



Коррекция нарушений микробного состава кишечника как потенциальное звено в комплексной терапии пациентов с COVID-19

В.А. Ахмедов✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Россия

Аннотация

В статье отражены потенциальные возможности коррекции нарушений микробиоты кишечника в комплексной терапии пациентов с COVID-19. Отмечено, что включение в рацион питания пищевых волокон способствует защите от нарушения целостности кишечного барьера и может ограничивать бактериальную транслокацию в системный кровоток. Отражена возможность применения псилиума (Мукофальк), действие которого реализуется как через его сорбционные, цитопротективные и противовоспалительные свойства при вирусном поражении желудочно-кишечного тракта, так и через стимуляцию собственной полезной микробиоты кишечника. Представлены исследования перспектив применения пробиотиков, синбиотиков в комплексной терапии пациентов с COVID-19. Приведены подробные данные о механизмах положительного влияния препаратов короткоцепочечных жирных кислот на снижение тяжести заболевания у пациентов с COVID-19. Отмечено, что прием препарата Закофальк® приводит к существенному росту собственной бутират-продуцирующей микробиоты (*Faecalibacterium prausnitzii*) и подавлению роста условно-патогенной флоры с провоспалительной активностью. Приведены результаты недавнего исследования, показавшие, что у пациентов с легким течением COVID-инфекции с наличием респираторных и интестинальных симптомов назначение Закофалька в течение 30 дней (3 таблетки в день) приводило к достоверно более быстрой нормализации стула (к 7-му дню), стойкой нормализации частоты и консистенции стула к 21-му дню и достоверно более выраженному регрессу вздутия и боли в животе, а также снижению риска развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника.

Ключевые слова: COVID-19, кишечная микробиота, пробиотики, бутират, пищевые волокна, псилиум

Для цитирования: Ахмедов В.А. Коррекция нарушений микробного состава кишечника как потенциальное звено в комплексной терапии пациентов с COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(2):277–282. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201388

REVIEW

Correction of intestinal microbial composition disturbances as a potential link in complex therapy of patients with COVID-19

Vadim A. Akhmedov✉

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

The article reflects the potential for correcting intestinal microbiota disorders in the complex therapy of patients with COVID-19. It has been noted that the inclusion of dietary fiber in the diet contributes to protection against disruption of the integrity of the intestinal barrier and may limit bacterial translocation into the systemic circulation. The possibility of using psyllium (Mucofalk) is reflected, the action of which is realized both through its sorption, cytoprotective and anti-inflammatory properties in viral lesions of the gastrointestinal tract, and through stimulation of the own beneficial intestinal microbiota. The paper presents studies of the prospects for the use of probiotics, synbiotics in the complex therapy of patients with COVID-19. Detailed data are provided on the mechanisms of the positive effect of short-chain fatty acid preparations on reducing the severity of the disease in patients with COVID-19. It was noted that taking the drug Zcofalk® leads to a significant increase in its own butyrate-producing microbiota (*Faecalibacterium prausnitzii*) and suppression of the growth of opportunistic flora with pro-inflammatory activity. The results of a recent study are presented showing that in patients with a mild course of COVID infection with respiratory and intestinal symptoms, the administration of Zcofalk for 30 days (3 tablets per day) led to significantly faster stool normalization (by day 7), persistent normalization of the frequency and consistency of stools by the 21st day and a significantly more pronounced regression of bloating and abdominal pain, as well as a decrease in the risk of developing post-infectious irritable bowel syndrome.

Keywords: COVID-19, gut microbiota, probiotics, butyrate, dietary fiber, psyllium

For citation: Akhmedov VA. Correction of intestinal microbial composition disturbances as a potential link in complex therapy of patients with COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(2):277–282. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201388

С конца 2019 г. в мире появился новый коронавирус (коронавирус 2, связанный с формированием тяжелого острого респираторного синдрома, SARS-CoV-2), и отмечено, что заболеваемость вирусом COVID-19 способствует формированию клинических симптомов, варьирующих от легких респираторных симптомов до тяжелого повреждения легких, полиорганной недостаточности и смерти [1]. SARS-CoV-2 впервые обнаружен и зарегистрирован в Ухане, Китай, и вскоре распространился по всему миру, вызвав глобальную пандемию. У пациентов с COVID-19 отмечает-

ся избыточная продукция провоспалительных цитокинов, так называемый цитокиновый шторм, который патогенетически связан с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, интенсивных повреждений, полиорганной недостаточности и, в конечном итоге, смертью [2].

