влиять на качественный состав микробиоты. Стоит сказать, что степень воздействия на дыхательные пути частиц, проникающих с воздухом, зависит от их размера. Большие частицы (2,5–10 мкм) способны воздействовать лишь на верхние дыхательные пути, гортань и трахею, средние (размер 1–2,5 мкм) — на все предыдущее, а также бронхи и бронхиолы, мелкие частицы (размер менее 1 мкм) — на все вышеперечисленное, а также на альвеолы, они даже могут проникать в системный кровоток [9].

Было установлено, что повышение концентрации крупных и средних частиц во вдыхаемом воздухе коррелирует с уменьшением представительства в ВДП бактерий родов *Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Moraxella* и увеличением численности родов *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Moraxella* [32, 33]. Такие изменения указывают на прямое воздействие атмосферного загрязнения на со-

став микрофлоры ВДП, что может иметь далеко идущие последствия для здоровья человека.

Важно понимать, что на микробиоту ВДП оказывают и различные сопутствующие газы, вдыхаемые с воздухом. Особая роль в этом процессе отводится оксидам азота, оксидам серы и озону. В ходе исследований было установлено, что кратковременное воздействие озона способствует увеличению численности представителей семейств *Moraxellaceae* и *Pseudomonadaceae* в микробиоте преддверия носа, при этом у испытуемых, подвергшихся воздействию озона, наблюдалось снижение альфа-разнообразия и увеличение бета-разнообразия микробных сообществ по сравнению с контрольной группой [34].

Еще одним важным параметром качества окружающего воздуха, влияющего на состав микробиоты ВДП, является ее бактериальный и грибковый состав. Ряд исследований показал, что в среднем воздушное пространство комнатного помещения включает в себя следующие бактериальные роды, ассоциированные с воздушной пылью, — *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Rothia*, *Haemophilus*, *Paracoccus*, *Corynebacterium*, а микобиом представлен *Aureobasidium*, *Leptosphaerulina*, *Cryptococcus*, *Epicoccum*, *Aspergillus*, *Malassezia* и *Spegazzinia*, *Aureobasidium*, *Sphaerellopsis*, *Curvularia*, *Saccharomyces* и *Penicillium* [35–37]. Важно понимать, что бактериальную составляющую преимущественно определяют жильцы помещения и система вентиляции, а грибковую — факторы окружающей среды (температура, влажность, освещенность и т.п.) [9, 37, 38]. Данных о роли микробиоты, ассоциированной с комнатной пылью, в развитии микробиоты организма крайне мало, однако имеются данные, указывающие на ее влияние на течение респираторных и аллергических патологий [39–41].

Сезонность. В течение года такие параметры, как температура, влажность, содержание пыли, микроорганизмов, газов и иных веществ, постоянно колеблются [9]. Изменение этих факторов приводит к качественным изменениям в микробиоте ВДП. Исследование, описывающее профиль изменения микробиоты преддверия носовой полости в течение 1,25 года (15 месяцев), показало, что численность *S. acnes* увеличивалась в интервале с февраля по апрель, тогда как для *Staphylococcus epidermidis* такой рост был отмечен с февраля по август, что свидетельствует о сезонном характере колебаний представленности этих бактерий [9].

В лонгитюдном исследовании (4 испытуемых и 128 образцов), посвященном изучению микробиоты среднего носового хода в течение двух лет, было установлено, что сезонным колебаниям наиболее подвержены бактериальные роды *Acidocella*, *Asticcacaulis* и семейство *Hyphomicrobiaceae* [42].

Дополнительное исследование, касающееся влияния внешних факторов на микробиом носоглотки у здоровых взрослых (40 испытуемых), выявило интересную тенденцию: в осенний период наблюдались увеличение относительной представленности родов *Streptococcus* и *Prevotella*, а весной — повышенная численность бактерий рода *Symbiobacterium* [43]. Зимой в ВДП взрослых отмечается повышенное содержание *M. catarrhalis* и коронавируса, а летом — *Klebsiella pneumoniae* [44, 45].

Исследование сезонных изменений в профиле микробиоты верхних дыхательных путей у детей показало, что в зимний период наблюдается повышение колонизации *Streptococcus pneumoniae* и увеличение численности бактерий *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Cyanobacteria* [44]. В весеннее время профиль микробиоты у детей характеризуется увеличением представленности родов *Bacillus*, *Flavobacterium* и *Brevibacillus* [9]. В весенне-летние месяцы у детей с респираторными инфекциями отмечается увеличение содержания бактерий *Haemophilus* [31]. В осенне-зимнем периоде профиль микробиоты ВДП у детей отличается увеличением представленности бактерий рода *Cutibacterium*, а также снижение числа *Moraxella* [9, 31].

В контексте анализа микробиома носоглотки у детей в возрасте 1 месяца (364 пациента) было установлено, что у детей, рожденных летом, бактериальное сообщество отличается повышенным альфа-разнообразием. Также было отмечено преобладание класса *Bacilli* и альфа-протеобактерий порядка *Rhizobiales*, по сравнению с детьми, рожденными в другие сезоны [46]. Эти находки подтверждают, насколько значимым может быть сезон рождения ребенка для формирования микробного профиля.

Все вышеизложенное подчеркивает сезонную специфику вариативности микробиоты и ее потенциальную зависимость от окружающих условий.

Вредные привычки. Особенно значимой вредной привычкой, обуславливающей качественное и количественное изменение микробиоты ВДП, является курение. Вдыхаемый табачный дым включает в себя большое

число химических компонентов, способных вносить негативные изменения в работу слизистой оболочки ВДП, в т.ч. и мукоцилиарного клиренса, что ведет к нарушению местных защитных механизмов, и тем самым создаются предпосылки для изменения профиля микробиоты ВДП [47]. Более того, сигаретный дым усиливает способность бактерий прикрепляться к слизистой оболочке, а также повышает образование бактериями биопленки, в т.ч. через увеличение продукции бактериального фимбриального белка FimA [44]. Помимо этого, сами сигареты могут содержать некоторые потенциально патогенные бактерии — *Acinetobacter*, *Bacillus*, *Burkholderia*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, что ведет к дестабилизации микробного баланса в ВДП [9].

