



Микробиом, пробиотики и COVID-19: перспективные подходы к поддержке систем врожденного и приобретённого иммунитета

Громова О. А.^{1,2}, Торшин И. Ю.^{1,2}, Чучалин А. Г.³, Максимов В. А.⁴

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Институт Фармакоинформатики: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42, Россия

² Центр хранения и анализа больших данных Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»: 119991, Москва, Ленинские Горы, 1, Россия

³ ФГБОУ ВО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, РФ, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, Россия

⁴ ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Баррикадная ул., 2/1, стр. 1, Москва, 123242, Россия

Для цитирования: Громова О. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г., Максимов В. А. Микробиом, пробиотики и COVID-19: перспективные подходы к поддержке систем врожденного и приобретённого иммунитета. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4): 66–73. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-66-73

✉ Для переписки:

Громова Ольга Алексеевна
unesco.gromova@gmail.com

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель; в.н.с.

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., с.н.с.

Чучалин Александр Григорьевич, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета

Максимов Валерий Алексеевич, д.м.н., профессор кафедры диетологии и нутрициологии

Резюме

Микробиом кишечника является основным источником микроорганизмов для формирования микробиомов других органов и тканей. Ассоциированный с COVID-19 дисбиоз кишечника и лёгких приводит к усилению воспалительных реакций и стимулирует развитие цитокинового шторма через повышение активности толл-рецепторов. Существующий у пациента дисбиоз кишечника облегчает инвазию коронавирусов и усиливает воспалительные реакции. И наоборот, прогрессия COVID-19 приводит к усилению дисбиоза и лёгких, и кишечника. Оздоровление микробиома посредством пробиотических штаммов бифидо/лактобактерий и веществ-пребиотиков, является важным подходом для сглаживания «волны» COVID-19 на популяционном уровне.

Ключевые слова: пробиотики, *B. lactis* BB-12, *L. paracasei* CNCM I-1572, коронавирусы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-66-73>



Microbiome, probiotics, and COVID-19: promising approaches to support innate and acquired immunity systems

O. A. Gromova^{1,2}, I. Yu. Torshin^{1,2}, A. G. Chuchalin³, V. A. Maksimov⁴

¹ Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences, Institute of Pharmacoinformatics: 119333, Moscow, st. Vavilova, 42, Russia

² Center for storage and analysis of big data of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov": 119991, Moscow, Leninskie Gory, 1, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University them. N.I. Pirogov "Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, 117997, Moscow, st. Ostrovityanova, 1, Russia

⁴ FGBOU DPO RMAPO Ministry of Health of Russia, Barrikadnaya st., 2/1, b.1, Moscow, 123242, Russia

For citation: Gromova O. A., Torshin I. Yu., Chuchalin A. G., Maksimov V. A. Microbiome, probiotics, and COVID-19: promising approaches to support innate and acquired immunity systems. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4): 66–73. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-66-73

Olga A. Gromova, Doctor of Medical Sciences, Prof., Leading Researcher; ORCID: 0000-0002-7663-710X

Ivan Yu. Torshin, Ph.D., Senior Researcher; ORCID: 0000-0002-2659-7998

Alexander G. Chuchalin, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty; ORCID: 0000-0002-5070-5450

Valery A. Maksimov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Dietetics and Nutritionology; ORCID: 0000-0003-4120-1071

✉ *Corresponding author:*

Olga A. Gromova

unesco.gromova@gmail.com

Summary

The gut microbiome is the main source of microorganisms for the formation of microbiomes of other organs and tissues. Dysbiosis of the intestine and lungs associated with COVID-19 leads to an increase in inflammatory reactions and stimulates the development of a cytokine storm through an increase in the activity of toll receptors. The patient's intestinal dysbiosis facilitates the invasion of coronaviruses and intensifies inflammatory responses. Conversely, the progression of COVID-19 leads to increased dysbiosis in both the lungs and the intestines. Improving the microbiome through probiotic strains of bifido / lactobacilli and prebiotic substances is an important approach to mitigate the "wave" of COVID-19 at the population level.

Keywords: probiotics, *B. lactis* BB-12, *L. paracasei* CNCM I-1572, coronaviruses

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Тяжесть течения COVID-19 зависит от состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Риск тяжёлого течения COVID-19 увеличен при гастрите (*H. Pylori*), гастроэнтеропатии вследствие нестероидных противовоспалительных средств, болезни Крона [1], инфекции *P. falciparum* [2].

Одним из важнейших факторов здоровья ЖКТ является состояние его микробиома – совокупности всех бактерий-комменсалов. Хотя пандемия COVID-19 вызвана одной разновидностью вируса, состояние микробиома человека взаимосвязано с течением этой коронавирусной инфекции [3]. Снижение разнообразия кишечной микробиоты, усугубляющееся в пожилом возрасте, является одним из факторов более тяжёлого течения COVID-19, т.к. здоровый микробиом формирует барьер для защиты от патогенов, поддерживает местный иммунитет, участвует в детоксикации,

выработке витаминов и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [4].

