

## КИШКОВИЙ ВІРОМ ТА НОРМАЛЬНА МІКРОФЛОРА ЛЮДИНИ: ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ

Бобир В.В., Понятовський В.А.,  
Дюжикова О.М., Ширококов В.П.

Національний медичний університет імені  
О.О. Богомольця,  
vitalibobyr@ukr.net

**Резюме:** Відомо, що нормальна мікрофлора підтримує організм господаря і обмежує колонізацію бактеріальних збудників. Тим не менш, вплив бактерій на кишкові віруси залишається не дослідженим, як і невідомою залишається роль мікробіоти у патогенезі інфекцій вірусної етіології загалом. Саме цим питанням присвячений даний огляд.

**Ключові слова:** мікробіом, віром, нормальна мікрофлора, кишкові віруси, інфекційність.

Нормальна мікрофлора виконує низку важливих функцій для забезпечення повноцінного функціонування організму людини, зокрема, відіграє важливу роль в метаболічних процесах організму, підтримці його гомеостазу, обмеженні колонізації збудників бактеріальних інфекцій. Взагалі, значення нормальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту є мультифакторним, і її роль може бути поділена на імунологічні, структурні та метаболічні функції [31]. Разом з тим, вплив бактерій на кишкові віруси в значній мірі залишається невідомим. Останніми роками дослідженню вірусно-бактеріальних асоціацій взагалі приділяється окрема увага [35, 36] і не виключено, що новітні наукові дані можуть змінити уявлення про роль мікробіоти в системному патогенезі патології вірусної етіології.

Відомо, що серед представників кишкової мікрофлори організму ссавців, кишкові віруси зустрічаються в концентрації до  $10^{14}$  [9]. Ключове питання полягає в тому, чи впливає мікробіом на вірусну реплікацію в шлунково-кишковому тракті, змінюючи тим самим патогенність вірусу? Дослідниками з США показано зниження сприйнятливості до поліовірусу у мишей після лікування антибіотиками, вірусна репродукція за таких умов в кишечнику була мінімальною [42]. Експериментальні дослідження дали змогу встановити, що присутність в середовищі бактерій, у яких є поверхневі полісахариди (або їх N-ацетилглюкозаміни), в тому числі ліпополісахариди і пептидоглікан, підвищує інфекційність вірусу поліомієліту. Вчені не виключають можливості зв'язування вірусом поліомієліту бактеріального ліпополісахариду. На їх думку, в результаті такого процесу зростає чутливість клітин господаря до інфекційного агента [42].

Подібні результати були отримані при дослідженні впливу бактеріальних клітин на інфекційність реовірусів – вірусів, що здатні вражати багатьох ссавців, в тому числі й людину [44]. Автори відмічають зростання важкості клінічного перебігу

реовірусних інфекцій за умов присутності кишкових бактерій: вчені паралельно вводили реовірус мишам пролікованим та нелікованим антибіотиками. Фекалії нелікованих мишей були жовтими, жирними, твердими – типовими для біліарної обструкції, на противагу цьому, фекалії пролікованих мишей виглядали нормально. Титри реовірусів в кишечнику нелікованих мишей були значно вищими, ніж у пролікованих антибіотиками [2]. Ці результати дають підставити також припустити, що кишкові мікробіом може сприяти розвитку інфекцій вірусної етіології.

Існують повідомлення про здатність антибіотикотерапії інгібувати ротавірусну інфекцію та підсилувати специфічний імунітет. Вченими продемонстровано затримку розвитку інфекції та зниження інфекційності ротавірусів на 42% після елімінації мікробіоти [39]. Інші дослідники стверджують, що виснаження мікрофлори за допомогою антибіотиків в разі зменшує частоту інфікування кишковими вірусами, а віруси використовують кишкові бактерії для свого збереження, уникнення імунної відповіді макроорганізму та забезпечення репродукції [42]. На думку авторів, зростання реплікації поліовірусу може бути асоційованим з ефектами мікробіому організму хазяїна, впливом вірусу, або тим та іншим. Результати експериментів свідчать про інтенсивну взаємодію вірусу зі специфічними бактеріальними ліпополісахаридами. Така взаємодія підвищує вірусну термостабільність і є потужним стимулятором інфекційності, зокрема поліовірусів. Встановлено також здатність муцину та ацетилглюкозаміну стимулювати вірусну активність [2, 42]. В літературі описано можливість кишкових мікроорганізмів стимулювати вилуплення яєць нематод в шлунково-кишковому тракті мишей. Це підтверджує думку про те, що різні патогени використовують мікробіоту для свого розмноження [13].