В одном из исследований, проведенном на курильщиках (20 человек), в носоглотке таковых был установлен рост оппортунистических патогенов: *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *M. catarrhalis* [9]. Данные, полученные методом секвенирования ампликонов гена *16S rRNA*, указывают на ассоциацию микробиоты носоглотки курильщиков и бывших курильщиков с увеличением численности *Corynebacterium* и *Staphylococcus* [16]. Помимо этого, в микробиоте носоглотки курильщиков обнаруживается преобладание бактерий из родов *Eggerthella*, *Dorea*, *Anaerovorax*, *Eubacterium*, *Abiotrophia*, при одновременном снижении численности *Shigella* [9].

Особое внимание в научных исследованиях уделяется воздействию пассивного курения на микробиом ВДП. Так, у детей в возрасте 6–12 лет, подвергавшихся воздействию пассивного курения, из мазков среднего носового хода значительно чаще выделялись *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* по сравнению с детьми, остававшимися вне зоны воздействия табачного дыма [48]. Анализ микробиоты носоглотки у детей, матери которых курили, показал более высокую частоту выделения *S. pneumoniae*, в сравнении с детьми от матерей, не имеющих привычки к курению [9].

Таким образом, результаты многочисленных исследований однозначно свидетельствуют о том, что курение сигарет оказывает существенное влияние на структуру микробного сообщества ВДП человека.

Влияние взаимодействия животных и человека. Животные, как и человек, обладают собственной микробиотой, которая отличается в зависимости от вида, места проживания,

внешних условий и многих других факторов. Тесный контакт между животными и людьми в основном возможен в двух случаях: первый — человек содержит дома одно или несколько домашних животных, второй — человек работает на животноводческом предприятии. Общим является для обоих случаев тесный контакт в условиях замкнутого помещения. Согласно современным исследованиям, такое взаимодействие между человеком и животным приводит к обмену микробиотой между ними, особенно это характерно для людей, работающих на животноводческих предприятиях, где данный контакт имеет более выраженное значение. Притом важно понимать, что на микробиоту ВДП человека влияют отходы жизнедеятельности животных, их корма, подстилки, поскольку такие тоже обладают микробиотой, которая при воздействии определенных физических факторов оказывается в воздухе, вдыхаемом человеком [49].

Ряд работ посвящен изучению влияния свиноводства на микробиоту ВДП человека. В одном исследовании, проведенном на 43 работниках свиноводческих хозяйств, было показано, как свиноводство воздействует на микробиоту носовой полости человека. Согласно результатам данного исследования, среди наиболее распространенных бактериальных семейств, ассоциированных со свиноводством, были *Veillonellaceae*, *Staphylococcaceae*, *Prevotellaceae* и *Lactobacillaceae* [50]. В другом исследовании было выявлено, что в носоглотке фермеров, занимающихся свиноводством, содержится повышенное число таких бактерий, как *Klebsiella*, *Prevotella*, *Moraxella*, *Clostridium* [51]. В этом же исследовании было обнаружено присутствие оппортунистических патогенов, таких как *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile* и метициллин-резистентный *S. aureus*, у работников свиноводческих ферм [51]. Анализ микробиоты носовой полости у 1342 фермеров показал, что те, кто контактировал с домашним скотом, особенно со свиньями, чаще бывали носителями лекарственно устойчивого *S. aureus*, тетрациклин-резистентного *S. aureus* и *S. aureus*, ассоциированного с животноводством [52]. *Streptococcus suis*, патоген, способный передаваться от свиней человеку, колонизирующий ВДП свиней [9], может передаваться человеку при контакте с инфицированными животными или через употребление зараженного мяса [9, 53].

Еще одним крайне значимым для изучения сельскохозяйственным животным является корова. Исследование микробиоты передних носовых ходов у 21 работника коровьих молочных ферм выявило, что у фермеров повышено содержание таких бактериальных родов, как *Paraprevotella*, *Bacteroides*, *Parapredobacter* и *Psychrobacter* [54].

Контакт с сельскохозяйственными животными приводит к изменениям в бактериальном составе ВДП человека. Однако эти изменения не являются постоянными. Было показано, что после 50-дневного перерыва в работе микробиота работников свиноводческих ферм альфа-разнообразие меньше по сравнению с периодом активной работы на ферме, приближаясь по таксономическому составу к микробиоте людей, не контактирующих с животными [55].

Тесное контактирование с домашними животными также оказывает влияние на микробиоту ВДП человека. Исследование, в котором анализировались бактериальные культуры слизистой оболочки носа у 20 владельцев домашних животных и самих животных, выявило 17 видов бактерий, общих как для людей, так и для их домашних питомцев. Среди них наиболее часто встречаются *Staphylococcus intermedius*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter lwoffii*, *Pseudomonas putida* и *S. aureus* [56]. Более того, микробиота ноздрей владельцев домашних животных характеризуется большим альфа-разнообразием, чем у людей, которые не содержат домашних животных [57].

Социо-экономико-культурные факторы. Социо-экономико-культурные факторы определяют все сферы жизни человека, регулируют его образ жизни, доступность медицинской помощи, качество питания и пищевые привычки, место и среду проживания, число членов семьи, частоту посещения мест с большим скоплением людей и многое другое — все это сказывается на распространенности окружающей микрофлоры и тем самым на профиле микробиоты любого анатомического региона, в том числе и верхних дыхательных путей.

Интересно, что уровень дохода семьи коррелирует с альфа-разнообразием микробиоты носоглотки у младенцев, а низкий доход коррелирует с пониженным альфа-разнообразием, что указывает на меньшую стабильность и потенциально более высокую уязвимость микробиома к патогенным микроорганизмам [46]. Исследовательская работа, проведенная

с участием здоровых детей, позволила установить, что у детей, обучающихся в школах с низким социально-экономическим индексом, наблюдается более высокая частота выявления оппортунистических патогенов *M. catarrhalis* и *S. aureus* по сравнению с детьми из школ с высоким уровнем социально-экономического развития. Это открытие подчеркивает важность социально-экономического контекста в формировании микробиоты ВДП у детей. Кроме того, выявлена связь между низким социально-экономическим статусом семьи и повышенной распространенностью *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину, в носоглотке детей. Данная корреляция может быть объяснена условиями проживания: дети из менее обеспеченных семей чаще живут в условиях, характеризующихся высокой плотностью населения и недостаточным комфортом, что, в свою очередь, способствует распространению устойчивых к антибиотикам штаммов [9].