Коронавирусы проникают в организм человека не только воздушно-капельным путем через слизистые верхних дыхательных путей, но и алиментарным путем, через ЖКТ. Для тяжелого течения COVID-19 характерны симптомы поражения ЖКТ (диарея, тошнота и др.) и поражения печени. Утяжеляющие течение COVID-19 коморбидные заболевания (сахарный диабет, ожирение, хроническая сердечная недостаточность, патология печени, патологии ЖКТ, опухолевые патологии и др.) сопровождаются дисбиозом ЖКТ с преобладанием штаммов бактерий, усиливающих воспаление, интоксикацию и свертывание крови [5].

В гастроэнтерологии коррекция микробиома осуществляется посредством приёма внутрь *пребиотиков* (особых олигосахаридов и других

молекул, способствующих росту нормофизиологической микробиоты) и пробиотиков – живых микроорганизмов, способствующих оздоровлению микробиома всего организма. Оздоровление микробиома ЖКТ способствует снижению воспалительных реакций, выработке в слизистой оболочке дыхательной системы противомикробных пептидов, муцинов, улучшению регуляции иммунитета в дыхательной системе [6]. Наиболее исследованными эффектами пробиотиков являются (1) повышение уровней КЦЖК, (2) нормализация углеводного метаболизма и липидного профиля, (3) профилактика и сокращение продолжительности диареи, связанной

с антибиотиками, (4) лечение синдрома раздраженного кишечника, (5) профилактика и терапия острых респираторных инфекций [7] и аллергии [8].

В работе представлены результаты систематического компьютерного анализа всей имеющейся научной литературы по взаимосвязи микробиома и коронавирусов. По запросу «(microbiome OR microbiota OR bifidobacterium OR bifidobacteria OR lactobacterium OR lactobacteria) AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR SARS-CoV2 OR coronavirus)» в базе данных PUBMED найдено 279 ссылок, которые анализировались с использованием топологического и метрического подходов к анализу данных [9].

Результаты анализа литературы по COVID-19

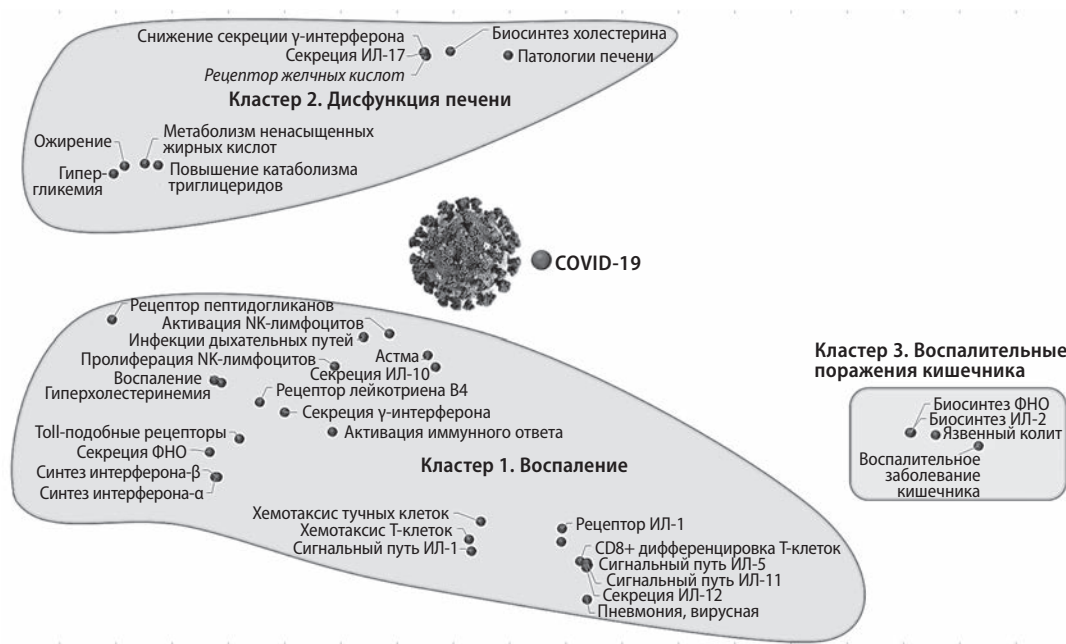
Были выделены 34 информативных биомедицинских термина, отличающих публикации по взаимосвязям микробиома и COVID-19 от контрольной выборки публикаций (280 статей, случайно выбранных из 80246 статей по запросу «(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR SARS-CoV2) NOT microbiome NOT microbiota NOT bifidobacterium NOT lactobacterium»). Аннотация полученных терминов по номенклатуре молекулярно-биологических процессов (Gene Ontology, GO) позволила выделить наиболее информативные термины (Рис. 1). Анализ метрической диаграммы показал, что наиболее информативные биомедицинские термины сгруппировались в три кластера: «Кластер 1. Воспаление», «Кластер 2. Дисфункция печени» и «Кластер 3. Воспалительные поражения кишечника» (Рис. 1).

