

DOI: <https://doi.org/10.36719/2707-1146/39/20-26>

**Sevinc Mərdanova**

V.Axundov adına Elmi-Tədqiqat Tibbi Profilaktika İnstitutu  
biologiya üzrə fəlsəfə doktoru  
sevmar72@mail.ru

**Nəzrin Məcidova**

V.Axundov adına Elmi - Tədqiqat Tibbi Profilaktika İnstitutu  
nazmjdm@gmail.com

**Telli Şirinova**

V.Axundov adına Elmi-Tədqiqat Tibbi Profilaktika İnstitutu  
telli\_shirinova@mail.ru

## MÜASİR TƏBABƏTDƏ KOİNFEKSIYA

### Xülasə

Müasir dünyada koinfeksiyalar təkcə geniş yayılmasına görə deyil, həm də onların kliniki qiymətləndirilməsinə, müalicə və profilaktikasına etibarlı metodoloji yanaşmanın hələ formalaşmadığına görə getdikcə daha çox tibbi-sosial əhəmiyyət kəsb edir. Belə metodoloji yanaşmanın əsasında patogen mikroorqanizmlərin bir-biri ilə birbaşa və ya immun sisteminin vasitəçiliyi ilə qarşılıqlı təsir mexanizmləri haqqında biliklər durmalıdır. Koinfeksiya zamanı ən çox rast gəlinən patogenlər bakteriya və viruslardır və onların birləşməsi yalnız infeksiya prosesin daha ağır gedişatına səbəb olmur, həm də onun ağırlaşmalarının və letal nəticələrin tezliyini əhəmiyyətli dərəcədə artırır. Bu icmalda respirator infeksiyalar, şiş prosesləri, insan immun çatışmazlığı virusunun assosiantlarının təmsalında onların yüksək rəngarəngliyini göstərən bakterial-virus koinfeksiyalarda patogenlərin qarşılıqlı təsir formaları nəzərdən keçirilir. Koinfeksiyaedici agentlərin qarşılıqlı təsirlər mexanizmləri arasında virusların bakteriyaların toksin əmələ gəlməsinə, bakteriyaların isə virusların yoluxuculuğuna təsirinə xüsusi diqqət yetirilir. Koinfeksiyaedici mikroorqanizmlər epitelial maneəni birlikdə dəf etməyə kömək edir, immun sisteminin hüceyrələrinin funksiyalarını qarşılıqlı faydalı şəkildə modifikasiya edə və bu patogenlərin immun cavabından qaçmasına səbəb ola bilər. Müəyyən edilmişdir ki, bir sıra onkogen virusların və HIV-in genlərinin ekspressiyası bakteriyaların yaratdığı epigenom dəyişikliklərlə tənzimlənir ki, bu da kanserogen təsirə səbəb olur. Göstərilmişdir ki, koinfeksiya zamanı bakterial-virus qarşılıqlı təsirlərin müxtəlifliyi nəinki onların vaxtında tanınması və nəzarət edilməsi üçün yeni yanaşmalar tələb edir, həm də koinfeksiya ilə mübarizənin yeni biotexnologiyalarını və strategiyalarını yaradır ki, onların da inkişaf etdirilməsinə bütün dünyada böyük diqqət yetirilir.

*Açar sözlər: koinfeksiya, opportunist infeksiyalar, staphylococcus aureus, immun sistem*

**Sevinj Mərdanova**

Scientific Research Institute of Medical Prophylaxis named V.Akhundov  
PhD in biology  
sevmar72@mail.ru

**Nəzrin Məcidova**

Scientific Research Institute of Medical Prophylaxis named V.Akhundov  
nazmjdm@gmail.com

**Telli Şirinova**

Scientific Research Institute of Medical Prophylaxis named V.Akhundov  
telli\_shirinova@mail.ru