Коррекция пищевого рациона и состояния кишечной микробиоты является перспективным и безопасным способом уменьшить риск заболеваемости SARS-CoV-2, а в случае возникновения заболевания – снизить степень тяжести его течения. Включение в рацион питания пищевых волокон

Информация об авторе / Information about the author

✉ Ахмедов Вадим Адильевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медицинской реабилитации ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ. Тел.: +7(913)662-41-61; e-mail: v_akhmedov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7603-8481

✉ Vadim A. Akhmedov. E-mail: v_akhmedov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7603-8481

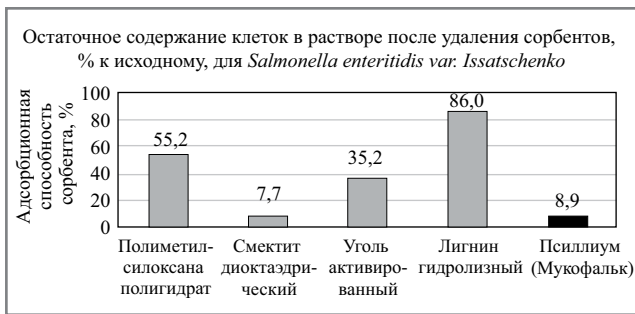


Рис. 1. Адсорбционная способность различных энтеросорбентов [6].

Fig. 1. Adsorption capacity of various enterosorbents [6].

способствует защите от нарушения целостности кишечного барьера и может ограничивать бактериальную транслокацию в системный кровоток, в то время как рацион питания с высоким содержанием жиров и белков коррелирует с нарушением функции слизистого барьера [3]. Потребление пищевых волокон сопровождается изменением состава микрофлоры кишечника и увеличивает относительную долю короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые проявляют противовоспалительные свойства через рецепторы жирных кислот, такие как рецептор, связанный с G-белком (GPCR) 41 и 43 [4].

Оптимальным пищевым волокном, обладающим комплексным механизмом действия на кишечник и весь организм, является псиллиум (Мукофальк). Мукофальк – лекарственный препарат растительного происхождения, состоящий из оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник овалный, подорожник индийский). В отличие от грубых и полностью растворимых пищевых волокон эффекты псиллиума (Мукофальк) реализуются как через стимуляцию собственной полезной микробиоты кишечника, что выражается в повышении синтеза КЦЖК, в первую очередь бутирата, так и благодаря уникальному содержанию различных фракций пищевых волокон, каждая из которых обеспечивает лечебный эффект при различных видах нарушений функций кишечника. Фракция А (30%) – фракция, растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем), обеспечивает нормализующее моторику действие. Гель-формирующая фракция В (55%) – высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозосодержащими боковыми цепями, представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты (уровня холестерина), обеспечивает «смазывание» стула при запоре, а при диарее способствует закрепляющему действию за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов. Фракция С (15%) – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция – обеспечивает пребиотическое действие (эта фракция является субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника и распадается до КЦЖК). Особый интерес представляют энтеросорбционные, цитопротективные и противовоспалительные свойства псиллиума у пациентов с диареей, развивающейся при COVID-инфекции, связанной с вирусным поражением кишечника. В ряде исследований показано, что Мукофальк по адсорбционной способности не уступает смектиту, но при этом снижает pH в просвете кишечника до уровня pH 3,6, необходимого для торможения роста патогенных микроорганизмов (рис. 1) [5].

Применение Мукофалька при острых кишечных инфекциях приводило к сокращению сроков диарейного (уже на 2-й день) и лихорадочного синдромов [7]. Таким образом, эффекты псиллиума в острую фазу COVID-инфекции у пациентов с диареей предположительно могут реализовываться через:

- 1) противоионное действие – энтеросорбция вирусных частиц, уменьшение вирусной нагрузки и дальнейшей передачи вируса фекально-оральным путем;
- 2) антидиарейное действие – купирование секреторной диареи на уровне тонкой кишки;
- 3) противовоспалительное действие за счет цитопротективного и обволакивающего действия на слизистую тонкой и толстой кишки, снижающего вирусное повреждение кишечного эпителия.

Мукофальк при диарее применяется в дозе 1–3 пакетика в день до нормализации стула, затем по 1 пакетик в день в качестве пребиотика.

Пребиотики

Пребиотики представляют собой диетические компоненты, содержащие пищевые волокна, включая фруктаны и галактаны, которые могут перевариваться только кишечными микроорганизмами, для последующей стимуляции накопления пробиотиков. В частности, клетчатка на растительной основе может способствовать росту пробиотиков *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* и уменьшению размножения условно-патогенных бактерий (например, *Clostridium*) [8]. Эти пребиотические волокна разлагаются кишечными микробами с образованием КЦЖК (ацетат, пропионат и бутират) в качестве конечных продуктов. КЦЖК представляют собой иммуномодулирующие метаболиты, которые способны усиливать эффекторную активность В-клеток и CD8+ Т-клеток [9], продуцирующие противовоспалительные цитокины [10]. Диетические пребиотики служат эффективным средством для стимуляции синтеза КЦЖК посредством активации роста бактерий, продуцирующих жирные кислоты.