Воспаление (Кластер 1) является наиболее очевидным механизмом взаимосвязи между состоянием микробиома и инфицированием/течением COVID-19. Дисбиозу кишечника и других органов соответствуют повышенные уровни локального и общего воспаления. Механизмы взаимосвязи дисбиоза и воспаления обусловлены активностью

Toll-подобных рецепторов (или просто «толл-рецепторов», GO:0008063), которые реагируют на липополисахариды бактерий (ЛПС). Активация толл-рецепторов на поверхности висцеральных и иммунных клеток приводит к активации иммунного ответа (GO:0002253) на уровне клеток (GO:0002305 CD8+ дифференцировка Т-клеток, GO:0002551 Хемотаксис тучных клеток, GO:0010818 Хемотаксис Т-клеток, GO:0032817 Пролиферация NK-лимфоцитов и др.), что приводит к повышению секреции и активации сигнальных путей провоспалительных цитокинов (GO:1990774 Секреция ФНОα, GO:0070498 Сигнальный путь ИЛ-1, GO:0038043 Сигнальный путь ИЛ-5, GO:0072610 Секреция ИЛ-12, GO:0072643 Секреция γ-интерферона и др.). Эти эффекты ЛПС и других метаболитов дисбиотических бактерий приводят к обострению астмы, вирусной пневмонии и других инфекций дыхательных путей. В настоящее время стало совершенно очевидно, что активация избыточного воспаления является одной из основных факторов риска высокой смертности и тяжести течения COVID-19 (феномен т.к. «цитокинового шторма»).

Рисунок 1. Метрическая диаграмма, отражающая карту молекулярной физиологии взаимодействий микробиома, пробиотиков и COVID-19. Чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов. Биологические активности по международной номенклатуре GO (Gene Ontology) приведены на рисунке без кодов (см. текст).

Figure 1. Metric chart showing the map of molecular physiology of interactions between the microbiome, probiotics and COVID-19. The closer two points are, the more often the joint use of two corresponding terms occurs. Biological activities according to the international GO (Gene Ontology) nomenclature are shown in the figure without codes (see text).



Усиление провоспалительных реакций на фоне дисбиоза приводит к мультиорганной патологии, отягчающей течение COVID-19. В частности, для коронавирусной инфекции характерны *дисфункция печени* (Кластер 2) и *воспалительные поражения кишечника* (кластер 3). Патологии печени существенно усугубляются при вирусных инфекциях, особенно на фоне

ожирения и гипергликемии, приводя к нарушениям метаболизма *триглицеридов, холестерина, ненасыщенных жирных кислот и желчных кислот*. Воспалительные поражения кишечника (*язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, ВЗК*) протекают на фоне повышенных уровней провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-2 и др.).

Обсуждение

В обсуждении результатов последовательно рассмотрены взаимосвязи между состояниями микробиомов кишечника, лёгких и COVID-19, поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19, особенно ассоциированного с COVID-19 дисбиоза

кишечника, влияние состояния микробиома на тяжесть течения респираторных вирусных инфекций (в т.ч. COVID-19) и перспективы применения пробиотиков для устранения дисбиоза и облегчения тяжести респираторных вирусных инфекций.

Микробиом кишечника и микробиом лёгких

Слизистые верхнего отдела респираторного тракта заселены бактериями Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria [10], которые, также, составляют значительную часть микробиома кишечника [11]. Колонизация верхних дыхательных путей микробиомом начинается при рождении и зависит не только от состояния микробиома матери, но и от способа родоразрешения (кесарево сечение или роды через естественные родовые пути), диеты и использования антибиотиков. Анатомические области дыхательных путей имеют свои особые характеристики (влажность, pH, температура, относительная концентрация кислорода, тип эпителиальных клеток и т.д.), что объясняет различия между микробиомами этих областей. Типичная для COVID-19 гипоксия легких способствует росту анаэробов и факультативных анаэробов [12].

Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 и бактериальная ко-инфекция легких взаимосвязаны с состоянием *микробиома полости рта*. Плохая гигиена полости рта, загрязнённый воздух, механическая вентиляция лёгких создают условия для проникновения микроорганизмов из полости рта в нижние дыхательные пути. *Carnocytophaga, Veillonella* и другие условно-патогенные бактерии встречаются почти у половины пациентов с COVID-19 [12].

Микробиом носовых ходов обогащен актинобактериями (*Corynebacterium* и *Propionibacterium*) и Firmicutes (*Streptococcus, Staphylococcus*). *Популяция носоглоточных бактерий от пациентов*

с COVID-19 варьировала в зависимости от продолжительности вирусной инфекции [10].

Микробиом лёгких содержит бактерии *Prevotella, Pseudomonas, Acinetobacter, Fusobacterium, Veillonella, Staphylococcus, Streptococcus* и грибы (*Aspergillus, Cladosporium* и др.) [13]. Микробиом кишечника модулирует иммунологическую активность лёгких посредством связывания липополисахаридов с толл-рецепторами (TLR), присутствующих на слизистой оболочке кишечника, вызывая активацию Т-клеток (T-reg, T-h17, Th-1, CD4) и к миграции Т-клеток в лёгкие с током лимфы. TLR активируют экспрессию провоспалительных цитокинов (γ -интерферон, ФНО- α , TGF- β , ИЛ-4, ИЛ-1, ИЛ-6), которые поступают в кровь. Активация ФНО- α провоспалительного сигнального пути NF- κ B приводит к усилению активности цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10 и к усилению продукции В-лимфоцитов, продуцирующих IgA и IgG [13].