Анализ микробиома детей из многодетных семей с низким экономическим статусом показал, что они чаще являются бессимптомными носителями *N. meningitidis* [9, 58]. И исследование мазков носоглотки 1723 здоровых детей выявило значимое влияние наличия старших братьев и сестер, длительного посещения детских учреждений и проживания в сельской местности на частоту обнаружения оппортунистических патогенов, таких как *M. catarrhalis*, *N. meningitidis* и *S. pneumoniae*, особенно у детей в возрасте от одного до пяти лет [9].

Подобные факторы остаются значимыми и в более взрослый период. Так, на профиле микробиоты ВДП могут сказываться условия и место работы, а также регион проживания и его климатические условия, место проживания человека и многие другие факторы. Однако вопрос о влиянии социо-экономико-культурных факторов на микробиоту ВДП у взрослых недостаточно изучен, что указывает на важность дальнейших исследований в этой области.

Таким образом, социально-экономические условия, в которых растет и развивается ребенок, оказывают значительное влияние на состав и разнообразие его микробиома. Эти данные открывают новые перспективы для понимания механизмов взаимодействия микробиома с окружающей социально-экономической средой и подчеркивают необходимость комплексного подхода к изучению факторов, влияющих на здоровье человека.

Влияние терапевтических мероприятий. В области изучения микробиоты ВДП особое внимание уделяется воздействию различных терапевтических подходов, включая антибиотикотерапию, применение интраназальных глюкокортикостероидов, а также методы промывания носа солевыми растворами. Настоящее исследование направлено на анализ этих вмешательств с точки зрения их влияния на состав и разнообразие микробиоты ВДП.

Антибиотики, оказывающие выраженное антибактериальное действие, значительно влияют на микробную популяцию ВДП, приводя к снижению ее биомассы и разнообразия [44, 59]. Исследования показывают, что применение бета-лактамов и мупирамида связано с увеличением количества грам-отрицательных бактерий в ВДП [31, 44, 59]. Кроме того, выявлено, что некоторые условно-патогенные микроорганизмы способны адаптироваться к измененным условиям после курса антибиотикотерапии, переходя в категорию патогенных [60, 61]. Подобные изменения в микробиоте ВДП могут сохраняться на протяжении как минимум двух недель после окончания терапии, что подтверждается данными анализов образцов из передних носовых проходов [62].

Интраназальные глюкокортикостероиды, в том числе мометазон фураат моногидрат, также демонстрируют способность влиять на микробную среду ВДП, уменьшая биомассу и разнообразие микробиоты. Их применение приводит к снижению общего количества микроорганизмов, подавляя определенные таксоны, такие как *Moraxella* spp. и стрептококки, при этом способствуя увеличению содержания стафилококков [44, 59]. Эти данные подчеркивают важность дальнейших исследований влияния глюкокортикостероидов на микробиоту ВДП.

В контексте профилактики и лечения инфекций ВДП особый интерес представляют методы промывания носа с использованием солевых растворов различной концентрации или даже обычной дистиллированной воды [62]. Несмотря на то что такие процедуры оказывают минимальное прямое воздействие на микробиоту ВДП, использование воды из неконтролируемых источников может способствовать развитию микобактериальных инфекций [44, 62, 63].

Важную роль в модификации микробиоты ВДП играют также хирургические вмешательства, направленные на лечение синусита

и полипоза носа. Такие операции, улучшая дренаж синусов и облегчая доступ для топических терапевтических средств, вносят изменения в микробиоту за счет модификации условий среды, в частности снижения температуры и влажности в ВДП [44, 64]. Для предотвращения нежелательной реколонизации микроорганизмов после операции пациентам назначают антибиотики или пробиотики, что в большинстве случаев приводит к положительным результатам [44].

Таким образом, комплексный анализ влияния различных терапевтических подходов на микробиоту ВДП открывает новые перспективы для понимания механизмов взаимодействия микроорганизмов и возможностей коррекции их состава с целью улучшения здоровья дыхательных путей.

Влияние вакцин. Вакцинация играет важную роль в предотвращении инфекционных заболеваний, в связи с чем ее влияние на микробиоту ВДП становится предметом все более пристального изучения в научном сообществе. Использование конъюгированных пневмококковых вакцин (PCV) и живой аттенуированной вакцины против гриппа (LAIV) привело к изменениям в составе микробиоты, подчеркивая важность понимания последствий вакцинации за пределами непосредственной профилактики инфекций.

Конъюгированные пневмококковые вакцины (PCV), в частности 7-, 10- и 13-валентные формулы, были разработаны для устранения наиболее распространенных серотипов пневмококка. Тем не менее наблюдается эффект замещения, при котором у детей, вакцинированных PCV, увеличивается количество невакцинируемых серотипов пневмококка, что указывает на возможное изменение баланса микробиоты ВДП [65–67]. Это замещение может влиять на микробное разнообразие и состав микробиоты, что потенциально может привести к изменению взаимодействий между микроорганизмами и хозяином.

Кроме того, исследования показывают, что колонизация патобионтами, такими как *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. aureus*, связана со снижением уровня разнообразия бактериальной микробиоты и уменьшением уровня комменсалов, что указывает на потенциально нарушенную микробиоту [2, 68, 69]. Введение PCV привело к значительному снижению инвазивных пневмококковых заболеваний [37, 38], однако это также предшествовало исследованиям микробиоты носовых путей, основанным на культурно-независимых методах,

оставляя ограниченные данные о взаимоотношениях между *S. pneumoniae* и комменсалами у невакцинированных детей. Однако в исследованиях эпохи после PCV7 было обнаружено, что у детей с колонизацией пневмококками относительное количество *Corynebacterium* и *Dolosigranulum* меньше, чем у детей без колонизации; *Lactococcus* также отрицательно коррелирует с родом *Streptococcus* [2, 70]. Интересно, что в контексте использования живой аттенуированной вакцины против гриппа наблюдаются оптимальные уровни низкого муккозального воспаления и минимальные уровни дисбиоза у «низкоплотных» носителей пневмококка по сравнению с неносителями, что указывает на некоторый уровень улучшения иммунного гомеостаза, формируемый этим патобионтом [71].

