

© Н.Б. Куприенко, Н.Н. Смирнова, 2022
УДК 616-003.261 : [579.8+ 578.8]

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-52-58

БАКТЕРИИ И ВИРУСЫ В МОЧЕ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ (УРОБИОМ И УРОВИРОМ)

Наталья Борисовна Куприенко¹, Наталия Николаевна Смирнова²✉

Кафедра педиатрии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

¹ n-b-k@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2054-3419>

² nephro-uro-kids@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0581-7285>

РЕФЕРАТ

Термин «микробиота» относится к группе бактерий, а также вирусов, простейших, грибов и архей, связанных со специфической нишей макроорганизма. В последние годы усилился интерес к вирусному компоненту микробиоты – вироми. Лучше всего изучен микробиом кишечника. Изучение микробиома и виroma мочи и органов мочевой системы только началось. В обзоре представлены данные об эукариотических вирусах и бактериофагах в органах мочевой системы в физиологических и патологических условиях. В перспективе исследование уробиома и уровиroma позволит рассмотреть подходы к терапии нефроурологической патологии.

Ключевые слова: уробиом, уровиром, биофаги, микробиом мочевой системы, микробиота

Для цитирования: Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н. Бактерии и вирусы в моче в норме и при патологии (уробиом и уровиром). *Нефрология* 2022;26(3):52-58. doi: 10.36485/1561-6274-2021-26-3-52-58

BACTERIA AND VIRUSES IN URINE IN NORMAL AND PATHOLOGY (UROBIOME AND UROVIROME)

Natalya B. Kuprienko¹, Natalia N. Smirnova²✉

Department of pediatrics Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

¹ n-b-k@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2054-3419>

² nephro-uro-kids@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0581-7285>

ABSTRACT

The term "microbiota" refers to a group of bacteria, as well as viruses, protozoa, fungi, and archaea associated with a specific niche of macroorganism. In recent years, interest in the viral component of the microbiota, virome, has increased. The gut microbiome is best studied. The study of the microbiome and urine virome and urinary organs has just begun. The review presents data on eukaryotic viruses and bacteriophages in the urinary system organs under physiological and pathological conditions. In the future, the study of urobiome and urovirome will allow revising approaches to therapy of nephro-urological pathology.

Keywords: urobiome, urovirome, biofages, urinary tract microbiome, microbiota

For citation: Kuprienko N.B., Smirnova N.N. Bacteria and viruses in urine in normal and pathology (urobiome and urovirome). *Nephrology* 2022;26(3): 52-58. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-52-58

ВВЕДЕНИЕ

Термин «микробиота» относится к группе микроорганизмов, связанных со специфической биологической нишей, в основном бактерий, но также простейших, вирусов, грибов и архей. Соответственно термин «микробиом» относится к группе микробных геномов в конкретной окружающей среде [1]. Микробиом – более широкое понятие и включает в себя не только бактерии, грибы, ма-

ленькие протисты, археи, алгеи, вирусы, фаги, плазмиды, но и мобильные генетические элементы, синтезируемые микроорганизмами молекулы, в том числе их структурные элементы (белки, нуклеиновые кислоты, липиды, полисахариды), метаболиты (органические и неорганические молекулы, токсины, сигнальные молекулы), а также молекулы, синтезируемые организмом хозяина [2, 3]. Существует представление о связи микробио-

ты человека с микробиотой животных и растений. Микроорганизмы, связанные с макроорганизмом, оказывают сильное и разнообразное влияние на биологию хозяина. В частности, микробиом может модулировать реакцию организма-хозяина на патогены. Эволюция метагеномики, как удобного и надежного инструмента, коренным образом изменила наши возможности изучения таксономической и геномной экологии микробных экосистем [4]. За последние десятилетия изучены особенности микробиоты отдельных систем человека. Наиболее подробно описана микробиота пищеварительного тракта.