Відомі наукові праці в яких йдеться про ефективність використання антибіотиків в боротьбі з норовірусом – РНК вірусом, який часто є причиною епідемії шлунково-кишкових захворювань небактеріальної природи. Так, дослідники з Університету Вашингтона встановили здатність норовірусу проникати в тканину кишечника тварин, які раніше отримували антибіотикотерапію, а також показали здатність антибіотиків інгібувати розвиток вірусами інфекційного процесу [25]. Результати їх праці показують, що для подальшого розвитку запальної реакції в кишечнику норовірус також потребує взаємодії з певними бактеріями. Дослідникам вдалось відтворити розвиток норовірусної інфекції за допомогою необроблених антибіотиками зразків фекалій, узятих від хворих тварин. В результаті встановлено, що віруси не здатні до репродукції в організмі тварин, які раніше пройшли антибіотикотерапію. На думку авторів, загибель бактеріального «партнера» в результаті впливу антибіотиків може запобігти розвитку інфекції у тварин. Отже, не виключено, що вірус здатен встановлювати «симбіотичні» відносини з бактеріями

і такий симбіоз сприяє розвитку запальної реакції в кишечнику [24].

Кишкові мікроорганізми здатні суттєво впливати на фізіологію макроорганізму. Разом з тим, там де яскраво спостерігається виражений симбіотичний внесок синантропних бактерій, роль вірусів, які присутні у шлунково-кишковому тракті в умовах гомеостазу не визначена [6, 45]. Описано здатність РНК-вмісного кишкового вірусу замінити важливі функції синантропних бактерій в кишечнику. Так, інфекція норовірусу (MNV) у мишей, які пройшли курс лікування антибіотиками, сприяє відновленню клітин кишечника і функції лімфоцитів без розвитку характерного запалення та інфекційного процесу [7]. Присутність мишачого норовірусу також пригнічує поділ незрілих лімфоїдних клітин, що спостерігається при відсутності бактерії, та індукуює транскрипційні зміни в кишечнику, пов'язані з розвитком імунітету і активацією сигнальної системи інтерферону I типу.

В літературі описано здатність норовірусної інфекції компенсувати шкідливий вплив лікування антибіотиками у випадках із травмами кишечника та патогенними бактеріальними інфекціями [7]. На думку авторів, віруси можуть підтримувати гомеостаз кишечника та формувати імунітет слизової оболонки кишечника, подібно до синантропних бактерій. Іншими вченими показано, що індуковану норовірусом кишкову патологію у мишей які отримували декстран сульфату натрію в питній воді або при пероральному інфікуванні *Citrobacter rodentium* можна ефективно запобігти використовуючи антибактеріальні препарати [10, 11]. Дослідники переконливо доводять залежність інтенсивності репродукції норовірусів від присутності бактерій [16]. Існують також наукові дані, які демонструють зниження імунітету до норовірусів при глистяних інвазіях [33].

Не зважаючи на значні обмеження в можливостях виявляти і описувати наявність вірусів в шлунково-кишковому тракті, нещодавні дослідження з використанням методу секвенування дозволили виявити існування складного кишкового вірому [30, 45]. Дослідники позиціонують його як вірусний компонент нормальної мікрофлори. До таких вірусів, крім норовірусів [23], які можуть залишатись в кишківнику після захворювання, відносять представників родини Anelloviridae і Circoviridae, які виявляються у здорових індивідуумів [29, 34, 37], а також некласифіковані віруси, послідовність нуклеїнових кислот яких при секвенуванні незначно збігається з відомими нині вірусами [26, 28, 38]. Аналіз кишкового вірому у макак-резус, інфікованих мавпячим вірусом імунодефіциту (SIV), наводить на думку, що багато вірусів присутні в низьких концентраціях і знаходяться під контролем імунної системи [12]. Докази того, що такі віруси в кишечнику можуть забезпечувати фізіологію в протилежному напрямку від розвитку гострих діарейних синдромів, підтверджуються дослідженнями вірусу MNV (РНК (+) – вірусу з родини Caliciviridae), який є ендемічним у мишей, має тропізм до міелоїдних клітин і може

сприяти розвитку персистуючої інфекції, не викликаючи виражених симптомів хвороби у імунокомпетентних тварин [18, 46]. Також РНК-віруси часто виявляються при безсимптомних формах у немовлят і дітей, а також в осіб після перенесеного гострого гастроентериту [10, 11, 16, 23, 30, 33].