Особого внимания заслуживает работа, посвященная изучению влияния внутриносового введения живой аттенуированной вакцины против гриппа (LAIV). Эта вакцина способствует изменениям в составе назального микробиома, увеличивая таксономическое разнообразие и модуляции продукции специфических к гриппу антител класса IgA [72]. В рамках данного исследования были изучены многофакторные взаимодействия между комменсальными бактериями и иммунным ответом на вакцинацию против гриппа. Результаты показывают, что комменсальные бактерии играют важную роль в модуляции иммунной реакции, что подтверждается литературными данными, указывающими на положительное влияние пробиотиков на иммунитет. Интерес представляет факт, что ослабленный иммунный ответ на вакцину против гриппа у мышей без TLR5 (Toll-like receptor 5), подвергшихся антибиотикотерапии, может быть скорректирован путем орального введения бактерий *E. coli*, что демонстрирует важность микробного состава для иммунной защиты. Дальнейшие исследования показали, что пробиотическая добавка *E. coli* способствует увеличению уровня цитокинов, как провоспалительных (IL-1 β , IL-6, TNF α , GM-CSF, MIP-1 α), так и противовоспалительного IL-10, что свидетельствует о штамм-специфическом иммуномодулирующем эффекте [72]. Было выявлено, что добавление пробиотиков ведет к повышению синтеза цитокинов антигенпрезентирующими клетками, в том числе дендритными клетками, моноцитами и В-клетками [72].

Было показано, что комменсальные виды *L. helveticus* и *B. ovatus* демонстрировали значительную корреляцию с титрами специ-

фических для гриппа IgA. *Lactobacillus rhamnosus* GG, принимаемый в течение 28 дней до введения LAIV, специфично усиливал развитие серопротекции против H₃N₂, подчеркивая значимость предвакцинационной подготовки организма [73]. Аналогично предварительный прием *Bifidobacterium animalis* и *Lactobacillus paracasei* способствовал значительному увеличению уровней IgG и IgA, специфических к вакцине против гриппа [72]. Исследование *Lactobacillus casei* как адъюванта для вакцинации от гриппа выявило его способность усиливать защитный иммунный ответ, что подтверждает его потенциал в улучшении иммунной защиты против разнообразных подтипов гриппа [74]. Особого внимания заслуживает эффект орального применения *L. casei*, который приводил к снижению вирусных титров и увеличению выживаемости у мышей, а также к активации иммунных клеток в дыхательных путях [72]. Тем не менее специфические эффекты *L. helveticus* и *B. ovatus* на иммунный ответ нуждаются в дополнительном изучении. Исследования показали, что *L. helveticus* коррелировал только с IgA-ответом на грипп H1, тогда как *B. ovatus* продемонстрировал более широкий спектр корреляции, включая ответы на H1 и H3 [75]. Важность комменсальных бактерий также подтверждается наличием корреляции между определенными видами и респираторным здоровьем. Например, *P. melaninogenica* и *V. dispar* ассоциировались с более здоровым состоянием орофарингеальной микрофлоры, что может указывать на их роль в поддержании респираторного здоровья [72, 76]. Изменения в носовом микробиоме после вакцинации LAIV свидетельствуют о важности дальнейшего изучения связей между микробиотой и иммунными механизмами реакции на вакцинацию.

Таким образом, вакцинация влияет на состав микробиоты ВДП, изменяя баланс между патогенными и комменсальными микроорганизмами. Эти изменения могут иметь долгосрочные последствия для здоровья хозяина, подчеркивая необходимость дальнейших исследований в этой области для определения оптимальных стратегий вакцинации, которые учитывают как профилактику инфекционных заболеваний, так и сохранение здоровой микробиоты ВДП.

Межвидовое взаимодействие внутри микробиоты. Компоненты микробиоты устанавливают межвидовое взаимодействие, которое значительно влияет на качественный и видовой

состав. Так, одни компоненты микробиоты могут регулировать другие компоненты, способствуя их жизнедеятельности или, наоборот, уменьшая их разнообразие. Более подробно данный пункт будет рассмотрен в следующих статьях, т.к. эту особенность можно рассматривать как регуляторную функцию микробиоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время точный видовой состав микробиоты у детей и тем более людей, чей возраст превышает 65 лет, остается малоизученным. Как было показано в обзоре, существуют определенные закономерности, однако их точность требует дальнейших исследований, т.к. качественный состав микробиоты крайне сильно зависит от внешних условий. У взрослых людей в период с 18 до 40 лет основными бактериальными типами, населяющими ВДП, являются: *Actinomycetota*, *Firmicutes* (*Bacillota*), *Proteobacteria* (*Pseudomonadota*), *Fusobacteriota*, *Bacteroidota*.

В рамках данного обзора мы подробно рассмотрели многофакторное влияние разнообразных параметров на качественный и количественный состав микробиоты ВДП человека, охватывая широкий спектр воздействий. Анализ представленных данных демонстрирует сложную и многогранную природу микробиома носовой полости, подчеркивая его значимость в поддержании здоровья человека и предрасположенности к различным заболеваниям.

Эндогенные факторы, включая генетические особенности, анатомо-функциональное строение верхних дыхательных путей, указывают на уникальность микробиоты каждого человека. Генетические полиморфизмы, влияющие на иммунный ответ, напрямую коррелируют с видовым и родовым составом микробиоты, что подчеркивает персонализированный характер взаимодействия хозяина и его микробной популяции. Анатомические и функциональные характеристики ВДП создают уникальную среду для компонентов микробиоты, варьирующую от преддверия носа до носоглотки, что также вносит свой вклад в специфику микробного ландшафта.

Экзогенные факторы, такие как условия родоразрешения, способ вскармливания, качество окружающего воздуха, сезонность, вредные привычки (в контексте ВДП преимущественно курение), взаимодействие с животными, социо-экономико-культурные условия и терапевтические мероприятия, вносят зна-

чительные коррективы в структуру и функции микробиоты. Важным выводом является то, что эти факторы оказывают как непосредственное, так и косвенное действие, изменяя условия среды, которые, в свою очередь, влияют на микробиоту. Например, качество окружающего воздуха и сезонность могут влиять на микробиоту не только через непосредственный контакт с микроорганизмами, но и через модификацию иммунного ответа хозяина.

Терапевтические мероприятия, включая антибиотикотерапию, применение интраназальных глюкокортикостероидов, методы промывания носа, а также хирургические вмешательства и вакцинацию, подчеркивают необходимость глубокого понимания взаимосвязей между микробиотой и здоровьем человека. Особенно значительным является обнаружение эффекта замещения после вакцинации, что указывает на необходимость комплексного подхода к разработке вакцин, способных учитывать влияние на всю микробную экосистему.