До недавнего времени полагали, что моча здорового человека стерильна. Присутствие микробов, населяющих мочевыводящие пути, обычно связывалось с инфекциями мочевыводящих путей (ИМП), но недавние исследования показали, что моча имеет собственную уникальную микробиоту даже в отсутствие ИМП. Микробиота мочи здоровой женщины отличается от микробиоты мужчины. Доказана зависимость микробиоты от возраста и гормонального статуса человека. Уробиота поддерживает целостность эпителия мочевыводящих путей, защищает от патогенов, регулирует нейротрансмиссию [5].

Виром – часть микробиома – термин, используемый для описания всех вирусов, обнаруженных в конкретном организме или системе. Считается, что вирусы являются самыми распространенными и разнообразными биологическими объектами на нашей планете. Природа и важность целых вирусных популяций не оценивались до тех пор, пока не были разработаны передовые методы секвенирования ДНК. Нецелевое секвенирование очищенных вирусных образцов было впервые применено к популяциям вирусов в окружающей среде в 2002 году [6]. Тогда группой исследователей были выявлены сначала в образцах морской воды, а затем в кале весьма многочисленные и разнообразные фаговые геномы, а также в преобладающей части вирусная «темная материя» (т. е. последовательности, которые не идентифицировались в доступных базах данных). Некоторые из них выглядели как вирусные частицы, но были не способны к репликации; таким образом, к ним был применен термин «вирусоподобные частицы», который используется, чтобы отразить тот факт, что мы не уверены, что эти частицы являются способными к репликации вирусами, хотя для многих из них это представляется вероятным. Эти обширные популяции, которые, как предположили авторы, представляют собой в основном

неизученные фаги, чрезвычайно разнообразные по количеству типов, а также по общему количеству частиц. Виром человека включает набор всех вирусов в организме, включая бактериофаги (прокариоты), эукариотические вирусы и эндогенные ретровирусы [7, 8]. Вирусы присутствуют во всем организме человека, в кишечнике, коже, полости рта и могут быть обнаружены в различных биологических образцах, включая кровь, кал и спинномозговую жидкость. Определенные вирусы могут быть приобретены при рождении и продолжают высеваться из материнского микробиома через грудное молоко и формироваться диетическими привычками, а также интимным контактом. Некоторые вирусы выживают как интегрированная часть генома человека и известны как эндогенные ретровирусы человека (HERV) [9].

Эукариотические вирусы, которые заражают эукариотические клетки, включают как ДНК-, так и РНК-вирусы. Эукариотические ДНК-вирусы в кишечнике человека обладают одно- и двухцепочечной ДНК. Члены Anelloviridae и Circoviridae являются одноцепочечными ДНК-вирусами. Двойные ДНК-вирусы, такие как у Adenoviridae, Herpesviridae, Papillomaviridae и Polyomaviridae, обычно ассоциируются с инфекционным заболеваниями. Анелловirus являются наиболее распространенными эукариотическими ДНК-вирусами в полости рта и дыхательных путях человека; далее следуют члены Redondoviridae. Эукариотические РНК-вирусы чаще выявляются в кишечном вируме человека и делятся на патогенные и непатогенные вирусы. Непатогенные РНК-вирусы включают вирусы Picobirnaviridae и Virgaviridae, вирусы, которые, по-видимому, происходят из растительной пищи. Reoviridae (такие как ротавирусы), Caliciviridae (такие как норовирусы) и Picornaviridae (такие как энтеровирусы) относят к патогенным РНК-вирусам, которые обычно ассоциированы с гастроэнтеритом [10].

Вирусы могут обладать как патогенными, так и защитными свойствами, поскольку несут не только важные факторы вирулентности, но, в то же время, обладают противовоспалительными функциями [11].

Эукариотический виром мочевой системы у здорового человека

Виром человека состоит из вирусов, колонизирующих организм человека путем репликации в клетках прокариотического и эукариотического компонентов микробиома человека [12]. В последнее время, когда появились новые технологии, было подтверждено, что почки и нижние

мочевыводящие пути колонизированы не только ранее описанными вирусами, но и совершенно новыми видами. При сравнении концентрации бактериальных и вирусных компонентов уробиома с микробиомами в других нишах организма установлена более низкая численность микробиоты в мочевых путях человека по сравнению с полостью рта и кишечником. Использование эпифлюоресцентной микроскопии выявило значительно меньшее число вирусоподобных частиц в 1 мл мочи, чем в других биологических жидкостях [13].