Faecalibacterium prausnitzii является основным продуцентом КЦЖК, однако у пациентов с COVID-19 их количество постоянно истощается [11]. Для того чтобы добиться восстановления синтеза *F. prausnitzii*, необходимо увеличить содержание в рационе различных питательных веществ, полученных из растительной клетчатки, которые могут стимулировать рост *F. prausnitzii* [12], тем самым восстанавливая баланс кишечной микробиоты и уменьшая нарушения регуляции синтеза метаболитов в кишечнике.

Пребиотики

В настоящее время все больший интерес вызывает разработка терапевтических стратегий борьбы с COVID-19 путем регулирования микробиоты кишечника. В частности, давно известно, что прием пробиотиков *Lactobacillus* или *Bifidobacterium* ассоциируется с такими преимуществами для здоровья, как повышение иммунитета и восстановление микробного баланса. В экспериментальном исследовании показано, что применение пробиотиков *L. rhamnosus* усиливало опосредованный Т-клетками иммунный ответ у мышей, инфицированных пневмококком [13]. В клиническом исследовании отмечено, что применение пробиотиков *L. rhamnosus* сопровождалось облегчением симптомов острой респираторной инфекции у детей [14]. Аналогичные результаты получены и относительно вируса гриппа, назначение на фоне которого *Lactococcus lactis* JCM 5805

продемонстрировало активацию противовирусного иммунитета против вируса гриппа [15]. Пероральный прием *Bacteroides breve* YIT4064 сопровождается усилением антиген-специфического иммуноглобулина G против вируса гриппа [16]. Более того, данные метаанализа показали, что прием пробиотиков значительно снижает частоту респираторноассоциированной пневмонии, возможно, за счет уменьшения чрезмерного роста потенциально оппортунистических патогенов и стимуляции иммунных ответов в организме [17].

Результаты открытого пилотного исследования (NCT04950803) показали, что четырехнедельный пероральный прием пробиотической формулы (S1M01), предназначенной для пополнения запасов бактерий, ускорило выздоровление, повысило иммунитет и способствовало снижению концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке у госпитализированных пациентов с COVID-19. Обогащение фекалий пациентов полезными бактериями из данной пробиотической смеси наблюдалось через 5 нед после лечения по сравнению с лицами из группы контроля, не получавшими пробиотики [18]. В экспериментальном исследовании показано, что один из коммерческих пробиотиков, *L. rhamnosus* HDB1258, может быть также эффективным при лечении COVID-19 за счет повышения опосредованного микробиотой кишечного иммунитета и снижения процессов системного воспаления, индуцируемого липополисахаридом [19]. В научной литературе описаны многочисленные эффекты пробиотиков и продуктов их метаболизма, которые могут оказывать как прямое, так и косвенное противовирусное действие. Бактерии, продуцирующие молочную кислоту, такие как лактобациллы, могут проявлять свою противовирусную активность путем прямого взаимодействия пробиотика с вирусом, увеличения синтеза метаболитов – противовирусных ингибиторов, предотвращающих вторичную инфекцию, и усиления противовирусного иммунитета [20]. Так, низин, один из хорошо известных бактерицидов из пробиотиков, способствует противовирусному действию пробиотиков в отношении вируса гриппа типа А и других респираторных вирусов [21]. Пептид P18, продуцируемый пробиотическим штаммом *Bacillus subtilis*, обладает противовирусным действием против вируса гриппа [22]. Капсулы с пробиотиками, содержащими живые *B. subtilis* и *E. faecalis* (Medilac-S), способствуют снижению колонизации кишечника потенциально патогенными микроорганизмами [23]. *L. rhamnosus* GG способствует предотвращению развития вентилятор-ассоциированной пневмонии [24]. Инактивированный с помощью нагревания штамм *L. casei* DK128 показал активность в отношении различных подтипов вирусов гриппа за счет увеличения доли альвеолярных макрофагов в легких и дыхательных путях, ранней индукции вирус-специфичных антител и снижения концентрации уровня провоспалительных цитокинов [25].