Исследования межвидового взаимодействия внутри микробиоты открывают новые горизонты для понимания механизмов поддержания микробного баланса и разработки новых подходов к профилактике и лечению заболеваний. Взаимодействие между различными видами микроорганизмов может играть регуляторную роль, поддерживая гомеостаз микробиоты и предотвращая колонизацию патогенными микроорганизмами.

В целом данная часть обзора подчеркивает сложность и многомерность факторов, влияющих на микробиоту ВДП. Необходимо продолжать исследования в этой области, сосредоточив внимание на интеграции данных о влиянии эндогенных и экзогенных факторов, а также на разработке новых терапевтических стратегий, учитывающих комплексное взаимодействие между микробиотой и хозяином. Это позволит не только улучшить понимание роли микробиоты в поддержании здоровья и развитии заболеваний, но и открыть новые подходы к профилактике и лечению инфекционных и неинфекционных заболеваний ВДП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thangaleela S., Sivamaruthi B.S., Kesika P. et al. Nasal Microbiota, Olfactory Health, Neurological Disorders and Aging-A Review. *Microorganisms*. 2022;10(7):1405. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071405>.
2. Bomar L., Brugger S.D., Lemon K.P. Bacterial microbiota of the nasal passages across the span of human life. *Curr Opin Microbiol*. 2018;41:8–14. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.10.023>.
3. Chu D.M., Ma J., Prince A.L. et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med*. 2017;23(3):314–326. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>.
4. Андриянова И.В. Микроэкологическая характеристика микробиоты носоглотки здоровых детей в различных возрастных группах. Мать и дитя в Кузбассе. 2023;2(93):10–16. <https://doi.org/0.24412/2686-7338-2023-2-10-16>.
5. Markov G.I., Klochikhin A.L., Romanov V.A. et al. Prevention and conservative treatment of nasopharyngeal tonsil hypertrophy. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(1):56–60. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-56-60>.
6. Izvin A.I., Rudzevich A.V. On microbial landscape of palatine tonsils in patients with chronic tonsillitis associated with chronic opisthorchiasis invasion. *Russian Otorhinolaryngology*. 2023;22(1):30–34. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-30-34>.
7. Man W.H., de Steenhuijsen Piters W.A., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(5):259–270. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.14>.
8. Lopatin A.S., Azizov I.S., Kozlov R.S. Microbiome of nasal cavity and paranasal sinuses in norm and pathology. Part II. *Russian Rhinology*. 2021;29(2):81–89. <https://doi.org/10.17116/rosrino20212902181>.
9. 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. <https://doi.org/0.18093/0869-0189-2022-32-5-745-754>.
10. de Steenhuijsen Piters W.A., Sanders E.A., Bogaert D. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1675):20140294. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0294>.
11. 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. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02372>.
12. Pausan M.R., Csorba C., Singer G. et al. Exploring the Archaeome: Detection of Archaeal Signatures in the Human Body. *Front Microbiol*. 2019;10:2796. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02796>.
13. Wang Y., Zhu N., Li Y. et al. Metagenomic analysis of viral genetic diversity in respiratory samples from children with severe acute respiratory infection in China. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(5):458.e1–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.006>.
14. Read T.D., Petit III R.A., Yin Z. et al. USA300 *Staphylococcus aureus* persists on multiple body sites following an infection. *BMC Microbiology*. 2018;5(18):206. <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1336-z>.
15. Al-Shayeb B., Sachdeva R., Lin-Xing Chen L.X. et al. Clades of huge phages from across Earth's ecosystems. *Nature*. 2020;578(7795):425–431. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2007-4>.
16. Eidi S., Kamali S.A., Hajari Z. et al. Nasal and indoors fungal contamination in healthy subjects. *Health Scope*. 2016;5(1):e30033. <https://doi.org/10.17795/jhealthiscope-30033>.
17. Lazarini F., Roze E., Lannuzel A. et al. The microbiome-nose-brain axis in health and disease. *Trends Neurosci*. 2022;45(10):718–721. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.08.003>.
18. Pereira PAB., Aho VTE., Paulin L. et al. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;38:61–67. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.026>.
19. Roghmann M.C., Lydecker A.D., Hittle L. et al. Comparison of the Microbiota of Older Adults Living in Nursing Homes and the Community. *mSphere*. 2017;2(5):e00210–17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00210-17>.
20. Liu C.M., Price L.B., Hungate B.A. et al. *Staphylococcus aureus* and the ecology of the nasal microbiome. *Sci Adv*. 2015;1(5):e1400216. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1400216>.