Анализ бронхоальвеолярного лаважа от пациентов с COVID-19 (n=8), пациентов с внебольничной пневмонией (n=25) и здоровых участников (n=20) показал наибольшее разнообразие и численность популяций патогенных бактерий у пациентов с COVID-19 [14]. Анализ тканей лёгких от 20 пациентов, умерших от COVID-19 показал избыток «провоспалительных» *Acinetobacter* (80,7%), *Chryseobacterium* (2,68%), *Burkholderia* (2,00%). Наиболее распространенными видами грибов были *Cutaneotrichosporon* (28,14%), *Issatchenkia* (8,22%), *Wallemia* (4,77%), *Cladosporium* (4,67%) [15] на фоне пониженного разнообразия полезной микробиоты [16].

Состояние микробиома кишечника и COVID-19

Пробиотические бактерии *L. plantarum, L. rhamnosus, L. casei, L. reuteri, E. faecium* и *B. animalis lactis BB12* ингибируют взаимодействие патогенов с клетками организма-хозяина, усиливают защиту против гриппа и способствуют росту полезной микробиоты [17]. У госпитализированных пациентов с COVID-19, наоборот, отмечено нарастание численности условно-патогенных микроорганизмов и снижением популяции полезной микрофлоры [18]. При этом, дисбиоз сохранялся даже после элиминации SARS-CoV-2 (отрицательный ПЦР-тест по мазку из зева). Рост популяций *Coprobacillus, Clostridium*, снижение

Faecalibacterium prausnitzii и *Bacteroides dorei* соответствовал повышению тяжести COVID-19 и вирусной нагрузки SARS-CoV-2 [18].

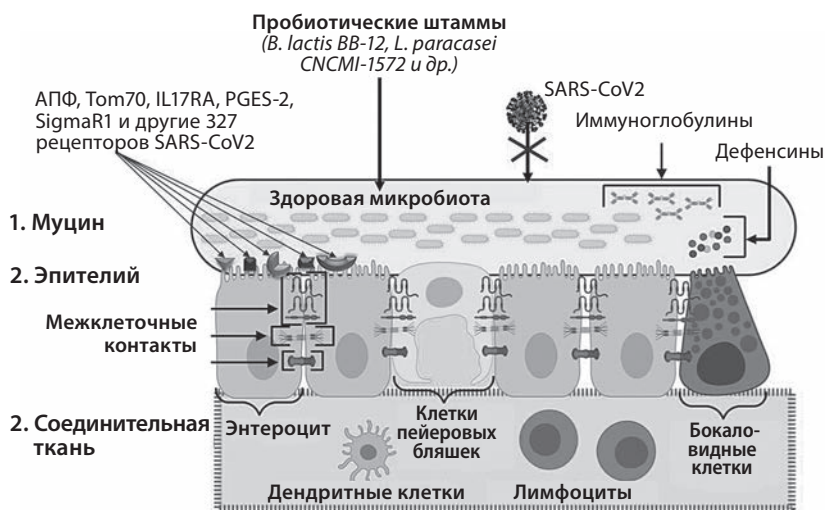
У пациентов с COVID-19 (n=30) установлен рост популяций условно-патогенных *Streptococcus, Rothia, Veillonella, Actinomyces* на фоне снижения полезных симбионтов (бифидобактерии, лактобактерии, Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Fusicatenibacter, Anaerostipes, Agathobacter, Eubacterium). Более высокие уровни *Fusicatenibacter, Ruminococcaceae* и др. соответствовали более низким уровням С-реактивного белка (СРБ) и D-димера [19].

Рисунок 2.

Ключевые слои и компоненты защитного барьера кишечника. Пробиотические штаммы лакто- и бифидобактерий способствуют поддержанию муцинового слоя и защите энтероцитов от вирусных частиц.

Figure 2.

Key components of the protective intestinal barrier. Probiotic lacto- and bifidobacteria strains maintain the mucin layer and protect enterocytes from viruses.



Поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19

Поражения ЖКТ являются одним из важных аспектов полиорганной патологии, возникающей в результате COVID-19. В эксперименте инфекция SARS-CoV2 приводила к диффузному повреждению ЖКТ с десквамацией энтероцитов, отёком, инфильтрацией лимфоцитами, с выраженным очагами кровоизлияния и некроза [20]. У пациентов с COVID-19 проявляется широкий спектр желудочно-кишечных симптомов, включая тошноту/рвоту (1–17%), диарею (4–50%), боли в животе (2–25%), дисфункцию печени (повышенный уровень АСТ – у 18–65% пациентов, АЛТ – 13–66%, билирубин – 10–23%). Наличие у пациента такой ЖКТ симптоматики, ещё до развития респираторной дисфункции, даёт шанс заблаговременного назначения пробиотиков [21].