S. salivarius 24SMB и *S. oralis* 89a оказались способны подавлять образование биопленок бактериальных патогенов дыхательных путей [26]. Штамм *S. salivarius* K12 способствует стимуляции высвобождения интерферона (ИФН)- γ и подавлению воспаления в бронхах, а его колонизация в полости рта и верхних дыхательных путях активно препятствует росту патогенных микробов [27]. Предложено множество пробиотиков для лечения коронавирусных инфекций, но доказательства, подробно описывающие их эффективность в лечении инфекции COVID-19, ограничены [28]. *L. plantarum* Probio-38 и *L. salivarius* Probio-37 оказались способны подавлять трансмиссивный гастроэнте-

рит, вызванный коронавирусом [29]. Пробиотик *E. faecium* NCIMB 10415 одобрен в качестве кормовой добавки для молодых поросят в Европейском союзе для лечения трансмиссивного коронавирусного гастроэнтерита [30]. Рекомбинантный ИФН- λ 3 *L. plantarum* оказался способен *in vitro* ингибировать гастроэнтерит, вызванный коронавирусом, у свиней [31]. Однако клиническая эффективность пробиотиков у человека при инфицировании SARS-CoV-2 требует дальнейших исследований [32].

Еще одна важная проблема, связанная с пробиотиками в случаях инфицирования COVID-19, – это безопасность пациентов. Имеются данные о развитии бактериемии у недоношенных новорожденных, получавших пробиотик *B. Longum* [33]. Поскольку сообщалось о поражении желудочно-кишечного тракта на фоне SARS-CoV-2, следует ожидать возможности повышения кишечной проницаемости и значительного риска вторичных бактериальных инфекций, если пациенты будут получать высокие дозы стероидов для лечения цитокинового шторма, связанного с COVID-19 [34]. На сегодняшний день имеются сведения о том, что прием пероральной смеси Sivomixx[®], представляющей собой смесь пробиотиков, независимо ассоциировался со снижением риска смерти в ретроспективном наблюдательном когортном исследовании, в котором участвовали 200 взрослых пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией [35]. В другом исследовании почти у всех пациентов с COVID-19, получавших Sivomixx[®], наблюдалось прекращение диареи и других симптомов в течение 72 ч, в отличие от менее чем 1/2 пациентов из группы контроля [36]. Однако клиническое применение пробиотиков у пациентов с COVID-19 требует больше доказательств. В настоящее время на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрированы и осуществляются 22 клинических исследования применения пробиотиков для профилактики или адьювантной терапии COVID-19.

Синбиотики

Синбиотики обладают большими преимуществами в регуляции микробиоты кишечника, чем пробиотики и пребиотики. Для процесса кишечной ферментации бактериями требуются как присутствие самих бактерий, так и субстраты для ферментации. Синбиотики обеспечивают оба этих компонента для активной стимуляции производства продуктов бактериальных метаболитов. В экспериментальном исследовании на мышах показано, что синбиотик, состоящий из *L. GG* и тагатозы, превосходил изолированные эффекты *L. GG* и тагатозы в отношении подавления воспалительного процесса [37]. В другом исследовании по оценке эффективности симбиотика, содержащего инулин + *L. plantarum* Lp900, показано, что инулин увеличивает кишечную приживаемость в кишечнике бактерии *L. plantarum* Lp900, которая активно потребляет инулин [38]. Результаты другого исследования также показали, что синбиотик *B. coagulans* MTCC5856 + волокно сахарного тростника обладает более выраженными эффектами, чем изолированные *B. coagulans* и волокно сахарного тростника, в отношении подавления воспаления и продукции КЦЖК на экспериментальной модели колита [39].

В клинических исследованиях синбиотик под названием Omni-Biotic[®] 10 AAD используется для лечения COVID-19. Он содержит 2 штамма бифидобактерий, 1 штамм энтерококков и 7 штаммов лактобактерий (NCT04420676). В качестве пребиотиков в данном синбиотике используются кукурузный крахмал, инулин и фосфорорганические соединения. Синбиотик также содержит микроэлементы

сульфат магния, сульфат марганца и калий хлористый. Эффективность Omni-Biotic® 10 AAD ранее продемонстрирована в комплексном лечении сепсиса [40]. Применение данного симбиотика сопровождалось улучшением разнообразия кишечной микробиоты, укреплением кишечного барьера и уменьшением воспаления. Аналогичный симбиотик (Omni-Biotic® для снятия стресса) показал хороший противовоспалительный эффект при воспалительном заболевании кишечника [41] с увеличением выработки бутирата, снижением количества CD4+ Т-лимфоцитов и повышением прочности кишечного барьера. Противовоспалительный эффект симбиотика может быть опосредован регуляторными Т-клетками, которые активируются бутиратом, что открывает его перспективы в комплексном лечении пациентов с COVID-19 [42].