Основными эукариотическими вирусами, создающими то, что известно как мочевой виром, являются вирусы папилломы человека (ВПЧ), ВК полиомавирус (назван по инициалам первого больного, от которого вирус был выделен в 1971 году; ВКV), полиомавирус человека 2 (JC вирус; JCV) и torque teno virus (от латинского torque – «ожерелье», teno – «тонкий»; TTV). Существует мнение, что идеально адаптированные вирусы никак не должны влиять на организм хозяина и клинически никак себя не проявляют, «молчат». Недавно идентифицированные вирусы, которые можно обнаружить в моче здоровых людей, указывают на то, что «молчание» позволяет им создать идеальное равновесие с хозяином и даже в некоторых случаях дает определенные преимущества инфицированным клеткам. Вирусы, составляющие виром, участвуют в формировании иммунной системы. Наиболее известные среди вирусов-резидентов анелловиролы (Anelloviruses), присутствуют у большинства людей постоянно, не вызывая явных заболеваний. В зависимости от их взаимодействия с вирусами воспаления они модулируют реакцию хозяина на конкретный микроорганизм [14].

JC является примером распространенного вируса с уникальными свойствами, который был обнаружен у здоровых людей. По некоторым данным примерно 30% людей демонстрируют признаки активной репликации этого вируса в моче. Предполагается, что этот вирус представляет защитный потенциал при хронической болезни почек [15].

Бактериофаги в здоровом уробиоме.

Бактериофаги – это вирусы, которые заражают бактерии и состоят из инфекционных частиц, включают по меньшей мере два компонента, т.е. нуклеиновую кислоту и белок [7]. Поскольку фаги являются самой многочисленной группой вирома человека, можно предположить, что их наличие важно для сохранения гомеостаза большинства

систем [16]. Мочевой виром в основном образуется бактериофагами, которые заражают мочевые бактерии, такие как *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* или *Enterococcus* [17]. Бактериофаги считаются группой вирусов, которые отвечают за то, чтобы контролировать количество бактерий посредством лизиса. Фаги, выделенные из мочеполовых путей, обладали высокой распространенностью генов интегразы, что подтверждает их способность к лизису [18]. Фаги обладают определенными противовоспалительными свойствами и рассматриваются как возможная альтернатива антибиотикам. [19]. Однако, в то же время, известно, что они передают ключевые факторы вирулентности, такие как выработка экзотоксина, адгезия, инвазия и уклонение от иммунитета [20]. Многие лизогенные бактериофаги были идентифицированы в мочевых путях, как, например, фаги против *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из конкрементов в почках, или фаги, заражающие *Escherichia coli*, выделенные из мочевого пузыря женщин, страдающих ИМП. Однако лизогенные фаги были обнаружены в мочевом пузыре и у здоровых людей. Недавно опубликован обстоятельный обзор о бактериофагах в мочевыводящих путях [21], хотя по большей части роль бактериофагов в микробиоте мочи остается неизвестной.

Большинство исследований уробиома сосредоточены на взрослом населении, и изменения структуры микробного сообщества связываются с несколькими урологическими заболеваниями, такими как ИМП, недержание мочи, гиперактивность мочевого пузыря, рак мочевого пузыря и предстательной железы, мочекаменная болезнь [22–24]. Количество исследований в педиатрической популяции довольно ограничено и включает меньшее число обследованных, таким образом, характеристику уробиома детей, его роль в физиологии ребенка и детской урологической патологии еще предстоит изучить [25].

Методы определения уробиома и вирома.