21. Nurjadi D., Heeg K., Weber A.N.R., Zanger P. Toll-like receptor 9 (TLR-9) promotor polymorphisms and gene expression are associated with persistent *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(11):1210.e7–1210.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.014>.
22. 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. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000691>
23. 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. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0227-5>.
24. Proctor D.M., Relman D.A. The Landscape Ecology and Microbiota of the Human Nose, Mouth, and Throat. *Cell Host Microbe.* 2017;21(4):421–432. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.03.011>.
25. Perez G.F., Pérez-Losada M., Isaza N., Rose M.C., Colberg-Poley A.M., Nino G. Nasopharyngeal microbiome in premature infants and stability during rhinovirus infection. *J Investig Med.* 2017;65(6):984–990. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000414>.
26. Кондратенко Т.А., Шеожева А.В. Микробиологический мониторинг микробиоценоза верхних дыхательных путей у новорождённых и недоношенных в отделении реанимации и интенсивной терапии и роль пробиотиков в его формировании. *Эпидемиология.* 2017;4(49):70–72.
27. Shilts M.H., Rosas-Salazar C., Tovchigrechko A. et al. Minimally Invasive Sampling Method Identifies Differences in Taxonomic Richness of Nasal Microbiomes in Young Infants Associated with Mode of Delivery. *Microb Ecol.* 2016;71(1):233–42. <https://doi.org/10.1007/s00248-015-0663-y>.
28. Bosch A.A.T.M., Levin E., van Houten M.A. et al. Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected by Mode of Delivery. *EBioMedicine.* 2016;9:336–345. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.05.031>.
29. Chu D.M., Ma J., Prince A.L. et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med.* 2017;23(3):314–326. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>.
30. Mika M., Mack I., Korten I. et al. Dynamics of the nasal microbiota in infancy: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):905–912.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1909>.
31. Teo S.M., Mok D., Pham K. et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):704–15. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.008>.
32. 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. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.12.083>.
33. Qin T., Zhang F., Zhou H. et al. High-Level PM2.5/PM10 exposure is associated with alterations in the human pharyngeal microbiota composition. *Front Microbiol.* 2019;10:54. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00054>.
34. 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. <https://doi.org/10.1183/13993003.00165-2020>.
35. Gupta S., Hjelmso 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. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00895-w>.
36. 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. <https://doi.org/10.1039/c5em00639b>.
37. 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. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100452>.
38. 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. <https://doi.org/10.1111/ina.12205>.
39. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.002>.
40. 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. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1028076>.
41. 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. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105664>.
42. 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. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53975-9>.
43. 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. <https://doi.org/10.1080/09603123.2020.1810209>.
44. Elgamal Z., Singh P., Geraghty P. The Upper Airway Microbiota, Environmental Exposures, Inflammation, and Disease. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(8):823. <https://doi.org/10.3390/medicina57080823>.
 45. Hassoun A., Huff MD., Weisman D. et al. Seasonal variation of respiratory pathogen colonization in asymptomatic health care professionals: A single-center, cross-sectional, 2-season observational study. *Am J Infect Control.* 2015;43(8):865–70. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.04.195>.
 46. Schoos A.M.M., Kragh M., Ahrens P. et al. Season of birth impacts the neonatal nasopharyngeal microbiota. *Children (Basel).* 2020;7(5):45. <https://doi.org/10.3390/children7050045>.
 47. Prasetyo A., Sadhana U., Budiman J. Nasal mucociliary clearance in smokers: a systematic review. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2021;25(1):e160–169. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702965>.
 48. 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. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1573>.
 49. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.10.019>.
 50. 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. <https://doi.org/10.1128/AEM.02470-17>.
 51. 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. <https://doi.org/10.3390/ijerph16081375>.
 52. 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. <https://doi.org/10.1093/cid/civ234>.
 53. 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. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1732-5>.
 54. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183898>.
 55. 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. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146842>.
 56. 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>.
 57. 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. <https://doi.org/10.1186/s40168-014-0052-7>.
 58. Maleki A., Mirnaseri Z., Kouhsari E. et al. Asymptomatic carriers of *Neisseria meningitidis* and *Moraxella catarrhalis* in healthy children. *New Microbes New Infect.* 2020;36:100691. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100691>.
 59. Ramakrishnan V.R., Holt J., Nelson L.F. et al. Determinants of the Nasal Microbiome: Pilot Study of Effects of Intranasal Medication Use. *Allergy Rhinol (Providence).* 2018;9:2152656718789519. <https://doi.org/10.1177/2152656718789519>.
 60. Wang L.M., Qiao X.L., Ai L. et al. Isolation of antimicrobial resistant bacteria in upper respiratory tract infections of patients. *3 Biotech.* 2016;6(2):166. <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0473-z>.
 61. Rogers G.B., Shaw D., Marsh R.L. et al. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax.* 2015;70(1):74–81. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205826>.
 62. Bastier P.L., Lechot A., Bordenave L. et al. Nasal irrigation: From empiricism to evidence-based medicine. A review. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2015;132(5):281–5. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.001>.
 63. Hauser L.J., Ir D., Kingdom T.T., Robertson C.E. et al. Evaluation of bacterial transmission to the paranasal sinuses through sinus irrigation. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(8):800–6. <https://doi.org/10.1002/alr.21755>.
 64. Jain R., Hoggard M., Biswas K. et al. Changes in the bacterial microbiome of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(1):7–15. <https://doi.org/10.1002/alr.21849>.
 65. Gladstone R.A., Devine V., Jones J. et al. Pre-vaccine serotype composition within a lineage signposts its serotype replacement — a carriage study over 7 years following pneumococcal conjugate vaccine use in the UK. *Microb Genom.* 2017;3(6):e000119. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000119>.
 66. Kaya Gursoy B., Beyazova U., Oguz M.M. et al. Impact of PCV7 vaccination on nasopharyngeal carriage

- and antimicrobial resistance among children in Turkey. *J Infect Dev Ctries.* 2019;13(3):227–232. <https://doi.org/10.3855/jidc.10833>.
67. Sime W.T., Aseffa A., Woldeamanuel Y. et al. Serotype and molecular diversity of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates from children before and after vaccination with the ten-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) in Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):409. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4024-1>.
 68. Chonmaitree T., Jennings K., Golovko G. et al. Nasopharyngeal microbiota in infants and changes during viral upper respiratory tract infection and acute otitis media. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180630>.
 69. Bessesen M.T., Kotter C.V., Wagner B.D. et al. MRSA colonization and the nasal microbiome in adults at high risk of colonization and infection. *J Infect.* 2015;71(6):649–57. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.08.008>.
 70. 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. <https://doi.org/10.1128/mBio.01725-15>.
 71. de Steenhuijsen P.W.A.A., Jochems S.P., Mitsi E. et al. Interaction between the nasal microbiota and *S. pneumoniae* in the context of live-attenuated influenza vaccine. *Nat Commun.* 2019;10(1):2981. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10814-9>.
 72. Salk H.M., Simon W.L., Lambert N.D., Kennedy R.B., Grill D.E., Kabat B.F. et al. Taxa of the Nasal Microbiome Are Associated with Influenza-Specific IgA Response to Live Attenuated Influenza Vaccine. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162803>.
 73. Samuelson D.R., Welsh D.A., Shellito J.E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015;6:1085. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01085>.
 74. Li R., Chowdhury M.Y., Kim J.H., Kim T.H., Pathinayake P., Koo W.S. et al. Mucosally administered *Lactobacillus* surface-displayed influenza antigens (sM2 and HA2) with cholera toxin subunit A1 (CTA1) Induce broadly protective immune responses against divergent influenza subtypes. *Vet Microbiol.* 2015;179(3-4):250–63. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.07.020>.
 75. Tarabichi Y., Li K., Hu S., Nguyen C., Wang X., Elashoff D. et al. The administration of intranasal live attenuated influenza vaccine induces changes in the nasal microbiota and nasal epithelium gene expression profiles. *Microbiome.* 2015;3:74. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0133-2>.
 76. de Steenhuijsen P.W.A., Huijskens E.G., Wyllie A.L., Biesbroek G., van den Bergh M.R., Veenhoven R.H. et al. Dysbiosis of upper respiratory tract microbiota in elderly pneumonia patients. *ISME J.* 2016;10(1):97–108. <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.99>.