Бактериальные метаболиты

Кишечные бактерии могут продуцировать различные метаболиты, влияющие на здоровье хозяина. Метаболиты включают в себя КЦЖК, производные желчных кислот и аминокислоты [42]. КЦЖК, особенно бутират, широко изучены. При COVID-19 может наблюдаться дефицит этих полезных метаболитов из-за дисбактериоза. В нескольких исследованиях предлагалось использовать бутират для уменьшения тяжести течения COVID-19 [43]. Показано, что бутират можно активно назначать в случаях тяжелых кишечных проявлений SARS-CoV-2, а также при широком использовании антибиотиков или других терапевтических средств, влияющих на микробиоту кишечника, таких как ингибиторы протонной помпы, антидепрессанты, слабительные и статины [44], когда прием пробиотиков не рационален. Бутират может усиливать иммунные ответы для защиты хозяев от инфицирования SARS-CoV-2. Бутират оказывает прямое противовирусное действие за счет повышенной секреции муцинов и антимикробных пептидных дефензинов [45]. Результаты проведенного исследования показали, что введение КЦЖК экспериментальным животным может увеличивать экспрессию ИФН- γ и гранзима В в лимфоцитах посредством ингибирования гистондеацетилазы (HDAC) [46]. Все 3 КЦЖК обладают этим эффектом, однако бутират оказывает наиболее выраженный эффект, пропионат – менее выраженный, а ацетат – самый слабый. В другом исследовании показано, что ингибиторы гистондеацетилазы бутират и панобиностат могут подавлять экспрессию и активность рецепторов ACE2 [47]. В экспериментальной модели органоида кишечника обработка бутиратом снижала экспрессию как ACE2, так и генов Tmprss2 [48].

Таким образом, применение препаратов, содержащих бутират, может способствовать снижению степени тяжести COVID-19. Благодаря своим хорошо известным противовоспалительным свойствам он уменьшает воспаление кишечника за счет активации регуляторных Т-лимфоцитов и снижает системные воспалительные реакции за счет укрепления кишечного барьера и тем самым – предотвращения транслокации эндотоксинов и бактерий в другие органы [45]. Бутират также подавляет множественные провоспалительные сигнальные пути, уменьшая характерный для COVID-19 цитокиновый шторм [45] (рис. 2).

Благодаря разработке новых лекарственных форм с доставкой активного вещества непосредственно в толстую кишку появились пероральные препараты, содержащие «чистый» бутират в эффективно заданной дозе. Такие лекарственные формы позволяют избежать всасывания бутирата в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и

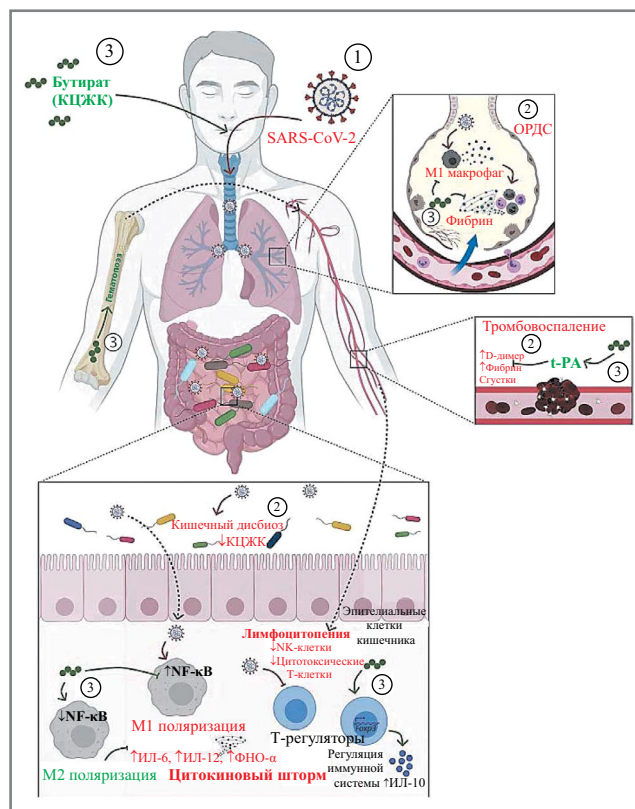


Рис. 2. Потенциальная роль бутирата при лечении COVID-19

Примечание. ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, NF- κ B – транскрипционный фактор, ИЛ – интерлейкин, ФНО- α – фактор некроза опухоли α .