Исследователи уробиома, включая виром в детском организме, сталкиваются с рядом проблем, влияющих на результаты. Большое значение придается способу получения образца мочи. Он, прежде всего, сказывается на определении различий между флорой мочевого пузыря, вульвовагинальной и перианальной флорой [26]. Кроме того, микробиомы мочеиспускательного канала и мочевого пузыря различны. В образцах уретры наиболее обильно представлены роды *Veillonella*, *Staphylococcus* и *Neisseria*, в то время как в образ-

цах мочевого пузыря – *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Gardnerella*. [27]. Применяются метод сбора мочи из средней порции при свободном вытекании, катетеризация мочевого пузыря и аспирация через прокол брюшной стенки над лоном. По специальным показаниям для исследования уробиома могут быть получены образцы тканей путем мазков, соскабливания уретры или биопсии мочевого пузыря [28]. Использование инвазивных методов сбора мочи для исследования уробиома у бессимптомных субъектов и особенно в педиатрической популяции мало приемлемо и вызывает этическую озабоченность. В последних работах доказано, что степень чистоты образца мочи, полученного катетеризацией, несколько выше, чем при свободной микции, однако, это различие невелико [29].

Стандартные методики обнаруживают аэробные и быстрорастущие бактерии, в то время как медленно растущие анаэробные микроорганизмы или бактерии, требующие особых условий роста, остаются необнаруженными [26]. Новые методы диагностики, такие как ПЦР, расширенная количественная культура мочи (EQUC), секвенирование всего генома (WGS) и секвенирование следующего поколения (NGS), включая секвенирование гена 16S рибосомной РНК, позволили обнаружить скрытые микроорганизмы и подтвердить существование микробиома мочи [30]. В 2020 г. представлен VIBRANT, первый метод использования гибридного подхода машинного обучения и сходства белков, который не зависит от особенностей последовательности для автоматического восстановления и аннотации вирусов, определения качества и полноты генома, а также характеристики функции вирусного сообщества из метагеномных сборок [31].

Виром мочи в норме и при патологии.

Человеческий уробиом состоит из бактерий и эукариотических вирусов, а также бактериофагов, которые потенциально представляют собой ключевой фактор. Современные методы диагностики позволяют верифицировать вирусный компонент микробиоты; предпринимаются попытки оценить роль отдельных вирусов и бактериофагов с точки зрения защитной или патогенной функции. Однако небольшое число обследованных не позволяет делать категоричные выводы о «нормальном» составе виробиома. Так, при обследовании 20 взрослых индивидуумов (10 здоровых и 10 пациентов с ИМП) вирусные сообщества обнаружены в моче каждой группы, по 10^7 вирусоподобных частиц в 1 мл мочи. Большинство идентифицируемых вирусов (99%) были прокариотами (бактериофага-

ми), но эукариотические вирусы (1%) также были идентифицированы у всех субъектов. В 95% образцов обнаружены вирусы папилломы человека, но ни в одном случае не было обнаружено генотипов высокого риска, которые связаны с раком шейки матки и прямой кишки. Не найдено никакой связи между концентрацией или разнообразием вирусных сообществ между субъектами с ИМП или без ИМП, в то время как моча от здоровых субъектов демонстрировала более высокое бактериальное разнообразие по сравнению с образцами с ИМП [32].

Виром человека связан со многими различными заболеваниями, такими как заболевания пародонта, ВИЧ-инфекция, муковисцидоз, воспалительные заболевания кишечника и инфекции мочевыводящих путей. Существуют вирусы, участвующие в канцерогенезе, как в качестве временных, так и постоянных элементов вирома человека. Связь между канцерогенезом и мочевым виромом еще не до конца понятна. Исследования на кишечном виrome показывают, что виром влияет на развитие рака [33]. Большинство признанных вирусов остаются в скрытом – «молчащем» состоянии и реактивируются при иммуносупрессии, которая является результатом либо ВИЧ-инфекции, либо трансплантации органов. Поэтому вирусы постоянно привлекают интерес трансплантологов.