Патогенез желудочно-кишечных симптомов, вызванных SARS-CoV2, включает механические нарушение целостности кишечного барьера, дис-

биоз и провоспалительную реакцию на вирус, переходящую в цитокиновый шторм. Крайне важно отметить, что РНК вируса SARS-CoV-2 обнаруживается в стуле пациентов в течение весьма длительного времени (до 40 суток) [21]. Роль здоровой микробиоты (лактобактерий, бифидобактерий и эубактерий) связана с формированием многослойного защитного барьера кишечника (Рис. 2) [22].

Именно муцин и бактерии микробиома защищают энтероциты от взаимодействий с белками патогенных вирусов. Считается, что «основным» белком-рецептором SARS-COV-2 является ангиотензин-превращающий фермент (АПФ, ген ACE2). Однако, АПФ – всего лишь один из 332 белков протеома человека, с которыми взаимодействует SARS-COV-2. Эти белки-рецепторы включают Tom70, IL17RA, SigmaR1, простагландин синтазу PGES-2 и сотни других [23].

COVID-19-ассоциированный дисбиоз

Как было отмечено выше, при COVID-19 снижается разнообразие полезной микробиоты на фоне увеличения числа и разнообразия условно-патогенной. Нездоровая диета (гиперкалорийная, жирная, с низким содержанием волокон и микронутриентов) усиливает дисбиоз, снижает фагоцитарную активность и выработку иммуноглобулинов. В результате, облегчается инвазия и репликация вирусов, высвобождаются провоспалительные цитокины, что усиливает дисбиоз.

Диарея является одним из наиболее частых проявлений COVID-19 и других коронавирусных инфекций (до 49,5% пациентов). Хотя основная причина диареи – инвазия вируса SARS-CoV-2, *фармакотерапия COVID-19 может значительно изменять состав микробиома кишечника*, тем самым нарушая целостность описанных выше линий защиты от коронавирусов. Так, 58–71% пациентов с COVID-19 получают лечение антибиотиками, что приводит к *антибиотик-ассоциированной диарее* [24]. Хлорохиновые препараты, ошибочно

рекомендованные для лечения COVID-19, и ингибиторы протонной помпы также вызывают выраженный дисбиоз кишечника при COVID-19, снижая уровни полезных комменсалов *Firmicutes* и *Lactobacillus* [25, 26]. Напомним, что ятрогенные дисбиозы эффективно лечатся пробиотиками [11].

Состояние микробиома позволяет прогнозировать титры вируса SARS-CoV-2 у пациентов. Анализ пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии (ОИТ, n=972) показал, что определенные штаммы *Rothia* (которые могут вызывать заболевания при ослабленном иммунитете) являлись высокоинформативными предикторами активности вируса SARS-CoV-2 [27]. Более высокие титры SARS-CoV-2 соответствуют более высокому содержанию бактерий *Collinsella aerofaciens/tanakaei*, *S. infantis* и *M. morgani*. Напротив, образцы фекалий с низким титром SARS-CoV-2 отличались высоким содержанием бактерий, продуцирующих КЦЖК (*Parabacteroides*, *Bacteroides*, *Alistipes onderdonkii*, *Lachnospiraceae* и др.) [28].

Дисбиоз кишечника и респираторные вирусные инфекции

Ассоциация между наличием у пациента *воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК)* и повышенной смертностью от COVID-19 в ОИТ указывает на недопустимость игнорирования дисбиоза ЖКТ у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [24]. Дисбиоз также утяжеляет *течение COVID-19 при ожирении*, что связано с активацией рецепторов TLR4 посредством ЛПС условно-патогенных бактерий с провоспалительными свойствами [29]. Следовательно, дисбиоз легких и кишечника может напрямую способствовать нарастанию цитокинового шторма из-за избыточной активности рецепторов TLR [30].

Интересно отметить, что состоянием микробиома кишечника опосредует корреляция между группой крови по системе ABO и тяжестью COVID-19. Известно, что различия между четырьмя группами крови заключаются в наличии олигосахаридных фрагментов на поверхности эритроцитов и других клеток, так что у пациентов

с группами крови, отличными от «О» (1-я группа крови), отмечаются более высокая восприимчивость и более тяжёлое течение COVID-19. При этом, количество противовоспалительных бактерий *Blautia* – самое низкое во 2-й группе крови («А») и самое высокое – в 1-й [31].

Ещё одним важным фактором противодействия дисбиозу и формирования иммунитета к SARS-CoV-2 является состояние *вирома человека*. Обычные коронавирусы человека (hCoV), являющиеся неотъемлемой частью вирома человека, могут способствовать формированию приобретённого иммунитета против SARS-CoV-2 без инфицирования данным вирусом, т.е. играть своего рода роль натуральной вакцины. Обследование когорты 350 человек, не инфицированных SARS-CoV-2, показало, что у 5...10% обследованных имеются антитела к иммуноглобулину G (IgG), которые перекрестно реагируют со спайк-белком SARS-CoV-2 [32].