Fig. 2. Potential role of butyrate in the treatment of COVID-19

обеспечить высвобождение активного вещества в толстой кишке. Таким препаратом является Закофальк®, содержащий 250 мг готового бутирата, 250 мг пищевого волокна инулина, которые находятся в лекарственной форме с применением полимерной матричной системы высвобождения активных веществ в толстой кишке. В отличие от обычных пребиотиков и быстрорастворимых пищевых волокон, при расщеплении которых образуется бутират, доза которого не контролируется и зависит от вариации микрофлоры, Закофальк® имеет стандартизованную дозу бутирата и инулина, что обеспечивает предсказуемость эффекта. Прием Закофалька приводит к существенному росту собственной бутират-продуцирующей микробиоты (*F. prausnitzii*) и подавлению роста условно-патогенной флоры с провоспалительной активностью. Согласно клиническим рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19» бутират кальция (Закофальк®) в стандартной дозе (1 таблетка 3 раза в день) может быть использован в качестве адъювантного терапевтического средства с целью коррекции дисбиотических изменений микробиоты, предотвращения вторичной бактериальной инфекции и снижения тяжести вирусного поражения дыхательных путей [49]. В недавно проведенном исследовании изучена эффективность Закофалька в отношении кишечных симптомов новой коронавирусной инфекции (диарея, вздутие, боль в животе) в сравнении с традиционными энтеросорбентами [6]. У пациентов с легким течением COVID-инфекции с наличием

респираторных и кишечных симптомов назначение Закофалька 3 таблетки в день в течение 30 дней приводило к достоверно более быстрой нормализации стула (к 7-му дню), стойкой нормализации частоты и консистенции стула (к 21-му дню) и достоверно более выраженному регрессу вздутия и боли в животе.

Особенностью патогенеза новой коронавирусной инфекции является формирование СПК-подобного (СПК – синдром раздраженного кишечника) состояния в постковидный период, связанного, по-видимому, с высоким уровнем стресса, повреждающим действием вируса на слизистую оболочку тонкой кишки благодаря наличию там рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 энтероцитов [50] и длительно сохраняющимся (не менее 6 мес) метаболическим дисбиозом, в первую очередь с дефицитом бутирата. Показано, что Закофальк® в 2,6 раза снижает частоту формирования СПК-подобных симптомов после выздоровления от COVID-инфекции [6].

Таким образом, данные современной литературы указывают, что коррекция кишечного дисбиоза может явиться перспективным направлением в лечении пациентов с COVID-19, способствуя снижению степени тяжести забо-

левания и количества тяжелых осложнений в постковидном периоде.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Д-р Фальк Фарма ГмБХ». При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Dr. Falk Pharma GmbH company. During the preparation of the manuscript, the author maintained his independence of opinion.

Список сокращений

ИФН – интерферон
КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

СПК – синдром раздраженного кишечника

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Baig AM. Computing the effects of SARS-CoV-2 on respiration regulatory mechanisms in COVID-19. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11:2416-21. DOI:10.1021/acscemneuro.0c00349
- Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, et al. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol*. 2020;11:1446. DOI:10.3389/fimmu.2020.01446
- Camilleri M, Lyle BJ, Madsen KL, et al. Role for diet in normal gut barrier function: developing guidance within the framework of food-labeling regulations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317:G17-39. DOI:10.1152/ajpgi.00063.2019
- Conte L, Toraldo DM. Targeting the gut-lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620937170. DOI:10.1177/1753466620937170
- Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псилиума (Мукофальк®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011;2:35-9 [Polevaya YeV, Vakhitov TYa, Sitkin SI. Enterosorption properties of psyllium (Mucofalk®) and its probable mechanisms at intestinal infections. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2011;2:35-9 (in Russian)].
- Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., и др. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):923-31 [Ardatskaya MD, Butorova LI, Kalashnikova MA, et al. Gastroenterological symptoms in COVID-19 patients with mild severity of the disease: opportunities to optimize anti-diarrheal therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):923-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.201020
- Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Е.И., Миноранская Н.С. Опыт применения Мукофалька® в лечении сальмонеллеза. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011;4:36-9 [Tikhonova YeP, Kuzmina TYu, Minoranskaya YeI, Minoranskaya NS. The practical issues of application of Mucofalk® in Salmonella infection. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2011;4:36-9 (in Russian)].
- Iddir M, Brito A, Dingo G, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*. 2020;12(6):1562. DOI:10.3390/nu12061562
- Trompette A, Gollwitzer ES, Pattaroni C, et al. Dietary Fiber Confers Protection against Flu by Shaping Ly6c(-) Patrolling Monocyte Hematopoiesis and CD8(+) T Cell Metabolism. *Immunity*. 2018;48:992-1005. DOI:10.1016/j.immuni.2018.04.022
- Alameddine J, Godefroy E, Papargyris L, et al. Faecalibacterium prausnitzii Skews Human DC to Prime IL10-Producing T Cells Through TLR2/6/JNK Signaling and IL-10, IL-27, CD39, and IDO-1 Induction. *Front Immunol*. 2019;10:143. DOI:10.3389/fimmu.2019.00143
- Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Temporal landscape of human gut RNA and DNA virome in SARS-CoV-2 infection and severity. *Microbiome*. 2021;9(1):91. DOI:10.1186/s40168-021-01008-x
- Benus RF, van der Werf TS, Welling GW, et al. Association between Faecalibacterium prausnitzii and dietary fibre in colonic fermentation in healthy human subjects. *Br J Nutr*. 2010;104:693-700. DOI:10.1017/S0007114510001030
- Barbieri N, Herrera M, Salva S, et al. Lactobacillus rhamnosus CRL1505 nasal administration improves recovery of T-cell mediated immunity against pneumococcal infection in malnourished mice. *Benef Microbes*. 2017;8:393-405. DOI:10.3920/BM2016.0152
- Laursen RP, Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2018;177:979-94. DOI:10.1007/s00431-018-3167-1
- Xia Y, Cao J, Wang M, et al. Effects of Lactococcus lactis subsp. lactis JCM5805 on colonization dynamics of gut microbiota and regulation of immunity in early ontogenetic stages of tilapia. *Fish Shellfish Immunol*. 2019;86:53-63. DOI:10.1016/j.fsi.2018.11.022
- Yasui H, Kiyoshima J, Hori T, et al. Protection against influenza virus infection of mice fed Bifidobacterium breve YIT4064. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999;6:186-92. DOI:10.1128/CDLI.6.2.186-192.1999
- Su M, Jia Y, Li Y, et al. Probiotics for the prevention of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Respir Care*. 2020;65:673-85. DOI:10.4187/respcare.07097
- Zhang Q, Yue S, Wang W, et al. Potential Role of Gut Microbiota in Traditional Chinese Medicine against COVID-19. *Am J Chin Med*. 2021;49(4):785-803. DOI:10.1142/S0192415X21500373