Хорошо известно, что вирусные инфекции ответственны за 12–15% случаев рака человека. Среди онкогенных вирусов присутствует вирус Эпштейна–Барра (EBV), человеческий Т-лимфотропный вирус типа 1 (HTLV-1), вирус гепатита В (HBV), вирус папилломы человека (HPV), вирус гепатита С (HCV), герпес-вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (Kaposi). Кроме того, было признано, что эндогенные вирусы, возможно, ответственны за канцерогенез, такой как эндогенные ретровирусы (ERV) генома человека, которые в некоторых случаях, как сообщалось, способствуют онкогенезу [34]. Значительное изменение вирома мочи доказано при иммунодефиците, в частности, у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после пересадки органов. Наиболее важными вирусами, ответственными за вирусную нефропатию после иммуносупрессивного лечения, являются цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна–Барра, вирус человеческого герпеса 7 и 8 и полиомавирусы BK/JC [35].

T.M. Santiago-Rodriguez et al. не установили существенной разницы между виромом от паци-

ентов с ИМП и без ИМП. В обеих группах в изоляции присутствовали полиомавирусы и вирусы папилломы человека. Не было гендерных различий в вирусном сообществе между исследованными лицами [32].

Уробиом и виром у детей.

Микробиом мочи был обнаружен даже у новорожденных [36]. Состав и функция ранней детской микробиоты определяются рождением, режимом, материнской микробиотой, воздействием антибиотиков и характером питания в раннем возрасте. Признано, что основными источниками микробиоты мочи являются микробные сообщества желудочно-кишечного тракта и влагалища матери, главным образом из-за анатомической близости. Предполагается, что микробиота ребенка стабилизируется через 2–3 года после рождения [37]. Нет единого мнения относительно таксономии здоровой уробиоты. Кроме того, доля видов, образующих уробиом, является динамической. Состав микробиоты мочевой системы у здоровых детей, очевидно, зависит от когорты обследованных, возраста и пола. При заборе мочи катетером у детей в возрасте 4 года обнаружен разнообразный состав бактериальной флоры, включавший семейства Tissierellaceae, Prevotellaceae, Veillonellaceae, Enterobacteriaceae и Comamonadaceae; 5 родов бактерий были представлены Prevotella, Peptoniphilus, эшерихия, Veillonella и Finegoldia. Половых различий в этой возрастной группе не было. У детей от 6 до 9 лет половые различия выявлялись. В моче девочек преобладала Prevotella, Porphyromonas, Ezakiella, Prevotella и Dialister. У мальчиков наиболее распространенный род был Porphyromonas, за ним следовали Ezakiella, Campylobacter, Prevotella и Dialister. Авторы предполагают, что несоответствие в составе уробиома между девочками и мальчиками может быть связано с гендерной спецификой анатомии и различия в уровнях половых гормонов в препубертатном периоде [38]. В другом исследовании детей от 3 мес до 8 лет большинство образцов мочи показали наличие видов Staphylococcus и Varibaculum и в меньшей степени Peptoniphilus и Actinobaculum. Однако обследованная группа состояла из пациентов, нуждавшихся в урологических процедурах, поэтому состав уробиома в данном исследовании не может считаться физиологическим [39]. У подростков значительно влияют на созревание микробиома мочевыводящих путей могут пубертатные гормональные изменения [40]. Основные компоненты физиологической микробиоты мочи у детей и подростков нуждаются в уточнении, од-

нако, доказано, что дисбаланс в микробиоте мочи может вызвать чрезмерный рост патогенных бактерий. Дисбиоз уробиома связан с повышенным риском развития инфекции мочевыводящих путей, нефролитиазом и дисфункцией нижних мочевыводящих путей [41].

Исследования вирома детского организма только начинаются. Эукариотические вирусы обнаружены уже через две недели после рождения. Богатство и разнообразие вирома увеличивается с возрастом, очевидно, благодаря расширяющимся контактам ребенка с внешним миром. Колонизация кишечника ребенка является ступенчатой, сначала главным образом умеренными бактериофагами, индуцированными бактериями, а позже вирусами, которые реплицируются в клетках человека; эта вторая фаза модулируется грудным вскармливанием [42].