## Coinfection in modern medicine

### Abstract

In the modern world, co-infections are becoming more and more medical and social important not only because of their widespread distribution, but also because a reliable methodological approach to their clinical evaluation, treatment and prevention has not yet been formed. Such a methodological approach should be based on knowledge about the mechanisms of interaction of pathogenic microorganisms with each other directly and through the mediation of the immune system. The most common pathogens during co-infection are bacteria and viruses, and their combination not only leads to a more severe course of the infection process, but also significantly increases the frequency of its complications and lethal outcomes. In this review, the forms of interaction of pathogens in bacterial-viral coinfections, which show their high diversity, are considered in the example of respiratory infections, tumor processes, human immunodeficiency virus associates.

Among the mechanisms of interaction of co-infectious agents, special attention is paid to the effect of viruses on the toxin production of bacteria, and the effect of bacteria on the infectivity of viruses. Coinfecting microorganisms help to cross the epithelial barrier together, can modify the functions of cells of the immune system in a mutually beneficial way and cause these pathogens to evade the immune response. It has been found that gene expression of a number of oncogenic viruses and HIV is regulated by bacteria-induced epigenomic changes, leading to carcinogenic effects. It has been shown that the diversity of bacterial-viral interactions during coinfection not only requires new approaches for their timely recognition and control, but also creates new biotechnologies and strategies for combating coinfection, which are receiving great attention worldwide.

**Keywords:** *coinfection, opportunistic infections, staphylococcus aureus, immune system*

### Giriş

Müasir dünyada koinfeksiya problemi ən aktual problemlərdən biri hesab edilir, çünki bu günə qədər dünya əhalisinin altıda biri bu birləşmiş patologiyadan əziyyət çəkir (Griffiths, Pedersen, Fenton, 2011: 200-206).

Koinfeksiyaedici mikroorqanizmlər və parazitlər arasında bütün taksonomik qruplar (viruslar, bakteriyalar, ibtidailər, göbələklər, helmintlər) təmsil olunur. Lakin belə halların yarısından çoxunda koinfeksiyaedici agent kimi bakteriyalar (53,4%) çıxış edir, koinfeksiyaların təxminən üçdə biri (34,7%) viruslarla bağlıdır (Griffiths, Pedersen, Fenton, 2011: 200-206). Bakterial-virus assosiasiyaların xüsusi kliniki əhəmiyyəti bundan irəli gəlir. Eyni zamanda problemin çox mühüm tərəfini koinfeksiyaedici agentlərin bir-biri ilə və insan orqanizmi ilə qarşılıqlı təsir formaları təşkil edir.

Çox vaxt koinfeksiyalar superinfeksiya, yəni bir mikroorqanizmin yaratdığı mövcud xəstəlik fonunda başqa bir növ və ya ştamın mikroorqanizmi ilə yoluxma prosesi şəklində özünü göstərir (Gupta, Tang, Tran, Kadouri, 2016). Hazırda məlumdur ki, koinfeksiyaedici patogenlər bir-biri ilə birbaşa, habelə sahib orqanizmin immun sistemi vasitəsilə qarşılıqlı əlaqədə ola bilər. Monoinfeksiya ilə müqayisədə bu qarşılıqlı təsirlər yoluxucu prosesin gedişinə, onun progressiya dərəcəsinə, inkişafına nəzarət etmək imkanına əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərir (Stanton, 2013:111-113). Koinfeksiyaedici prosesi həm patogenlərin xassələrinə, həm də makroorqanizmin vəziyyətinə təsir edə bildiyindən (Griffiths, Pedersen, Fenton, 2011: 200-206), belə yoluxucu xəstəliklərə differensial yanaşma ilə yanaşı, xüsusi monitoring şərtləri tələb olunur, lakin məsələnin bu tərəfi hələ kifayət qədər öyrənilməmişdir (Pullan, Brooker, 2008: 783-794; Steinmann, Utzinger, 2010: 21-50), problemin hazırkı vəziyyəti isə dərin təhlil tələb edir.