19. Han SK, Shin YJ, Lee DY, et al. Lactobacillus rhamnosus HDB1258 modulates gut microbiota-mediated immune response in mice with or without lipopolysaccharide-induced systemic inflammation. *BMC Microbiol.* 2021;21:146. DOI:10.1186/s12866-021-02192-4
20. Al Kassaa I, Hofer D, Hamze M, et al. Antiviral potential of lactic acid bacteria and their bacteriocins. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2014;6:177-85. DOI:10.1007/s12602-014-9162-6
21. Baidara P, Chakraborty R, Holliday ZM, et al. Oral probiotics in coronavirus disease 2019: Connecting the gut-lung axis to viral pathogenesis, inflammation, secondary infection and clinical trials. *New Microbes New Infect.* 2021;40:100837.
22. Starosila D, Rybalko S, Varbanetz L, et al. Anti-influenza activity of a Bacillus subtilis probiotic strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e00539-17. DOI:10.1128/AAC.00539-17
23. Zeng J, Wang CT, Zhang FS, et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: A randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med.* 2016;42:1018-28. DOI:10.1007/s00134-016-4303-x
24. Morrow LE, Kolfel MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: A blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1058-64. DOI:10.1164/rccm.200912-1853OC
25. Jung YJ, Lee YT, Ngo VL, et al. Heat-killed Lactobacillus casei confers broad protection against influenza A virus primary infection and develops heterosubtypic immunity against future secondary infection. *Sci Rep.* 2017;7:17360. DOI:10.1038/s41598-017-17487-8
26. Bidossi A, De Grandi R, Toscano M, et al. Probiotics Streptococcus salivarius 24SMB and Streptococcus oralis 89a interfere with biofilm formation of pathogens of the upper respiratory tract. *BMC Infect Dis.* 2018;18:653. DOI:10.1186/s12879-018-3576-9
27. Di Piero F. A possible probiotic (S. salivarius K12) approach to improve oral and lung microbiotas and raise defenses against SARS-CoV-2. *Minerva Med.* 2020;111:281-3. DOI:10.23736/S0026-4806.20.06570-2
28. Bottari B, Castellone V, Neviani E. Probiotics and COVID-19. *Int J Food Sci Nutr.* 2021;72:293-9. DOI:10.1080/09637486.2020.1807475
29. Kumar R, Seo BJ, Mun MR, et al. Putative probiotic Lactobacillus spp. from porcine gastrointestinal tract inhibit transmissible gastroenteritis coronavirus and enteric bacterial pathogens. *Trop Anim Health Prod.* 2010;42:1855-60. DOI:10.1007/s11250-010-9648-5
30. Chai W, Burwinkel M, Wang Z, et al. Antiviral effects of a probiotic Enterococcus faecium strain against transmissible gastroenteritis coronavirus. *Arch Virol.* 2013;158:799-807. DOI:10.1007/s00705-012-1543-0
31. Liu YS, Liu Q, Jiang YL, et al. Surface-displayed porcine IFN-lambda3 in Lactobacillus plantarum inhibits porcine enteric coronavirus infection of porcine intestinal epithelial cells. *J Microbiol Biotechnol.* 2020;30:515-25. DOI:10.4014/jmb.1909.09041
32. Mak JWY, Chan FKL, Ng SC. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):644-5. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30122-9
33. Esaïassen E, Cavanagh P, Hjerde E, et al. Bifidobacterium longum subspecies infantis bacteremia in 3 extremely preterm infants receiving probiotics. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:1664-6. DOI:10.3201/eid2209.160033
34. Alataby H, Atemnkeng F, Bains SS, et al. A COVID-19 case complicated by Candida dubliniensis and Klebsiella pneumoniae-carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Med Cases.* 2020;1:403-6. DOI:10.14740/jmc3588
35. Ceccarelli G, Borrazzo C, Pinacchio C, et al. Oral bacteriotherapy in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Front Nutr.* 2020;7:613928. DOI:10.3389/fnut.2020.613928