В кишечнике грудных детей 98% всех эукариотических вирусов составили: Anelloviridae, Astroviridae, Caliciviridae, Genomoviridae, Parvoviridae, Picornaviridae, Reoviridae и заражающие растения вирусы Virgaviridae. Бактериофаги и эукариотические вирусы, найденные у этих детей, предположительно представляют метастабильный virome, потенциальное влияние которого на развитие иммунной системы младенца или здоровье человека в последующие годы еще предстоит исследовать [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусы играют важную роль в гомеостазе мочеполовой системы. Моча сама по себе является сложной средой для изучения вирома, так как концентрации вирусных частиц в ней намного меньше. Это делает исследование особенно трудным и, вероятно, является причиной того, что микробиом мочи оставался неизвестным дольше, чем другие биомы. Требуется дополнительные исследования, касающиеся взаимосвязи кишечной микробиоты и уробиома, включая его влияние на развитие мочевых инфекций. Эти типы исследований могут пролить свет на стратегии профилактики и лечения ИМП, особенно тех, которые нацелены на кишечное микробное сообщество, которое, как известно, является резервуаром для уропатогенов. Более детальное изучение вирома мочеполовой системы послужит основанием для широкого использования бактериофагов, что весьма актуально уже сегодня ввиду нарастающей антибиотикорезистентности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: At the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012;13:260–270.

doi: 10.1038/nrg3182

2. Berg G, Rybakova D, Fischer D et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 2020 Jun 30;8(1):103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0

3. Малаева ЕГ. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота. *Проблемы здоровья и экологии* 2021;18(3):5–14. doi: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>

Malaeva EG. Urinary tract infections and microbiota. *Health and Ecology Issues* 2021;18(3):5–14. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>

4. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med* 2018 Apr 10;24(4):392–400. doi: 10.1038/nm.4517

5. Ackerman AL, Chai TC. The Bladder is Not Sterile: An Update on the Urinary Microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2019; 14: 331–341. doi: 10.1007/s11884-019-00543-6

6. Breitbart M, Salamon P, Andresen B et al. Genomic analysis of uncultured marine viral communities. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 Oct 29;99(22):14250–14255. doi:10.1073/pnas.202488399

7. Santiago-Rodriguez TM, Hollister EB. Human Virome and Disease: High-Throughput Sequencing for Virus Discovery, Identification of Phage-Bacteria Dysbiosis and Development of Therapeutic Approaches with Emphasis on the Human Gut. *Viruses* 2019;11:656. doi: 10.3390/v11070656

8. Zárate S, Taboada B, Yocupicio-Monroy M, Arias CF. Human virome. *Arch Med Res* 2017;48:701–716. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.01.005

9. Santiago-Rodriguez TM, Hollister EB. Potential Applications of Human Viral Metagenomics and Reference Materials: Considerations for Current and Future Viruses. *Appl Environ Microbiol* 2020; 86: e01794-20. doi: 10.1128/AEM.01794-20

10. Liang G, Bushman FD. The human virome: Assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol* 2021;19: 514–527. doi: 10.1038/s41579-021-00536-5

11. Fulci V, Stronati L, Cucchiara S, Laudadio I, Carissimi C. Emerging Roles of Gut Virome in Pediatric Diseases. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 4127. doi: 10.3390/ijms22084127

12. Koonin EV, Dolja VV, Krupovic M. The healthy human virome: From virus–host symbiosis to disease. *Curr Opin Virol* 2021; 47:86–94. doi: 10.1016/j.coviro.2021.02.002

13. Zaczek M, Weber-Dabrowska B, Miedzybrodzki R, Górski A. Phage Prevalence in the Human Urinary Tract-Current Knowledge and Therapeutic Implications. *Microorganisms* 2020; 8:1802. doi: 10.3390/microorganisms8111802

14. Giulia Freer, Fabrizio Maggi, Mauro Pistello Virome and Inflammasomes, a Finely Tuned Balance with Important Consequences for the Host Health. *Curr Med Chem* 2019;26(6):1027–1044. doi: 10.2174/0929867324666171005112921

15. Divers J, Langefeld CD, Lyles DS, Ma L, Freedman BI. Protective association between JC polyoma viruria and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28:65–69. doi: 10.1097/MNH.0000000000000464