*Staphylococcus aureus tarix boyu mühüm insan patogeni olmuşdur və hazırda bütün dünyada bakterial infeksiyaların əsas səbəbidir. S. aureus kiçik dəri infeksiyalarından tutmuş fatal*

*nekrotikləşdirici pnevmoniyaya qədər bir sıra xəstəliklərə səbəb olmaq üçün unikal qabiliyyətə malikdir.*

*Bundan əlavə, metisillinə davamlı S. aureus kimi yüksək virulent, dərmanlara davamlı olan ştamların meydana gəlməsi həm tibbi, həm də ictimai müəssisələrdə ciddi terapevtik problemə çevrilmişdir. Neytrofillər anadangəlmə immun sisteminin ən gözəçarpan hüceyrə komponenti olmaqla S. aureus kimi bakterial patogenlərə qarşı əsas ilkin müdafiəni təmin edir. Neytrofillər sürətlə infeksiya ocaqlarına cəlb olunur, burada invaziv S. aureus bakteriyalarını bağlayır və udur və bu proses patogenlərin sağ qalmasını və yayılmasını məhdudlaşdırmağa xidmət edən güclü oksidləşdirici və qeyri-oksidləşdirici antimikrob məhv etmə mexanizmlərini işə salır (Kevin, Rigby, 2012: 237-259).*

*Staphylococcus aureus tarix boyu insan sağlamlığı üçün böyük təhlükə olmuş və identifikasiya edilmiş ilk bakterial patogenlərdən biri olmuşdur. Məhz S. aureusun xəstəlik törətmək qabiliyyəti onun ilk dəfə 130 ildən çox əvvəl ser Aleksandr Ogston tərəfindən insan irinində təsvir edilməsinə səbəb olmuşdur (Smith, 1982: 1559-1562; Newsom, 2008: 369-372). O vaxtdan bəri S. aureus insanlarla qarşılıqlı təsirlərə yaxşı uyğunlaşdığını sübut etmiş və hazırda bütün dünyada insan bakterial xəstəliklərinin əsas səbəbidir (Diekema, Pfaller, Schmitz, Smayevsky, Bell, Jones, Beach, 2001: 114-132). Məsələn, bir çox sənaye cəhətdən inkişaf etmiş ölkələrdə qan axınıni, aşağı tənəffüs yollarını, dəri və yumşaq toxumaları zədələyən bakterial infeksiyaların əsas səbəbi kimi qızılvari stafilokok qeyd olunur (Diekema, Pfaller, Schmitz, Smayevsky, Bell, Jones, Beach, 2001: 114-132).*

*S. aureus həm də ABŞ-da xəstəxanadaxili infeksiyaların ən çox yayılmış səbəbidir (Styers, Sheehan, 2012: 237-259; Klevens, Morrison, 2007: 1763-1771).*

*Staphylococcus aureus kəskin və destruktiv xəstəliklərdən tutmuş xroniki və müalicəsi çətin olan infeksiyalara qədər müxtəlif xəstəliklərə səbəb ola bilən opportunist və universal patogendir (Tong, Davis, Eichenberger, Holland, Fowler, 2015: 603-661; Lowy, 1998: 520-532). S. aureus bir çox insanın burun-udlağını kolonizasiya edir, lakin bu kolonizasiya səthi yüngül dəri infeksiyalarından tutmuş pnevmoniya və ya osteomyelit kimi ağır xəstəliklərə qədər (Lacoma, Laabei, Sánchez-Herrero, 2021: 22; Lew, Waldvogel, 2004: 369) infeksiya mənbəyi ola bilər (Von Eiff, Becker, Machka, 2001: 11-16). Xüsusilə, ağır stafilokok infeksiyalarına yoluxmadan ölüm hallarına çox rast gəlinir. S. aureusun virulentlik amillərinin geniş repertuarına və yoluxma strategiyalarına görə müxtəlif növ infeksiyaları törətmək qabiliyyətinə malikdir (Lowy, 1998: 339; Lew, 2004: 369-379; Gordon, Lowy, 2008: 350-359).*