36. d'Ettore G, Ceccarelli G, Marazzato M, et al. Challenges in the management of SARS-CoV2 Infection: The role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of COVID-19. *Front Med.* 2020;7:389. DOI:10.3389/fmed.2020.00389
37. Son SJ, Koh JH, Park MR, et al. Effect of the Lactobacillus rhamnosus strain GG and tagatose as a synbiotic combination in a dextran sulfate sodium-induced colitis murine model. *J Dairy Sci.* 2019;102:2844-53. DOI:10.3168/jds.2018-15013
38. Führen J, Schwalbe M, Rösch C, et al. Dietary inulin increases Lactiplantibacillus plantarum strain Lp900 persistence in rats depending on the dietary-calcium level. *Appl Environ Microbiol.* 2021;87:e00122-21. DOI:10.1128/AEM.00122-21
39. Shinde T, Vemuri R, Shastri S, et al. Modulating the Microbiome and Immune Responses Using Whole Plant Fibre in Synbiotic Combination with Fibre-Digesting Probiotic Attenuates Chronic Colonic Inflammation in Spontaneous Colitic Mice Model of IBD. *Nutrients.* 2020;12:2380. DOI:10.3390/nu12082380
40. Stadlbauer V, Horvath A, Komarova I, et al. Dysbiosis in early sepsis can be modulated by a multispecies probiotic: A randomised controlled pilot trial. *Benef Microbes.* 2019;10:265-78. DOI:10.3920/BM2018.0067
41. Moser AM, Spindelboeck W, Halwachs B, et al. Effects of an oral synbiotic on the gastrointestinal immune system and microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Eur J Nutr.* 2019;58:2767-78. DOI:10.1007/s00394-018-1826-7
42. Chen J, Vitetta LJ. Modulation of Gut Microbiota for the Prevention and Treatment of COVID-19. *Clin Med.* 2021;10(13):2903. DOI:10.3390/jcm10132903
43. Archer DL, Kramer DC. The Use of Microbial Accessible and Fermentable Carbohydrates and/or Butyrate as Supportive Treatment for Patients With Coronavirus SARS-CoV-2 Infection. *Front Med.* 2020;7:292. DOI:10.3389/fmed.2020.00292
44. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, et al. The influence of proton pump inhibitors and other commonly used medication on the gut microbiota. *Gut Microbes.* 2017;8:351-8. DOI:10.1080/19490976.2017.1284732
45. Chen J, Hall S, Vitetta L. Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19. *Rev Med Virol.* 2021;31(5):1-13. DOI:10.1002/rmv.2211
46. Luu M, Weigand K, Wedi F, et al. Regulation of the effector function of CD8(+) T cells by gut microbiota-derived metabolite butyrate. *Sci Rep.* 2018;8:14430. DOI:10.1002/rmv.2211
47. Takahashi Y, Hayakawa A, Sano R, et al. Histone deacetylase inhibitors suppress ACE2 and ABO simultaneously, suggesting a preventive potential against COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11:3379. DOI:10.1038/s41598-021-82970-2
48. Chemudupati M, Kenney AD, Smith AC, et al. Butyrate Reprograms Expression of Specific Interferon-Stimulated Genes. *J Virol.* 2020;94(16):e00326-20. DOI:10.1128/JVI.00326-20
49. Гриневиц В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;179(7):4-51 [Grinevich VB, Kravchuk YuA, Ped VI, et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical Practice Guidelines by the Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;179(7):4-51 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51
50. Бахарев С.Д., Бауло Е.В., Быкова С.В., и др. COVID-19 и тонкая кишка. *Терапевтический архив.* 2021;93(3):343-7 [Bakharev SD, Baulo EV, Bykova SV, et al. COVID-19 and the small intestine. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(3):343-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.20066

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2022



OMNIDOCTOR.RU