REFERENCES

1. Thangaleela S., Sivamaruthi B.S., Kesika P. et al. Nasal Microbiota, Olfactory Health, Neurological Disorders and Aging — A Review. *Microorganisms.* 2022;10(7):1405. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071405>.
2. Bomar L., Brugger S.D., Lemon K.P. Bacterial microbiota of the nasal passages across the span of human life. *Curr Opin Microbiol.* 2018;41:8–14. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.10.023>.
3. Chu D.M., Ma J., Prince A.L. et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med.* 2017;23(3):314–326. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>.
4. Andrianova I.V. Microecological characteristics of the nasopharyngeal microbiota of healthy children in different age groups. *Mother and Child in Kuzbass.* 2023;2(93):10–16. (In Russian). <https://doi.org/0.24412/2686-7338-2023-2-10-16>.
5. Markov G.I., Klochikhin A.L., Romanov V.A. et al. Prevention and conservative treatment of nasopharyngeal tonsil hypertrophy. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2021;20(1):56–60. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-56-60>.
6. Izvin A.I., Rudzevich A.V. On microbial landscape of palatine tonsils in patients with chronic tonsillitis associated with chronic opisthorchiasis invasion. *Russian Otorhinolaryngology.* 2023;22(1):30–34. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-30-34>.
7. Man W.H., de Steenhuijsen P.W.A., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(5):259–270. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.14>.
8. Lopatin A.S., Azizov I.S., Kozlov R.S. Microbiome of nasal cavity and paranasal sinuses in norm and pathology. Part II. *Russian Rhinology.* 2021;29(2):81–89. <https://doi.org/10.17116/rosrino20212902181>.
9. Starikova E.V., Galeeva Yu.S., Ilyina E.N. The role of the upper respiratory tract microbiome in human health: biotopes and variability. *Pulmonology.* 2022;32(5):745–754. (In Russian). <https://doi.org/0.18093/0869-0189-2022-32-5-745-754>.
10. de Steenhuijsen P.W.A., Sanders E.A., Bogaert D. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1675):20140294. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0294>.
11. 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. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02372>.
12. Pausan M.R., Csorba C., Singer G. et al. Exploring the Archaeome: Detection of Archaeal Signatures in the Human Body. *Front Microbiol.* 2019;10:2796. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02796>.
 13. Wang Y., Zhu N., Li Y. et al. Metagenomic analysis of viral genetic diversity in respiratory samples from children with severe acute respiratory infection in China. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(5):458.e1–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.006>.
 14. Read T.D., Petit III R.A., Yin Z. et al. USA300 *Staphylococcus aureus* persists on multiple body sites following an infection. *BMC Microbiology.* 2018;5(18):206. <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1336-z>.
 15. Al-Shayeb B., Sachdeva R., Lin-Xing Chen L.X. et al. Clades of huge phages from across Earth's ecosystems. *Nature.* 2020;578(7795):425–431. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2007-4>.
 16. Eidi S., Kamali S.A., Hajari Z. et al. Nasal and indoors fungal contamination in healthy subjects. *Health Scope.* 2016;5(1):e30033. <https://doi.org/10.17795/jhealthscope-30033>.
 17. Lazarini F., Roze E., Lannuzel A. et al. The microbiome-nose-brain axis in health and disease. *Trends Neurosci.* 2022;45(10):718–721. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.08.003>.
 18. Pereira PAB., Aho VTE., Paulin L. et al. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;38:61–67. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.026>.
 19. Roghmann M.C., Lydecker A.D., Hittle L. et al. Comparison of the Microbiota of Older Adults Living in Nursing Homes and the Community. *mSphere.* 2017;2(5):e00210–17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00210-17>.
 20. Liu C.M., Price L.B., Hungate B.A. et al. *Staphylococcus aureus* and the ecology of the nasal microbiome. *Sci Adv.* 2015;1(5):e1400216. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1400216>.
 21. Nurjadi D., Heeg K., Weber A.N.R., Zanger P. Toll-like receptor 9 (TLR-9) promotor polymorphisms and gene expression are associated with persistent *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin Microbiol. Infect.* 2018;24(11):1210.e7–1210.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.014>.
 22. 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. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000691>.
 23. 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. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0227-5>.
 24. Proctor D.M., Relman D.A. The Landscape Ecology and Microbiota of the Human Nose, Mouth, and Throat. *Cell Host Microbe.* 2017;21(4):421–432. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.03.011>.
 25. Perez G.F., Pérez-Losada M., Isaza N., Rose M.C., Colberg-Poley A.M., Nino G. Nasopharyngeal microbiome in premature infants and stability during rhinovirus infection. *J Investig Med.* 2017;65(6):984–990. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000414>.
 26. Kondratenko T.A., Sheozheva A.V. Microbiological monitoring of the upper respiratory tract microbiocenosis in newborns and premature infants in the intensive care unit and the role of probiotics in its formation. *Epidemiology.* 2017;4(49):70–72. (In Russian).
 27. Shilts M.H., Rosas-Salazar C., Tovchigrechko A. et al. Minimally Invasive Sampling Method Identifies Differences in Taxonomic Richness of Nasal Microbiomes in Young Infants Associated with Mode of Delivery. *Microb Ecol.* 2016;71(1):233–42. <https://doi.org/10.1007/s00248-015-0663-y>.
 28. Bosch A.A.T.M., Levin E., van Houten M.A. et al. Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected by Mode of Delivery. *EBioMedicine.* 2016;9:336–345. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.05.031>.
 29. Chu D.M., Ma J., Prince A.L. et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med.* 2017;23(3):314–326. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>.
 30. Mika M., Mack I., Korten I. et al. Dynamics of the nasal microbiota in infancy: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):905–912.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1909>.
 31. Teo S.M., Mok D., Pham K. et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):704–15. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.008>.
 32. 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. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.12.083>.
 33. Qin T., Zhang F., Zhou H. et al. High-Level PM2.5/PM10 exposure is associated with alterations in the human pharyngeal microbiota composition. *Front. Microbiol.* 2019;10:54. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00054>.
 34. 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. <https://doi.org/10.1183/13993003.00165-2020>.
 35. 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. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00895-w>.