*Koinfeksiyaya yoluxmuş orqanizmdə virus və bakteriyaların qarşılıqlı təsirləri respirator traktını kolonizasiya edən respirator patogenlərinin nümunəsində aydın şəkildə nümayiş etdirilə bilər. Qrip virusu və S. aureus ilə koinfeksiya ağır qrip pnevmoniyasının, yüksək ölüm göstəricilərinin əsas səbəblərindən biridir. Bu, bakterial-virus koinfeksiyasının geniş tanınmış modelidir (Niemann, Ehrhardt, Medina, Wamking, 2012: 1138-1148). Qrip virusu S. aureus tərəfindən burun-udlağının kolonizasiyasını gücləndirir. Digər tərəfdən, S. aureus yoluxuculuğunun təzahürünə və qrip virusunun giriş qapısından kənara yayılmasına səbəb olur.*

*Məsələ burasındadır ki, qrip virusunun membranabənzər zərfində bir neçə nüsxə şəklində virus hissəciklərinin sahib orqanizminin kirpikli sütunlu epitelinin reseptorlarında olan sial turşusuna bağlanmasına görə məsul olan trimerik qlikoprotein - hemaqlütinin var. Hələ keçən əsrin 80-ci illərində müəyyən edildiyi kimi, hemaqlütinin proteolitik parçalanması qrip virusunun yoluxuculuğunun təzahürünün, virusun bütün orqanizm boyunca yayılmasının və bununla əlaqəli patogenliyin mühüm ilkin şərtidir, hemaglutininin proteolitik parçalanması üçün isə S. aureusun əksər ştamlarının istehsal etdiyi serin proteazları tələb olunur (Tashiro, Ciborowski, Reinacher, 1987: 421-430). S. aureus və qrip virusunun koinfeksiyası xəstəliyin ağır nəticələrinə həm də ona görə səbəb ola bilər, qrip virusu B stafilokok enterotoksinlərinin və toksin şokunun toksin-1-in neqativ nəticələrini gücləndirir. Bu ekzotoksinlər T hüceyrələrini nəzarət edilməyən şəkildə aktivləşdirən və sitokinlərin kütləvi sistemli sərbəst buraxılmasına səbəb olan superantigenlər kimi xidmət göstərir. S. aureus və qrip virusunun orqanizmdə eyni vaxtda olması alfa (TNF $\alpha$ ) şiş nekrozu amilinin və gamma interferonunun (IFN- $\gamma$ ) toksin vasitəli sərbəst buraxılmasına səbəb olur. Bu,*

qızdırma, səpgi, hipotoniya, toxumaların zədələnməsi və şokla nəticələnir. Qrip-stafilokok pnevmoniyasının patogenezinə *S.aureus* tərəfindən leykosid toksininin istehsalı da mühüm əhəmiyyət kəsb edir (xüsusilə də qripdən əvvəl stafilokok infeksiyası baş verdikdə). Bu vəziyyətdə pnevmoniya nekrozlaşdırıcı xarakter alır, qəfil başlanğıc, simptomların sürətlə pisləşməsi, leykopeniya, qansızmalar, ağır tənəffüs çatışmazlığı və yüksək ölüm halları ilə müşayiət olunur (Löffler, Niemann, 2013: 1041-1051).

Həmçinin müəyyən edilmişdir ki, *S.aureus*-n törətdiyi bakterial superinfeksiya olduqda, H1N1 qripi ölümlə nəticələnən disseminasiya edilmiş koadjuvopatiya ilə müşayiət olunur (Nguyen, Kyle, Jaimon, 2012: 3246-3250; Walters, D'Agnillo, Sheng, 2016: 85-97).