Нещодавно встановлено, що мишачий ретровірус – збудник пухлини молочної залози (Mouse Mammary Tumor Virus (MMTV)), який передається з молоком, використовує вроджені імунні толл-подібні рецептори TLR4, аби викликати толерантність організму до самого себе, і таким чином, уникнути імунної відповіді [17]. Ураження TLR4 вірусом призводить до опосередкованого утворення Інтерлейкіну-6 (IL-6) імуносупресивними цитокінами IL-10, що необхідно для блокади противірусної відповіді. MMTV не діє прямо через TLR4, проте використовує ЛПС – добре описаний ліганд TLR4. Більше того, стерилізовані миші, інфіковані MMTV шляхом інтраперитонеальної ін'єкції, не в змозі передати інфекційний вірус своєму потомству. Таким чином, MMTV використовує толерогенні властивості синантропних бактерій, щоб викликати несприйнятливості до самого себе. Це ще раз підтверджує, що кишкова мікрофлора сприяє вірусній репродукції, а використання мікрофлори хазяїна розглядається як інноваційна стратегія «ухиляння», яка використовується вірусами.

ВІЛ-1 також здатен передаватись через слизові оболонки, багаті на нормальну мікрофлору. Виникає питання: чи сприяє мікрофлора інфікуванню ВІЛ? Встановлено, що інфіковані ВІЛ, мають підвищений рівень ЛПС у плазмі [3]. Більше того, пептид, отриманий з петлі V3 gp120 специфічно реагує з ліпідом А фрагменту ЛПС, як і повний gp120 білок [21]. На додачу, гліцерол монолаурат, широко використовуваний антимікробний компонент, захищає резус-макак від вірусу імунодефіциту мавп (ВІМ) [20]. Тому дослідники не виключають, що ВІЛ та ВІМ можуть також використовувати синантропних бактерій, аби забезпечити собі успішну дисемінацію та репродукцію [14].

Крім того, прикладом непрямого сприятливого впливу мікрофлори на реплікацію вірусу є спричинення вірусної інфекції шляхом стимуляції проліферації або активації клітин-мішеней. Це, зокрема, стосується ретровірусів, які націлені на проліферуючі клітини. Наприклад, стерилізовані миші, інфіковані вірусом мишачої лейкемії, відносно стійкі до вірус-індукованих лейкемій порівняно зі звичайними мишами, які не мають специфічного патогену (specific pathogen free (SPF) mice) [15]. Разом з тим, імунізація стерилізованих мишей, заражених вірусом мишачої лейкемії еритроцитами вівці, призводить до збільшення розвитку лейкемії у порівнянні з SPF мишами [19]. З іншого боку, є дані, що стерилізовані миші навпаки є більш сприйнятливими до вірусу мишачої лейкемії, ніж SPF миші [27]. Вважають, що дослідження, які показують підвищену сприйнятливості до вірусу у стерилізованих мишей, були проведені до того, як виявлено присутність в деяких ізолятах

лактатдегідрогеназного вірусу, він активує системні лімфоцити і може спотворити результати досліджень [1].

Відомі наукові праці, в яких йдеться про зниження частоти виділення ентеровірусів, норовірусів та реовірусів в осіб з вираженим дисбіозом на фоні ВІЛ/СНІД [5, 43]. Досліджуючи фекалії ВІЛ-інфікованих дітей, вчені дійшли висновку, що кишкові віруси не є причиною розвитку діареї у таких хворих [22]. Разом з тим, існує гіпотеза про можливість кишкового вірому бути прогностичним показником прогресування ВІЛ [41]. Щодо бактеріального мікробіому, то хоча при ВІЛ інфекції спостерігається виражений дисбіоз, провідна роль мікробіоти в прогресуванні даного захворювання не доведена [8].