36. 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. <https://doi.org/10.1039/c5em00639b>.
37. 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. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100452>.
38. 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. <https://doi.org/10.1111/ina.12205>.
39. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.002>.
40. Ciccio 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. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1028076>.
41. 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. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105664>.
42. 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. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53975-9>.
43. 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. <https://doi.org/10.1080/09603123.2020.1810209>.
44. Elgamal Z., Singh P., Geraghty P. The Upper Airway Microbiota, Environmental Exposures, Inflammation, and Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8):823. <https://doi.org/10.3390/medicina57080823>.
45. Hassoun A., Huff MD., Weisman D. et al. Seasonal variation of respiratory pathogen colonization in asymptomatic health care professionals: A single-center, cross-sectional, 2-season observational study. *Am J Infect Control*. 2015;43(8):865–70. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.04.195>.
46. Schoos A.M.M., Kragh M., Ahrens P. et al. Season of birth impacts the neonatal nasopharyngeal microbiota. *Children (Basel)*. 2020;7(5):45. <https://doi.org/10.3390/children7050045>.
47. Prasetyo A., Sadhana U., Budiman J. Nasal mucociliary clearance in smokers: a systematic review. *Int. Arch. Otorhinolaryngol*. 2021;25(1):e160–169. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702965>.
48. 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. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1573>.
49. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.10.019>.
50. 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. <https://doi.org/10.1128/AEM.02470-17>.
51. 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. <https://doi.org/10.3390/ijerph16081375>.
52. 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. <https://doi.org/10.1093/cid/civ234>.
53. 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. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1732-5>.
54. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183898>.
55. 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. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146842>.
56. 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>.
57. Misic 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. <https://doi.org/10.1186/s40168-014-0052-7>.
58. Maleki A., Mirnaseri Z., Kouhsari E. et al. Asymptomatic carriers of *Neisseria meningitidis* and *Moraxella catarrhalis* in healthy children. *New Microbes New Infect*. 2020;36:100691. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100691>.
59. Ramakrishnan V.R., Holt J., Nelson L.F. et al. Determinants of the Nasal Microbiome: Pilot Study of Ef-

- fects of Intranasal Medication Use. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2018;9:2152656718789519. <https://doi.org/10.1177/2152656718789519>.
60. Wang L.M., Qiao X.L., Ai L. et al. Isolation of antimicrobial resistant bacteria in upper respiratory tract infections of patients. *3 Biotech*. 2016;6(2):166. <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0473-z>.
 61. Rogers G.B., Shaw D., Marsh R.L. et al. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax*. 2015;70(1):74–81. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205826>.
 62. Bastier P.L., Lehot A., Bordenave L. et al. Nasal irrigation: From empiricism to evidence-based medicine. A review. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(5):281–5. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.001>.
 63. Hauser L.J., Ir D., Kingdom T.T., Robertson C.E. et al. Evaluation of bacterial transmission to the paranasal sinuses through sinus irrigation. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(8):800–6. <https://doi.org/10.1002/alr.21755>.
 64. Jain R., Hoggard M., Biswas K. et al. Changes in the bacterial microbiome of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(1):7–15. <https://doi.org/10.1002/alr.21849>.
 65. Gladstone R.A., Devine V., Jones J. et al. Pre-vaccine serotype composition within a lineage signposts its serotype replacement — a carriage study over 7 years following pneumococcal conjugate vaccine use in the UK. *Microb Genom*. 2017;3(6):e000119. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000119>.
 66. Kaya Gursay B., Beyazova U., Oguz M.M. et al. Impact of PCV7 vaccination on nasopharyngeal carriage and antimicrobial resistance among children in Turkey. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(3):227–232. <https://doi.org/10.3855/jidc.10833>.
 67. Sime W.T., Aseffa A., Woldeamanuel Y. et al. Serotype and molecular diversity of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates from children before and after vaccination with the ten-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) in Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):409. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4024-1>.
 68. Chonmaitree T., Jennings K., Golovko G. et al. Nasopharyngeal microbiota in infants and changes during viral upper respiratory tract infection and acute otitis media. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180630>.
 69. Bessesen M.T., Kotter C.V., Wagner B.D. et al. MRSA colonization and the nasal microbiome in adults at high risk of colonization and infection. *J Infect*. 2015;71(6):649–57. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.08.008>.
 70. 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. <https://doi.org/10.1128/mBio.01725-15>.
 71. de Steenhuijsen P.W.A.A., Jochems S.P., Mitsi E. et al. Interaction between the nasal microbiota and *S. pneumoniae* in the context of live-attenuated influenza vaccine. *Nat Commun*. 2019;10(1):2981. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10814-9>.
 72. Salk H.M., Simon W.L., Lambert N.D., Kennedy R.B., Grill D.E., Kabat B.F. et al. Taxa of the Nasal Microbiome Are Associated with Influenza-Specific IgA Response to Live Attenuated Influenza Vaccine. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162803>.
 73. Samuelson D.R., Welsh D.A., Shellito J.E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol*. 2015;6:1085. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01085>.
 74. Li R., Chowdhury M.Y., Kim J.H., Kim T.H., Pathinayake P., Koo W.S. et al. Mucosally administered *Lactobacillus* surface-displayed influenza antigens (sM2 and HA2) with cholera toxin subunit A1 (CTA1) Induce broadly protective immune responses against divergent influenza subtypes. *Vet Microbiol*. 2015;179(3-4):250–63. <https://doi.org/10.1016/j.vet-mic.2015.07.020>.
 75. Tarabichi Y., Li K., Hu S., Nguyen C., Wang X., Elashoff D. et al. The administration of intranasal live attenuated influenza vaccine induces changes in the nasal microbiota and nasal epithelium gene expression profiles. *Microbiome*. 2015;3:74. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0133-2>.
 76. de Steenhuijsen P.W.A.A., Huijskens E.G., Wyllie A.L., Biesbroek G., van den Bergh M.R., Veenhoven R.H. et al. Dysbiosis of upper respiratory tract microbiota in elderlhttps://doi.org/10.1038/ismej.2015.99.