Пробиотики для облегчения респираторных вирусных инфекций

Дисбиоз утяжеляет течение COVID-19, стимулируя развитие острого респираторного дистресс-синдрома из-за цитокинового шторма [33]. Поэтому, оздоровление микробиома является перспективным подходом к снижению смертности пациентов с COVID-19. Противовирусное действие пробиотиков связано, в частности, с усилением продукции белков-бактериоцинов (энтероцин AAR-71, энтероцин AAR-74 и др.), которые непосредственно ингибируют вирусы, модулируют выработку интерлейкинов и стимулируют дифференциацию CD4+/CD8+ Т-лимфоцитов, осуществляющих формирование приобретённого противовирусного иммунитета [34].

Устраняя дисбиоз, пробиотики способствуют облегчению течения вирусных инфекций дыхательных путей. Например, мета-анализ 20 рандомизированных исследований (n=4141) подтвердил, что пробиотики снижали длительность заболеваний дыхательных путей в среднем, на одни, сутки (-0.77, 95% ДИ -1.50...-0.04) [35] (Рис. 3).

Для устранения дисбиоза при респираторных инфекциях перспективно применять штаммы

бифидобактерий и лактобактерий, неоднократно апробированные в клинической практике: *L. reuteri DSM 1793* и *B. Animalis Lactis BB12*, снижающие симптоматику инфекции дыхательных путей и потребность в антибиотиках [36, 37]. В работе [8] были представлены результаты систематического анализа клинической эффективности штамм-специфичных эффектов различных пробиотиков. Выделены штаммы пробиотиков, которые характеризуются наибольшей эффективностью и представляются доказательной базой.

В частности, бифидобактериальный штамм *B. animalis ssp. Lactis (BB-12™)*, при условии приёма в адекватных дозах (>5 млрд КОЕ/сут), эффективно поддерживает положительную микрофлору кишечника, устраняя дисбиоз, способствуя компенсации инсулинрезистентности, гиперхолестеринемии, аллергии. Действие пробиотика *V.lactis BB-12* усиливается омега-3 ПНЖК, витамином D3 и другими синергидными микронутриентами в составе комплекса «Даморе» (лат. «DHAMORE»), включающего *V. lactis BB-12* (6 млрд КОЕ/сут), докозагексаеновую кислоту (250 мг/сут), фолиевую кислоту (400 мг/сут),

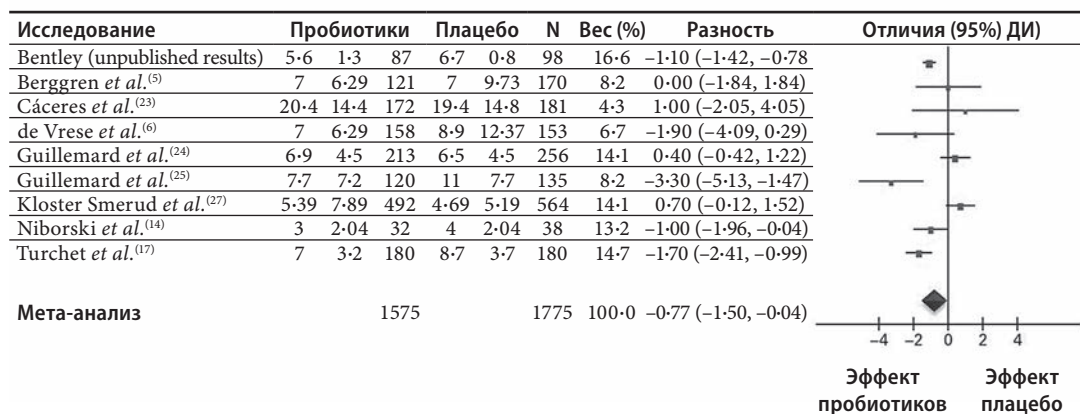


Рисунок 3. Мета-анализ средней продолжительности инфекцией дыхательных путей при приёме пробиотиков [35].

Figure 3. Meta-analysis of mean duration of respiratory tract infection with probiotic intake [35].

витамин В6 (1.4 мг/сут) и витамин D3 (400 МЕ/сут). При дисбиозе комплекс «Даморе» рекомендуется принимать по 1–2 капсулы/сут, запивая небольшим количеством тёплой воды. Приём с горячей пищей или горячей водой недопустим, т.к. лиофилизированные бактерии весьма чувствительны к повышенной температуре [8].

Одним из перспективных лактобактериальных штаммов, хорошо выживающих в кислой среде желудка и под воздействием солей желчных кислот в кишечнике, является *L. casei* DG, (*L. paracasei* CNCM I-1572). Уникальная клеточная структура данного штамма обусловлена его способностью производить значительное количество небольших полисахаридов с уникальной химической структурой, называемых экзополисахаридами (ЭПС).