Концепція впливу вірусів на схильність господаря до розвитку соматичної патології підтримується піонерськими дослідженнями, в яких йдеться про здатність вірусу лімфоцитарного хоріонменінгіту запобігати діабету у мишей [32]. В подальшому ці результати були підтвержені іншими дослідниками які здійснювали моделювання даної патології на тваринах [40, 45].

Разом з тим, відомі наукові праці в яких йдеться про захисну роль кишкової мікробіоти у розвитку вірусних інфекцій. Оскільки мікрофлора присутня в місцях проникнення вірусів в організм хазяїна, вона може потенційно змінити результат перебігу інфекції. Наприклад, синантропна мікрофлора комах роду *Aedes aegypti* побічно зменшує передачу вірусу Денге [47]. Автори припускають, що ендогенна бактеріальна флора стимулює противірусну імунну систему комарів шляхом активації базального рівня вроджених імунних відповідей. Крім того, за даними дослідників, видалення антибіотиками нормальної мікрофлори мишей підвищує сприйнятливість тварин до вірусу грипу типу А [47].

Експерименти на мишах, позбавлених гену схильності до ЗХК (запальної хвороби кишківника) *Atg16L1*, демонструють здатність кишкових норовірусів спричиняти аномальний фенотип клітин Панета у мишей зі зменшеною кількістю *Atg16L1*, тим самим підкреслюючи важливу роль вірусів у патогенезі хвороби Крона, та показують глибину впливу вірусної інфекції на розвиток захворювань [4, 11].

Отже, на противагу вже відомої користі, яку несе нормальна мікрофлора господареві, віруси можуть використовувати кишкову мікрофлору як тригер для реплікації на оптимальній ділянці. Останні дослідження дають підстави вважати, що виснаження нормальної мікрофлори антибіотиками може мати противірусний ефект. Таким чином, роль коменсальних бактерій у вірусній передачі та/чи патогенезі тільки починає прояснятися. Ймовірно, що бактеріальна мікрофлора може грати як захисну роль, так і бути «співучасником» вірусу. Розуміння того, як мікробіом може сприяти вірусному захворюванню, може ініціювати впровадженню нових ефективних противірусних стратегій. Для визначення особливостей взаємозв'язку між вірусами і бактеріями

під час розвитку інфекційного процесу, а також аналізу, чи можуть інші вірусні та бактеріальні агенти утворювати своєрідний симбіотичний зв'язок в організмі людини, необхідні подальші дослідження.

## References

1. Ammann, C. G. Lactate dehydrogenase-elevating virus induces systemic lymphocyte activation via TLR7-dependent IFN $\alpha$  responses by plasmacytoid dendritic cells [Text] / C. G. Ammann, R. J. Messer, K. E. Peterson, K. J. Hasenkrug // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4, Is. 7. – 5 p.
2. Barton, E. S. Utilization of sialic acid as a coreceptor is required for reovirus-induced biliary disease [Text] / Erik S. Barton, Bryan E. Youree, Daniel H. Ebert [et al.] // *Dermody J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111 (12). – P. 1823–1833.
3. Brenchley, J. M. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection [Text] / J. M. Brenchley, D. A. Price, T. W. Schacker, T. E. Asher, G. Silvestri [et al.] // *Nat Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1365–1371.
4. Cadwell, K. A key role for autophagy and the autophagy gene *Atg16l1* in mouse and human intestinal Paneth cells [Text] / K. Cadwell, J. Y. Liu, S. L. Brown [et al.] // *Nature*. – 2008. – Vol. 456, № 7219. – P. 259–263.
5. Dimitrios Papaventsis. Enteroviral Infection in Greek AIDS Patients [Text] / Dimitrios Papaventsis, Panayotis Markoulatos, Nikolaos Mangafas [et al.] // *Mol. Diagn.* – 2004. – Vol. 8 (1). – P. 11–16.
6. Duerkop, B. A. Resident viruses and their interactions with the immune system [Text] / B. A. Duerkop & L. V. Hooper // *Nature Immunol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 654–659.
7. Elisabeth Kernbauer. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria [Text] / Elisabeth Kernbauer, Yi Ding & Ken Cadwell // *Nature*. – 2014. – Vol. 516. – P. 94–98.
8. Felix Chinweije Nwosu. Gut Microbiota in HIV Infection: Implication for Disease Progression and Management [Text] / Felix Chinweije Nwosu, Ekaterina Avershina, Robert Wilson and Knut Rudi // *Hindawi Publishing Corporation Gastroenterology Research and Practice*. – 2014. – Vol. 2014, Article ID 803185. – 6 p.
9. Garrett, W. S. Homeostasis and inflammation in the intestine [Text] / W. S. Garrett, J. I. Gordon, L. H. Glimcher // *Cell*. – 2010. – Vol. 140 (6). – P. 859–70.
10. Grohmann, G. Outbreak of human calicivirus gastroenteritis in a day-care center in Sydney, Australia [Text] / G. Grohmann, R. I. Glass, J. Gold, M. James [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1991. – Vol. – 29. – P. 544–550.
11. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: the next generation [Text] / D. Hanahan and R. A. Weinberg // *Cell*. – 2011. – Vol. 144, № 5. – 646–674.
12. Handley, S. A. Pathogenic simian immunodeficiency virus infection is associated with expansion of the enteric virome [Text] / Scott A. Handley, Larissa B. Thackray, Guoyan Zhao [et al.] // *Cell*. – 2012. – Vol. 151. – P. 253–266.
13. Hayes, K. S. Exploitation of the Intestinal Microflora by the Parasitic Nematode *Trichuris muris* [Text] / K. S.