Virus-bakterial koinfeksiyalarının kanserogen effekti xüsusi narahatlıq doğurur. Məsələn burasındadır ki, məlum olduğu kimi, bir sıra virusların, o cümlədən Kaposi sarkomasının (KSHV herpes virusu), Epstein-Barr virusunun (EBV) və insan immunçatışmazlığı virusunun (HIV) törədicilərinin gen ekspressiyası bakteriyaların səbəb olduğu epigenomik dəyişikliklərlə tənzimlənir. Bu viruslar sahibinin hüceyrələrinə daxil olduqda, latent infeksiyaya səbəb olur, hüceyrə genomuna bitişmiş provirus isə bakterial məhsullar tərəfindən aktivləşdirilə bilər.

Nəticədə, bakterial-virus qarşılıqlı təsirləri Kaposi sarkoması, mədə xərçəngi və baş və boyun xərçənginin induksiyasında rol oynaya bilər. Bununla əlaqədar olaraq təbii şəraitdə virus xəstəliklərini öyrənərkən koinfeksiyaedici bakterial törədicilərin effektlərini nəzərə almaq lazımdır (Doolittle, Webster-Cyriaque, 2014: 1015-14).

Bakterial-virus qarşılıqlı münasibətlərinin ən parlaq nümunələri HIV infeksiyası ilə bağlıdır. Bütün dünyada HIV-ə yoluxmuş insanlar arasında ölümün əsas səbəbi vərəmdir (Uthman, Uthman, Yahaya, 2013). HIV-in vərəm mikobakteriyaları ilə assosiasiyası immun sistemdə hər iki mikroorqanizmin yaratdığı əhəmiyyətli sistemli dəyişikliklərlə bağlıdır.

Məsələn burasındadır ki, HIV və insan vərəminin mikrobakteriyaları üçün hədəf kimi eyni hüceyrə - makrofaq çıxış edir. Sonuncu fenotipdən (iltihablı və ya rezident) asılı olaraq ya iltihablı reaksiyalara səbəb ola bilər, ya da onları yatıra bilər. Adətən orqanlarda rezident makrofaqlar üstünlük təşkil etdiyindən, digər stimullar olmadıqda onların iştirakı ilə immun cavabın tənzimlənməsi iltihabi reaksiyaların məhdudlaşdırılması şəklində baş verir (Gordon, 2007: 9-17).

Bir çox tədqiqatçılar invaziv bakterial infeksiyanın inkişaf riski amili kimi HIV-ə yoluxmuş xəstələrin metisillinrezistent *Staphylococcus aureus*-la kolonizasiyasını hesab edirlər (Ramsetty, Stuart, 2010: 389-394). İstənilən halda, HIV pozitiv xəstələrdə metisillinrezistent stafilokokların rast gəlmə tezliyi əhalinin ümumi populyasiyası ilə müqayisədə 18 dəfə yüksəkdir.

Metisillinrezistent stafilokokların yaratdığı invaziv bakterial infeksiyanın inkişafının risk amillərinə  $\beta$ -laktam antibiotiklərinin yaxın vaxtlarda qəbulu, venadaxili narkotiklərin istifadəsi, yüksək seksual riskli davranış, immun statusunun zəifləməsi, trimetoprim-sulfametoksazol profilaktikasının olmaması aiddir (Crum-Cianflone, Burgi, 2007: 521-526).

Virus-bakterial koinfeksiyalara və onların fəsadlarına qarşı müasir mübarizə tədbirləri ilk növbədə peyvəndləşdirmə üzərində qurulur. Belə ki, qrip vaksinasından istifadə etməklə spesifik profilaktika xəstəxanadankənar pnevmoniyaların inkişafını 44% azaldır. Maraqlıdır ki, əlaqəli qrip/pnevmonokok peyvəndinin istifadəsi bakterial superinfeksiyanın tezliyini azaltmırdı, yalnız pnevmonokok peyvəndinin istifadəsi isə ümumiyyətlə belə effekt vermirdi (Fortanier, Venekamp: 2014).

