



Коронавирусная инфекция и микробиота кишечника

Диляра Дамировна Сафина^{1*}, Сайяр Рустамович Абдулхаков^{1,2}

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

К настоящему времени многие вопросы, касающиеся патофизиологических особенностей и терапевтических подходов к лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19, остаются нерешёнными. В ряде случаев у пациентов с COVID-19 появляются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта. По данным литературы, новый коронавирус SARS-CoV-2 может реплицироваться в желудочно-кишечном тракте и оказывать влияние на микробиоту кишечника. Целью настоящей работы было проведение обзора исследований, посвящённых изучению возможной взаимосвязи между состоянием кишечной микробиоты и течением инфекции COVID-19, а также рассмотрению микробиоты кишечника в качестве потенциальной терапевтической мишени, а пробиотических препаратов — как возможных терапевтических агентов в лечении вирусных инфекций, в том числе инфекции COVID-19. Известно, что состояние кишечной микробиоты — один из факторов, определяющих восприимчивость и особенности реагирования организма на различные инфекционные агенты, в том числе предположительно и в случае коронавирусной инфекции COVID-19. Опубликованные к настоящему времени исследования демонстрируют возможную взаимосвязь между состоянием микробиоты кишечника и течением инфекции COVID-19, однако для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение дополнительных исследований, которые позволили бы сделать более однозначные выводы с последующей разработкой новых подходов к профилактике и лечению инфекции. Потенциально большую надежду в этом направлении внушают результаты исследований по пробиотическим препаратам, в которых было показано, что их применение может снизить частоту и тяжесть течения вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Однако к настоящему времени недостаточно данных для экстраполяции результатов этих исследований на пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: микробиота кишечника человека, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, пробиотические препараты.

Для цитирования: Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р. Коронавирусная инфекция и микробиота кишечника. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 518–527. DOI: 10.17816/KMJ2021-518.

Coronavirus infection and gut microbiota

D.D. Safina¹, S.R. Abdulkhakov^{1,2}

¹Kazan Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

At present time, a number of questions regarding the pathophysiological characteristics and therapeutic approaches to the treatment of the new coronavirus infection COVID-19 remain unresolved. In some cases, patients with COVID-19 may experience symptoms of gastrointestinal tract disorder. According to the literature, the new SARS-CoV-2 coronavirus can replicate in the gastrointestinal tract and may affect the gut microbiota. The article aims to review studies about the possible relationship between the gut microbiota condition and the course of COVID-19 infection, as well as to consider the gut microbiota as a potential therapeutic target and probiotic drugs as possible therapeutic agents in the treatment of viral infections, including COVID-19 infection. It is known that gut microbiota condition is one of the factors determining the susceptibility and features of the body's response to various infectious agents, possibly including the COVID-19 infection. Currently published studies demonstrate a possible relationship between the gut microbiota condition and the course of COVID-19 infection, however, to confirm this

hypothesis, additional studies are required, which will allow to make more unambiguous conclusions with subsequent development of new approaches to the prevention and treatment of infection. Potentially a lot of hope in this direction is inspired by the results of probiotics studies, which showed that their use may reduce the frequency and severity of viral infections of the upper respiratory tract. However, currently, there is insufficient data to extrapolate the results of these studies to COVID-19 patients.

Keywords: gut microbiota, COVID-19, novel coronavirus infection, probiotics.

For citation: Safina D.D., Abdulkhakov S.R. Coronavirus infection and gut microbiota. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 518–527. DOI: 10.17816/KMJ2021-518.

Введение. COVID-19 — потенциально тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, которая может протекать в самых различных клинических вариантах, начиная от бессимптомных форм, закачивая самыми тяжёлыми вариантами, осложняясь острым респираторным дистресс-синдромом и дыхательной недостаточностью с высоким риском смерти [1], в связи с чем новая коронавирусная инфекция 2019-nCoV внесена в перечень опасных заболеваний [2], а Всемирная организация здравоохранения признала эпидемию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, пандемией [1].

Учитывая уникально новый характер течения инфекционного процесса, вызванного вирусом SARS-CoV-2, отсутствие длительного опыта ведения пациентов с инфекцией COVID-19, на сегодняшний день многие патофизиологические и клинические аспекты заболевания остаются не до конца изученными. Более того, в настоящее время отсутствует специфическая этиотропная терапия инфекции.