- Hayes, A. J. Bancroft, M. Goldrick, C. Portsmouth, I. S. Roberts, R. K. Grencis // *Science*. – 2010. – Vol. 328. – P. 1391–1394.
14. Ichinohe, T. Inflammasome recognition of influenza virus is essential for adaptive immune responses [Text] / T. Ichinohe, H. K. Lee, Y. Ogura, R. Flavell, A. Iwasaki // *J. Exp. Med.* – 2009. – Vol. 206. – P. 79–87.
15. Isaak, D. D. Decreased pathogenicity of murine leukemia virus-Moloney in gnotobiotic mice [Text] / D. D. Isaak, K. F. Bartizal, M. J. Caulfield // *Leukemia*. – 1988. – Vol. 2. – P. 540–544.
16. Jones, M. K. Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells [Text] / M. K. Jones, M. Watanabe, S. Zhu, C. L. Graves [et al.] // *Science* – 2014. – Vol. 346. – P. 755–759.
17. Kane, M. Successful transmission of a retrovirus depends on the commensal microbiota [Text] / M. Kane, L. K. Case, K. Kopaskie, A. Kozlova, C. MacDearmid [et al.] // *Science*. – 2011. – Vol. 334. – P. 245–249.
18. Karst, S. M. STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like virus [Text] / S. M. Karst, C. E. Wobus, M. Lay, J. Davidson & H. W. Virgin IV // *Science*. – 2003. – Vol. 299. – P. 1575–1578.
19. Kouttab, N. M. Friend leukemia virus infection in germfree mice following antigen stimulation [Text] / N. M. Kouttab, J. W. Jutila // *J. Immunol.* – 1972. – Vol. 108. – P. 591–595.
20. Li, Q. Glycerol monolaurate prevents mucosal SIV transmission [Text] / Q. Li, J. D. Estes, P. M. Schlievert, L. Duan, A. J. Brosnahan [et al.] // *Nature*. – 2009. – Vol. 458. – P. 1034–1038.
21. Majerle, A. Interaction of the HIV-1 gp120 viral protein V3 loop with bacterial lipopolysaccharide: a pattern recognition inhibition [Text] / A. Majerle, P. Pristovsek, M. Mancek-Keber, R. Jerala // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286. – P. 26228–26237.
22. Mary, B. Liste. Enteric Virus Infections and Diarrhea in Healthy and Human Immunodeficiency Virus-Infected Children [Text] / Mary B. Liste, Ivelisse Natera, Jose A. Suarez [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2000. – Vol. 38 (8). – P. 2873–2877.
23. Matson, D. O. Asymptomatic human calicivirus infection in a day care center [Text] / D. O. Matson, M. K. Estes, T. Tanaka, A. V. Bartlett & L. K. Pickering // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1990. – Vol. 9. – P. 190–195.
24. Megan T. Baldrige. Commensal microbes and interferon- $\lambda$  determine persistence of enteric murine norovirus infection published [Text] / Megan T. Baldrige, Timothy J. Nice, Broc T. McCune, Christine C. Yokoyama [et al.] // *Science*. – 2015 – Vol. 347. – P. 266–269.
25. Michael, C. Purdy Viruses may play unexpected role in inflammatory bowel diseases [Электронный ресурс] // C. Michael: Web-site / Washington University in St. Louis. – Newsroom. – January 22, 2014. – Mode of access: <http://news.wustl.edu/news/Pages/27891.aspx> – Title from the screen.
26. Minot, S. The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet [Text] / S. Minot, R. Sinha, J. Chen, H. Li [et al.] // *Genome Res.* – 2011. – Vol. 21. – P. 1616–1625.