16. Navarro F, Muniesa M. Phages in the Human Body. *Front Microbiol* 2017;8:566. doi: 10.3389/fmicb.2017.00566

17. Garretto A, Thomas-White K, Wolfe AJ, Putonti C. Detecting viral genomes in the female urinary microbiome. *J Gen Virol* 2018;99:1141–1146. doi: 10.1099/jgv.0.001097

18. Zaczek M, Weber-Dabrowska B, Miedzybrodzki R, Gorski A. Phage Prevalence in the Human Urinary Tract-Current Knowledge and Therapeutic Implications. *Microorganisms* 2020;8: 1802. doi: 10.3390/microorganisms8111802

19. Van Belleghem JD, Dabrowska K, Vaneechoutte M, Barr JJ, Bollyky PL. Interactions between Bacteriophage, Bacteria, and the Mammalian Immune System. *Viruses* 2018;11:10. doi: 10.3390/v11010010

20. Salabura A, Luniewski A, Kucharska M et al. Urinary Tract Virome as an Urgent Target for Metagenomics. *Life* 2021;11: 1264. <https://doi.org/10.3390/life11111264>

21. Garretto A, Hatzopoulos T, Putonti C. virMine: Automated detection of viral sequences from complex metagenomic samples. *PeerJ* 2019;7:e6695. doi: 10.7717/peerj.6695

22. Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI et al.

The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus* 2018; 4:128–138. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001

23. Magistro G, Stief CG. The Urinary Tract Microbiome: The Answer to All Our Open Questions? *Eur Urol Focus* 2019;5: 36–38

24. Четвериков АВ, Голощчапов ЕТ, Белозеров ЕС. Микробиом мочи и его влияние на стабильность коллоидных свойств у больных уролитиазом. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2019;4:12–23

Chetverikov AV, Goloshchapov ET, Belozеров ES. Urine microbiome and its effect on the stability of colloidal properties in patients with urolithiasis. *Uljanov medico-biological J* 2019; 4:12–23 (In Russ.)

25. Gerber D, Forster CS, Hsieh M. The Role of the Genitourinary Microbiome in Pediatric Urology: A Review. *Curr Urol Rep* 2018;19:13. doi: 10.1007/s11934-018-0763-6

26. Xu R, Deebel N, Casals R, Dutta R, Mirzazadeh M. A new gold rush: A review of current and developing diagnostic tools for urinary tract infections. *Diagnostics* 2021;11:479. doi: 10.3390/diagnostics11030479

27. Pohl HG, Groah SL, Pérez-Losada M. The urine microbiome of healthy men and women differs by urine collection method. *Int Neurourol J* 2020; 24:41–51. doi: 10.5213/inj.1938244.122

28. Brubaker L, Gourdine J-PF, Siddiqui NY et al. Forming consensus to advance urobiome research. *Msystems* 2021;6: e01371-20. doi: 10.1128/mSystems.01371-20

29. Herreros ML, Gili P, del Valle R, Barrios A, Pacheco M, Sánchez A. Urine collection methods for infants under 3 months of age in clinical practice. *Pediatr Nephrol* 2020;36:3899–3904. doi: 10.1007/s00467-021-05142-4

30. Perez-Carrasco V, Soriano-Lerma A, Soriano M, Gutiérrez-Fernández J, García-Salcedo JA. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11: 421. doi: 10.3389/fcimb.2021.617002

31. Kieft K, Zhou Z, Anantharaman K. VIBRANT: automated recovery, annotation and curation of microbial viruses, and evaluation of viral community function from genomic sequences. *Microbiome* 2020 Jun 10;8(1):90. doi: 10.1186/s40168-020-00867-0

32. Santiago-Rodriguez TM, Ly M, Bonilla N, Pride DT. The human urine virome in association with urinary tract infections. *Front Microbiol* 2015 Jan 23; 6:14. doi: 10.3389/fmicb.2015.00014