KRVİ fonunda bakterial superinfeksiyanın qarşısının alınmasında virus infeksiyasının effektiv müalicəsi müəyyən uğur gətirir. A və B qripinin müalicəsində bunlar neyraminidaza inhibitorlarıdır, məsələn, oseltamivir (Tamiflu) koinfeksiya ehtimalını təxminən 44% azaldır (Nascimento-Carvalho, Ribeiro, Cardoso, Barral, 2008: 939-941).

Elmi işləmələrin bütün mövcud istiqamətlərinə və perspektivlərinə baxmayaraq, yenə də etiraf etmək lazımdır ki, bakterial koinfeksiyalarla mübarizə strategiyası hal-hazırda tam formalaşmamışdır. Müasir mərhələdə o, aşağıdakı bir sıra əsas məsələləri həll etməyə imkan vermir: (1) bakteriyaların dərmana davamlılığının yayılmasının qarşısını almaq, (2) koinfeksiya şəraitində bakteriyaların virulentliyinə nəzarət etməyi öyrənmək, (3) peyvənd preparatlarını və digər

mikrob əleyhinə dərmanları koinfeksiyalara qarşı mübarizə strategiyasına uyğunlaşdırmaq, (4) koinfeksiyanın müalicəsi və profilaktikası üçün seçici şəkildə immunobioloji effektlər əldə etmək; (5) virus-bakterial assosiasiyalarının kanserogen təsirinin qarşısını almaq.

### Nəticə

Yekun olaraq bir daha vurğulamaq lazımdır ki, koinfeksiyalar makroorqanizmdə yaranan yoluxdurucu patogenlərin təsadüfi birləşməsi deyil. Koinfeksiya həm yoluxdurucu patogenlərin bir-biri ilə qarşılıqlı təsirləri, həm də onların sahib orqanizmin baryer toxumalarına və immun sistemində təsiri nəticəsində yaranan xüsusi inkişaf qanuna uyğunluqlarına malik patoloji prosesdir.

Bakteriyalar və viruslar ən çox yayılmış koinfeksiya agentləridir, bu mikroorqanizmlərin koinfeksiya şəraitində öz aralarında qarşılıqlı əlaqələri mürəkkəb və müxtəlif olmaqla həm simbiotik, həm də antaqonist xarakter daşıya bilər. Polimikrob infeksiyası şəraitində bakteriya və viruslar giriş qapısının kolonizasiya şərtlərini və xəstəliyin ağırlığını fərqli şəkildə modulyasiya edir, özlərinin də xassələri dəyişir.

Bakteriya-virus qarşılıqlı təsirləri özünəməxsusluğu ilə seçilir, çünki bu kateqoriyadan olan mikrob birləşmələrinə özəllik verən mexanizmlər arasında birbaşa qarşılıqlı təsirlərdən çox maneə toxumalarının və immun sisteminin hüceyrələrinin qoruyucu funksiyalarına qarşılıqlı faydalı təsir üstünlük təşkil edir. Birbaşa virus-bakterial qarşılıqlı təsirlərə gəlinə, burada patogenetik amillərə və törədicilərin yoluxuculuğuna qarşılıqlı təsir ön plana çıxır. Nəhayət, nisbətən yaxınlarda müəyyən edilmiş daha bir xüsusiyyət: bakterial və virus təbiətli koinfeksiyaedici patogenlərin hüceyrələrin şiş transformasiyasına səbəb olmaq, kanserogenez proseslərini işə salmaq xüsusiyyəti.

Bu səbəbdən bakterial-virus koinfeksiyaları həmişə yalnız bir mikroorqanizmə yönəlmiş xəstəliklərin müalicəsi və profilaktikası nəticəsində yarana bilən ağırlaşmalarla bağlı olur. Bu, bakterial-virus koinfeksiyası ilə mübarizənin yeni strategiyalarının işlənilməsinə ciddi ehtiyac yaradır ki, həmin strategiyaların da əsasında bütün dünyada böyük diqqət yetirilən tamamilə yeni biotexnologiyalar durur.