27. Mirand, E. A. Responses of germ-free mice to friend virus [Text] / E. A. Mirand, J. T. Grace // *Nature*. – 1963. – Vol. 200. – P. 92–93.
28. Modi, S. R. Antibiotic treatment expands the resistance reservoir and ecological network of the phage metagenome [Text] / S. R. Modi, H. H. Lee, C. S. Spina & J. J. Collins // *Nature*. – 2013. – Vol. 499. – P. 219–222.
29. Ninomiya, M. Development of PCR assays with nested primers specific for differential detection of three human anelloviruses and early acquisition of dual or triple infection during infancy [Text] / M. Ninomiya, M. Takahashi, T. Nishizawa, T. Shimosegawa & H. J. Okamoto // *Clin. Microbiol.* – 2008. – Vol. 46. – P. 507–514.
30. Norman, J. M. Kingdom-agnostic metagenomics and the importance of complete characterization of enteric microbial communities [Text] / J. M. Norman, S. A. Handley & H. W. Virgin // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 146. – P. 1459–1469.
31. O'Hara, A. M. The gut flora as a forgotten organ [Text] / A. M. O'Hara, F. Shanahan // *EMBO reports*. – 2006. – Vol. 7. – P. 688–693.
32. Oldstone, M. B. Prevention of type I diabetes in nonobese diabetic mice by virus infection [Text] / M. B. Oldstone // *Science*. – 1988. – Vol. 239. – P. 500–502.
33. Osborne, L. C. Virus-helminth coinfection reveals a microbiota-independent mechanism of immunomodulation [Text] / L. C. Osborne, L. A. Monticelli, T. J. Nice, T. E. Sutherland [et al.] // *Science*. – 2014. – Vol. 345. – P. 578–582.
34. Ott, C. Use of a TT virus ORF1 recombinant protein to detect anti-TT virus antibodies in human sera [Text] / C. Ott, L. Duret, I. Chemin, C. Trépo, B. Mandrand, F. Komurian-Pradel // *J. Gen. Virol.* – 2000. – Vol. 81. – P. 2949–2958.
35. Pancov, A. S. Characteristic of bacterial association during influenza [Text] / A. S. Pancov // *Bulletin of the Russian State Medical University* – 2010. – № 2. – P. 528.
36. Pankov, A. S. Modification of pathogenicity factors in viral-bacterial association [Text] // *Materiály VIII mezinárodní vědecko – praktická conference «Dny vědy-2012»*. Díl 70. Lékařství. Ekologie. – Praha, 2012. – P. 7–10.
37. Popgeorgiev, N. Describing the silent human virome with an emphasis on giant viruses [Text] / N. Popgeorgiev, S. Temmam, D. Raoult & C. Desnues // *Intervirology*. – 2013. – Vol. 56. – P. 395–412.
38. Reyes, A. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers / Alejandro Reyes, Matthew Haynes, Nicole Hanson, Florent E. Angly, Andrew C. Heath, Forest Rohwer & Jeffrey I. Gordon // *Nature*. – 2010. – Vol. 466. – P. 334–338.
39. Robin Uchiyama. Antibiotic Treatment Suppresses Rotavirus infection and Enhances Specific Humoral Immunity [Text] / Robin Uchiyama, Benoit Chassaing, Benyue Zhang and Andrew T. Gewitz // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 210. – P. 171–82.
40. Roossinck, M. J. The good viruses: viral mutualistic symbioses [Text] / M. J. Roossinck // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 99–108.
41. Scott Handley. Pathogenic simian immunodeficiency virus infection is associated with expansion of the enteric