ЭПС являются естественной капсулой для *L. casei* DG, которая делает бактерии устойчивыми к стрессу и способными к взаимодействию с иммунной системой организма. Доказано, что данный штамм поддерживает полезную микробиоту, тормозит рост патогенных бактерий, проявляет терапевтическое действие при язвенном колите, синдроме избыточного бактериального роста, дивертикулярной болезни кишечника, синдроме раздраженной кишки, эрадикации *H. pylori*, хроническом бактериальном простатите. *L. casei* DG содержится в «Энтеролактис Плюс» (24 млрд КОЕ/капс, пр-во СОФАР, Италия) и в «Энтеролактис Фибра» (5 млрд КОЕ) в сочетании с 5 граммами пребиотика – фруктоолигосахаридов, поддерживающих его жизнеспособность [38].

Заключение

Ассоциированный с COVID-19 дисбиоз ЖКТ и лёгких стимулирует развитие цитокинового шторма и облегчает инвазию коронавирусов. И наоборот, устранение дисбиоза кишечника приводит к оздоровлению микробиома лёгких. Нормализация рациона питания, оздоровление микробиома кишечника и активация врождённого противовирусного иммунитета – фундаментальные факторы

защиты от SARS-CoV-2. Клинические исследования показали потенциальную ценность микробиома кишечника как диагностического биомаркера и как терапевтической мишени для устранения дисбиоза, утяжеляющего течение COVID-19. Поэтому, использование пробиотиков, пребиотиков и микронутриентов важно для сглаживания кривой пандемии и снижения смертности от COVID-19.

Литература | References

1. Enaud R, Hooks KB, Barre A, et al. Intestinal Inflammation in Children with Cystic Fibrosis Is Associated with Crohn's-Like Microbiota Disturbances. *J Clin Med*. 2019 May 10;8(5):645. doi: 10.3390/jcm8050645. PMID: 31083321
2. Leaf RK, Al-Samkari H, Brenner SK, Gupta S, Leaf DE. ABO phenotype and death in critically ill patients with COVID-19. *Br J Haematol*. 2020 Jul 1;10.1111/bjh.16984. doi: 10.1111/bjh.16984
3. Coordinating and Assisting Research at the SARS-CoV-2 / Microbiome Nexus. *mSystems*. 2020 Dec 1;5(6): e00999–20. doi: 10.1128/mSystems.00999–20
4. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications. *Virus Res*. 2020 Aug;285:198018. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198018. PMID: 32430279.
5. Trottein F, Sokol H. Potential Causes and Consequences of Gastrointestinal Disorders during a SARS-CoV-2 Infection. *Cell Rep*. 2020 Jul 21;32(3):107915. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107915. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32649864.
6. Baud D, Dimopoulou Agri V, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Front Public Health*. 2020 May 8;8:186. doi: 10.3389/fpubh.2020.00186. PMID: 32574290.
7. de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, Ott S. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr*. 2005 Aug;24(4):481–91. doi: 10.1016/j.clnu.2005.02.006. PMID: 16054520.
8. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Tetrushvili N. K., Serov V. N. A systematic analysis of the clinical effectiveness of strain-specific probiotics with docosahexaenoic acid for using during pregnancy and feeding. *Vopr. ginekol. akus. Perinatal = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019; 18(3): 52–63. (In Russ.) DOI: 10.20953/1726–1678–2019–3–52–63
9. Громова О. А., Торшин И. Ю., Тетруашвили Н. К., Серов В. Н. Систематический анализ клинической эффективности штаммоспецифичных эффектов пробиотиков с докозагексаеновой кислотой для использования во время беременности и кормления. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18(3): 52–63.
9. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Patt Rec Image Anal*. 2019; 29 (4): 654–667. DOI: 10.1134/S1054661819040175
10. Walton GE, Gibson GR, Hunter KA. Mechanisms linking the human gut microbiome to prophylactic and treatment strategies for COVID-19. *Br J Nutr*. 2020 Oct 9;1–9. doi: 10.1017/S0007114520003980. PMID: 33032673
11. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Zakcharova I. N., Maximov V. A. Hemomikrobiomny lactitol analysis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(4):111–121. (In Russ.) Doi: 10.31146/1682–8658-ecg-164–4–111–121
- Торшин И. Ю., Громова О. А., Захарова И. Н., Максимов В. А. Хемомикробиомный анализ Лактитола. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;164(4): 111–121.
12. Bao L, Zhang C, Dong J, Zhao L, Li Y, Sun J. Oral Microbiome and SARS-CoV-2: Beware of Lung Co-infection. *Front Microbiol*. 2020 Jul 31;11:1840. doi: 10.3389/fmicb.2020.01840. eCollection 2020. PMID: 32849438.