33. Stern J, Miller G, Li X, Saxena D. Virome and bacteriome: Two sides of the same coin. *Curr Opin Virol* 2019;37:37–43. doi: 10.1016/j.coviro.2019.05.007

34. Neil JA, Cadwell K. The Intestinal Virome and Immunity. *J Immunol* 2018; 201:1615–1624. doi: 10.4049/jimmunol.1800631

35. Sigdel TK, Mercer N, Nandoe S, Nicora CD, Burnum-Johnson K, Qian WJ, Sarwal MM. Urinary Virome Perturbations in Kidney Transplantation. *Front Med* 2019; 5: 72. doi: 10.3389/fmed.2018.00072

36. Kinneman L, Zhu W, Wong WSW et al. Assessment of the urinary microbiome in children younger than 48 months. *Pediatr. Infect Dis J* 2020; 39:565–570. doi: 10.1097/INF.0000000000002622

37. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth—First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol* 2019;27:131–147. doi: 10.1016/j.tim.2018.09.008

38. Fredsgaard L, Thorsteinsson K, Bundgaard-Nielsen C, Ammitzbøll N, Leutscher P, Chai Q, Jensen AM, Sørensen S, Pedersen LM, Hagstrøm S et al. Description of the voided urinary microbiota in asymptomatic prepubertal children—A pilot study. *J Pediatr Urol* 2021; 17: 545.e1–545.e8. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.03.019

39. Kassiri B, Shrestha E, Kasprinski M, Antonescu C, Florea LD, Sfanos KS, Wang MH. A Prospective Study of the Urinary and Gastrointestinal Microbiome in Prepubertal Males. *Urology* 2019;131: 204–210. doi: 10.1016/j.urol.2019.05.031

40. Gerber D, Forster CS, Hsieh M. The Role of the Genitourinary Microbiome in Pediatric Urology: A Review. *Curr Urol Rep* 2018;19:13. doi: 10.1007/s11934-018-0763-6

41. Lee KW, Song HY, Kim YH. The microbiome in urological diseases. *Investig Clin Urol* 2020;61:338–348. doi: 10.4111/icu.2020.61.4.338

42. Guanxiang Liang, Chunyu Zhao, Huanjia Zhang Lisa Mat-

tei et al. The stepwise assembly of the neonatal virome is modulated by breastfeeding *Nature* 2020 May;581(7809):470–474. doi: 10.1038/s41586-020-2192-1

43. Blanca Taboada, Patricia Morán, Angélica Serrano-Vázquez, Pavel Iša, Liliana Rojas-Velázquez, Horacio Pérez-Juárez, Susana López, Javier Torres, Cecilia Ximenez, Carlos F Arias The gut virome of healthy children during the first year of life is diverse and dynamic. *PLoS One* 2021 Apr 14;16(4):e0240958. doi: 10.1371/journal

Сведения об авторах:

Доц. Куприенко Наталья Борисовна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра педиатрии
Тел.: (812) 338-7166, E-mail: n-b-k@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2054-3419>

Проф. Смирнова Наталия Николаевна, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра педиатрии заведующая кафедрой педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, заведующая кафедрой.
Тел.: (812) 338-7166, E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru ORCID: 0000-0002-0581-7285

About the authors:

Associate professor Natalya B. Kuprienko, MD, PhD
197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of paediatrics. Phone: 8(812) 338-7166. E-mail: n-b-k@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2054-3419

Professor Natalia N. Smirnova, MD, PhD, DMedSci
197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of paediatrics, head of the department. Phone: 8(812) 338-7166. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru ORCID: 0000-0002-0581-7285 (pone.0240958)

Вклад авторов: Куприенко Н.Б. – подбор литературных источников, Смирнова Н.Н. – написание текста.

Contribution of the authors: Natalya B. Kuprienko – selection of references, Natalia N. Smirnova – text composition.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict interest.

Статья поступила в редакцию 01.03.2022;
одобрена после рецензирования 25.06.2022;
принята к публикации 25.07.2022
The article was submitted 01.03.2022;
approved after reviewing 25.06.2022;
accepted for publication 25.07.2022