virome [Text] / Scott Handley, Larissa B. Thackray, Guoyan Zhao [et al.] // Cell. – 2012. – Vol. 151 (2). – P. 253–266.

42. Sharon, K. Kuss. Intestinal microbiota promote enteric virus replication and systemic pathogenesis [Text] / S. K. Kuss, G. T. Best, C. A. Etheredge, A. J. Pruijssers [et al.] // Science. – 2011. – Vol. 334. – P. 249–52.

43. Shirobokov, V. P. Enteric viruses have spread the word HIV-infected [Text] / V. P. Shirobokov, V. V. Bobyr, S. I. Doan, A. M. Shcherbinskaya, V. A. Ponyatovski // Preventive medicine. – 2012. – №1 (17). – P. 22–25.

44. Tyler, K. L. Pathogenesis of viral infections [Text] / K. L. Tyler // Fundamental Virology. 4th ed. – Philadelphia: Lippincott-Raven Press, 2001. – P. 199-243.

45. Virgin, H. W. The virome in mammalian physiology and disease [Text] / H. W. Virgin // Cell. – 2014. – Vol. 157. – P. 142–150.

46. Wobus, C. E. Replication of norovirus in cell culture reveals a tropism for dendritic cells and macrophages [Text] / Christiane E. Wobus, Stephanie M. Karst, Larissa B. Thackray [et al.] // PLoS Biol. – 2004. – Vol. 2, Issue 12. – P. 2076–2084.

47. Xi, Z. The Aedes aegypti toll pathway controls dengue virus infection / Z. Xi, J. L. Ramirez, G. Dimopoulos [Text] // PLoS Pathog. – 2008. – Vol. 4, Is. 2. – 12 p.

**UDC: 578.835.1:616.34-008.87**

#### **INTESTINAL VIROME AND NORMAL MICROFLORA OF HUMAN: FEATURES OF INTERACTION**

**Bobyr V.V., Ponyatovsky V.A., Djugikowa E.M., Shyrobokov V.P.**

**Summary:** Intestinal bacteria defend the host organism and narrow pathogenic bacterial colonization. However, the microbiome effect to enteric viruses is unexplored largely as well as role of microbiota in the pathogenesis of viral infections in general.

This review focuses on precisely these issues.

**Keywords:** microbiome, virome, normal microflora, enteric viruses, contagiousness.

In this review article, facts about viral persistence in the human gut are summarized. It is described the role of viral populations during health and diseases. After analyzing of the literary facts it was concluded that the gastrointestinal tract is an environment for one from the most complex microbial ecosystems, which requires of more deeper study of its composition, role in physiological processes, as well as the dynamics of changes under influence of the environment. Normal microflora performs a different important functions providing the physiological homeostasis of the human body, including, in particular, an important role in the human metabolic processes, supporting of homeostasis, limiting of colonization by infectious bacteria. The multifactorial significance of the normal gastrointestinal microflora can be divided into immunological, structural and metabolic functions. At the same time, interaction between intestinal microflora and enteric viruses has not been studied largely. In recent years, much attention is paid to study of viruses-bacteria associations, and it is possible, obtained results should change our understanding of microbiota role in the systematic

pathogenesis of the diseases with viral etiology. In contrast to the well-known benefits of normal microflora to the host, the viruses can use intestinal microflora as a trigger for replication at the optimal region. Recent studies give a reason for assumption that depletion of normal microflora with antibiotics can determining the antiviral effect. Thus, the role of commensal bacteria in viral transmission and pathogenesis is clarified. Probably, bacterial microflora can implement the protective role as well as be abettor of virus. However, an understanding of interaction between microbiota and virus during viral disease may initiate the introduction of new antiviral strategies. Further research is needed to determining the features of relationship between viruses and bacteria in the development of infectious process, and analyze whether the viral and bacterial agents form a symbiotic relationship in human body. This review focuses on precisely these issues.