### Ədəbiyyat

1. Griffiths, E.C., Pedersen, A.B., Fenton, A., Petchey, O.L. (2011). The nature and consequences of coinfection in humans. *J Infect.* Vol. 63. № 3, pp.200-206.
2. Gupta, S., Tang, C., Tran, M., Kadouri, D.E. (2016). Effect of predatory bacteria on human cell lines. *PLOS ONE.* Vol. 11. № 8, e0161242.
3. Stanton, T.B. (2013). A call for antibiotic alternatives research. *Trends Microbiol.* Vol. 21, № 3, pp.111-113.
4. Pullan, R., Brooker, S. (2008). The health impact of polyparasitism in humans: are we underestimating the burden of parasitic diseases? *Parasitology.* Vol. 135. № 7, pp.783-794.
5. Steinmann, P., Utzinger, J., Du, Z.W., Zhou, X.N. (2010). Multiparasitism: a neglected reality on global, regional and local scale. *Adv Parasitol.* Vol. 73, pp.21-50.
6. Kevin, M.R., Frank, R.D. (2012). Neutrophils in innate host defense against staphylococcus aureus infections. *Semin Immunopathol.* Vol. 34(2), pp.237-259.
7. Smith, G. (1982). Ogston's coccus: 102 years and still going strong. *South Med J.* Vol. 75(12), pp.1559-1562.
8. Newsom, S.W. (2008). Ogston's coccus. *J Hosp Infect.* Vol. 70(4), pp.369-372.
9. Diekema, D.J., Pfaller, M.A., Schmitz, F.J., Smayevsky, J., Bell, J., Jones, R.N., Beach, M. (2001). Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 32(Suppl 2), pp.114-132.
10. Styers, D., Sheehan, D.J., Hogan, P., Sahm, D.F. (2006). Laboratorybased surveillance of current antimicrobial resistance patterns 250 *Semin Immunopathol-2012.* Vol.34, pp.237-259 and trends