13. Santacroce L, Charitos IA, Ballini A, et al. The Human Respiratory System and its Microbiome at a Glimpse. *Biology (Basel)*. 2020 Oct 1;9(10):318. doi: 10.3390/biology9100318. PMID:33019595.
14. Khatiwada S, Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Possible link and implications. *Hum Microb J*. 2020 Aug;17:100073. doi: 10.1016/j.humic.2020.100073. PMID:32835135.
15. Fan J, Li X, Gao Y, Zhou J, et al. The lung tissue microbiota features of 20 deceased patients with COVID-19. *J Infect*. 2020 Sep;81(3): e64-e67. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.047. PMID:32579991.
16. Zhang H, Ai JW, Yang W, Zhou X, He F, Xie S, Zhang W. Metatranscriptomic Characterization of COVID-19 Identified A Host Transcriptional Classifier Associated With Immune Signaling. *Clin Infect Dis*. 2020 May 28; ciae663. doi: 10.1093/cid/ciae663. PMID:32463434.
17. Gohil K, Samson R, Dastager S, Dharne M. Probiotics in the prophylaxis of COVID-19: something is better than nothing. *3 Biotech*. 2021 Jan;11(1):1. doi: 10.1007/s13205-020-02554-1. PMID: 33262924.
18. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):944-955.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048. PMID:32442562.
19. Gu S, Chen Y, Wu Z, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients with COVID-19 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 4: ciae709. doi: 10.1093/cid/ciae709. PMID:32497191.
20. Mönkemüller K, Fry L, Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020 May;112(5):383-388. doi: 10.17235/reed.2020.7137/2020. PMID:32343593.
21. Syed A, Khan A, Gosai F, Asif A, Dhillon S. Gastrointestinal pathophysiology of SARS-CoV2 – a literature review. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020 Oct 29;10(6):523-528. doi: 10.1080/20009666.2020.1811556.
22. Sharma L, Riva A. Intestinal Barrier Function in Health and Disease-Any role of SARS-CoV-2? *Microorganisms*. 2020 Nov 6;8(11):1744. doi: 10.3390/microorganisms8111744. PMID:33172188.
23. Gordon DE, Hiatt J, Bouhaddou M, Rezelj VV, Ulferts S, Krogan NJ. Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms. *Science*. 2020 Dec 4;370(6521): eabe9403. doi: 10.1126/science.abe9403. PMID: 33060197.
24. Din AU, Mazhar M, Waseem M, et al. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *Biomed Pharmacother*. 2020 Nov 11;133:110947. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110947. PMID:33197765.
25. Kaźmierczak-Siedlecka K, Vitale E, Makarewicz W. COVID-19 – gastrointestinal and gut microbiota-related aspects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Oct;24(20):10853-10859. doi: 10.26355/eur-rev_202010_23448. PMID:33155247.
26. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020 Oct;115(10):1707-1715. doi: 10.14309/ajg.0000000000000798. PMID:32852340.
27. Marotz C, Belda-Ferre P, Ali F, Das P, Huang S, Cantrel K, Jiang L, Martino C, Allard SM. Microbial context predicts SARS-CoV-2 prevalence in patients and the hospital built environment. *medRxiv*. 2020 Nov 22:2020.11.19.20234229. doi: 10.1101/2020.11.19.20234229. PMID:33236030.
28. Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2020 Jul 20: gutjnl-2020-322294. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322294. PMID: 32690600.
29. Belančić A. Gut microbiome dysbiosis and endotoxemia – Additional pathophysiological explanation for increased COVID-19 severity in obesity. *Obes Med*. 2020 Dec;20:100302. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100302. PMID:32984641.
30. Rishi P, Thakur K, Vij S, et al. Diet, Gut Microbiota and COVID-19. *Indian J Microbiol*. 2020 Sep 28;60(4):1-10. doi: 10.1007/s12088-020-00908-0. PMID:33012868.
31. AbdelMassih AF, Mahrous R, Taha A, et al. The potential use of ABO blood group system for risk stratification of COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020 Dec;145:110343. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110343. Epub 2020 Oct 9. PMID:33086161.
32. Ng KW, Faulkner N, Cornish GH, et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science*. 2020 Dec 11;370(6522):1339-1343. doi: 10.1126/science.abe1107.
33. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health*. 2020 May 20;3(1):74-92. doi: 10.1136/bmjnp-2020-000085. PMID:33230497.
34. Janda L, Mihalčín M, Štastná M. Is a healthy microbiome responsible for lower mortality in COVID-19? *Biologia (Bratisl)*. 2020 Oct 15:1-11. doi: 10.2478/s11756-020-00614-8. PMID:33078028.
35. King S, Glanville J, Sanders ME, Fitzgerald A, Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014 Jul 14;112(1):41-54. doi: 10.1017/S0007114514000075
36. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*. 2005;115:5-9. Doi: 10.1542/peds.2004-1815
37. Taipale T, Pienihkkinen K, Isolauri E, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr*. 2011;105:409-416. Doi:10.1017/S0007114510003685
38. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Maksimov V. A., Zacharova I. N., Malavskaiya S. I. Analysis of the strain-specific effects of lactobacilli *L. casei* DG (*L. paracasei* CNCM I-1572) and the possibility of their use in clinical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(2):151-158. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-151-158
Торшин И. Ю., Громова О. А., Максимов В. А., Захарова И. Н., Малявская С. И. Анализ штамм-специфичных эффектов лактобацилл *L. casei* DG (*L. paracasei* CNCM I-1572) и возможность их применения в клинической практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;162(2): 151-158. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-151-158