- among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 5:2.
11. Klevens, R.M., Morrison, M.A., Nadle, J., Petit, S., Gershman, K., Ray S., Harrison, L.H., Lynfield, R., Dumyati, G., Townes, J.M., Craig, A.S, Zell, E.R., Fosheim, G.E., McDougal, L.K., Carey, R.B, Fridkin, S.K. (2007). Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*. Vol. 298(15), pp.1763-1771.
  12. Tong, S.Y., Davis, J.S., Eichenberger, E., Holland, T.L., Fowler, V.G. (2015). Jr. *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin. Microbiol. Rev.* Vol. 28, pp.603-661, [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed][Green Version].
  13. Lowy, F.D. (1998). *Staphylococcus aureus* infections. *N. Engl. J. Med.* Vol. 339, pp.520-532, [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
  14. Von Eiff, C., Becker, K., Machka, K., Stammer, H., Peters, G. (2001). Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N. Engl. J. Med.* Vol. 344, pp.11-16, [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
  15. Lacoma, A., Laabei, M., Sánchez-Herrero, J.F., Young, B., Godoy-Tena, G., Gomes-Fernandes, M. (2021). Genotypic and Phenotypic Characterization of *Staphylococcus aureus* Isolates from the Respiratory Tract in Mechanically-Ventilated Patients. *Toxins*, Vol. 13, s.122, [Google Scholar] [CrossRef].
  16. Lew, D.P.; Waldvogel, F.A. (2004). Osteomyelitis. *Lancet* Vol. 364, s. 369–379, [Google Scholar] [CrossRef].
  17. Gordon, R.J., Lowy, F.D. (2008). Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* Vol. 46, pp.350-359, [Google Scholar] [CrossRef][Green Version].
  18. Laabei, M., Uhlemann, A.C., Lowy, F.D., Austin, E.D., Yokoyama, M., Ouadi, K., Feil, E., Thorpe, H.A., Williams, B., Perkins, M., (2015). Evolutionary Trade-Offs Underlie the Multifaceted Virulence of *Staphylococcus aureus*. *PLoS Biol.* Vol. 13, e1002229, [Google Scholar] [CrossRef][Green Version].
  19. Niemann, S., Ehrhardt, C., Medina, E., Wamking, K., Tuchscher, L., Heitmann, V., Ludwig, S., Peters, G., Löffler, B. (2012). Combined action of influenza virus and *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin provokes severe lung epithelium damage. *J Infect Dis.* Vol. 206. № 7, pp.1138-1148.
  20. Tashiro, M., Ciborowski, P., Reinacher, M., Pulverer, G., Klenk, H.D., Rott, R. (1987). Synergistic role of staphylococcal proteases in the induction of influenza virus pathogenicity. *Virology*, Vol. 157, № 2, pp.421-430.
  21. Löffler, B., Niemann S., Ehrhardt, C., Horn, D., Lanckohr, C., Lina, G., Ludwig, S., Peters, G. (2013). Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia: the role of PVL and an influenza coinfection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* Vol. 11. № 10, pp.1041-1051.
  22. Nguyen, T., Kyle, U.G., Jaimon, N., Tcharmtchi, M.H., Coss-Bu, J.A., Lam, F., Teruya, J., Loftis, L. (2012). Coinfection with *Staphylococcus aureus* increases risk of severe coagulopathy in critically ill children with influenza A (H1N1) virus infection. *Crit Care Med.* Vol. 40, № 12, pp.3246-3250.
  23. Walters, K.A., D'Agnillo, F., Sheng, Z.M., Kindrachuk, J., Schwartzman, L.M., Kuestner, R.E., Chertow, D.S., Golding, B.T., Taubenberger, J.K., Kash, J.C. (2016). 1918 pandemic influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* co-infection results in activation of coagulation and widespread pulmonary thrombosis in mice and humans. *J Pathol.* Vol. 238. № 1, pp.85-97.
  24. Doolittle, J.M., Webster-Cyriaque, J. (2014). Polymicrobial infection and bacterium-mediated epigenetic modification of DNA tumor viruses contribute to pathogenesis *mBio.* Vol. 5, № 3, pp.1015-14.

25. Uthman, M.M., Uthman, O.A., Yahaya, I. (2013). Interventions for the prevention of mycobacterium avium complex in adults and children with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. Vol. 30. № 4, CD007191.
26. Gordon S. (2007). The macrophage: past, present and future. *Eur J Immunol*. Vol. 37. № 1, pp.9-17.
27. Ramsetty, S.K., Stuart, L.L., Blake, R.T., Parsons, C.H., Salgado, C.D. (2010). Risks for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization or infection among patients with HIV infection. *HIV Med*. Vol. 11. № 6, pp.389-394.
28. Crum-Cianflone, N.F., Burgi, A.A., Hale, R.B. (2007). Increasing rates of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among HIV-infected persons. *Int J STD AIDS*. Vol. 18. № 8, pp.521-526.
29. Fortanier, A.C., Venekamp, R.P., Boonacker, C.W., Hak, E., Schilder, A.G., Sanders, E.A., Damoiseaux, R.A. (2014). Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. Vol. 4, CD001480.
30. Nascimento-Carvalho, C.M., Ribeiro, C.T., Cardoso, M.R., Barral, A., Araújo-Neto, C.A., Oliveira, J.R., Sobral, L.S., Viriato, D., Souza, A.L., Saukkoriipi, A., Paldanius, M., Vainionpää, R., Leinonen, M., Ruuskanen, O. (2008). The role of respiratory viral infections among children hospitalized for community-acquired pneumonia in a developing country. *Pediatr Infect Dis J*. Vol. 27. № 10, pp.939-941.

Göndərilib: 29.09.2023

Qəbul edilib: 30.11.2023