В настоящее время установлено, что начальным этапом заражения становится проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени посредством присоединения к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента II типа (АПФ2) в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей [1,3]. Примечательно, что рецепторы АПФ2 представлены также в большом количестве в почечной ткани и энтероцитах [4–6]. Верхний отдел пищевода, эпителиальные клетки желудка, двенадцатиперстной, подвздошной, толстой кишки также содержат большое количество рецепторов АПФ2, что может свидетельствовать о возможности поражения вирусом SARS-CoV-2 клеток желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В биоптатах тонкой и толстой кишки, полученных при проведении колоноскопии/аутопсии, вирус также был выявлен, а в образцах кала он присутствовал более 70 дней после появления первых симптомов заболевания [7–9].

Более того, есть данные о том, что у некоторых пациентов рибонуклеиновая кислота (РНК)

коронавируса SARS-CoV может быть обнаружена в секрете дыхательных путей и образцах кала спустя более 1 мес после начала заболевания, при этом принято считать, что вирус не может быть культивирован по прошествии 3 нед [10]. По другим данным, выделение вируса со стулом продолжается более длительное время, чем выделение вируса через дыхательные пути [11].

В настоящее время сведения о репликативной активности вируса SARS-CoV-2 в клетках ЖКТ противоречивы [12].

Ряд исследований подтверждает, что РНК вируса SARS-CoV-2 присутствует в образцах кала у некоторых пациентов с COVID-19 в течение длительного времени даже после исчезновения симптомов заболевания, что, по мнению авторов, может свидетельствовать о способности вируса реплицироваться в клетках органов ЖКТ [13,14]. Более того, в работе R. Woelfel и соавт. (2020) было показано, что у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, в образцах кала выявлялись высокие концентрации вирусной РНК и одиночные направляющие молекулы РНК, что, как полагают авторы работы, может указывать на наличие репликативной активности вируса в ЖКТ [8,15].

В работе T. Zuo и соавт. (2020) было проведено полногеномное секвенирование РНК вируса в образцах кала на примере 15 госпитализированных пациентов с COVID-19, были изучены состав фекальной микробиоты и её функциональный потенциал. У 7 пациентов как в период заболевания, в том числе при отсутствии клинических проявлений со стороны ЖКТ, так и после клинического выздоровления была выявлена вирусная РНК, а также временная транскрипционная и репликативная активность вируса. Авторами работы было сделано заключение, что результаты исследования могут служить подтверждением репликативной активности вируса SARS-CoV-2 в кишечнике пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [16].

Частота гастроинтестинальных симптомов COVID-19 широко варьирует, составляя,

по данным различных авторов, от 2–10% до 20% [17]. По данным других учёных, приблизительно у 3,34–11,4% пациентов с COVID-19 возможны симптомы поражения ЖКТ [18, 19]. У пациентов с диарей на фоне COVID-19 был выявлен повышенный уровень фекального кальпротектина, что может служить подтверждением наличия воспалительных изменений в кишечнике на фоне инфекции [20].

В настоящее время известно, что кишечная микробиота выполняет в организме человека важнейшие функции, такие как защитная, пищеварительная, метаболическая и иммуномодулирующая. Микробиота кишечника участвует в формировании колонизационной резистентности к потенциально патогенным бактериям посредством секреции бактериостатических и антимикробных метаболитов, в деградации бактериальных токсинов, деконъюгации жёлчных кислот, таким образом поддерживая состояние микробного гомеостаза в кишечнике [21].

Иммуномодулирующая роль микробиоты заключается в формировании неспецифических факторов защиты, регуляции адаптивного иммунного ответа. Кишечная микробиота принимает участие в синтезе неспецифических гуморальных факторов защиты (лизозима, пропердина, комплемента), фагоцитозе, стимуляции созревания лимфоидного аппарата кишечника, а также в синтезе иммуноглобулина А, цитокинов и интерферонов [21, 22].

Здоровый кишечный микробиом имеет большое значение в поддержании иммунитета в оптимальном состоянии, при котором не наблюдаются как гиперреактивного, так и сниженного иммунного ответа при встрече с инфекционным агентом. Именно в этом состоянии будет возможна адекватная защита организма от различных инфекций, в том числе и от новой коронавирусной инфекции.

Как известно, кишечная микробиота принимает участие в секреции короткоцепочечных жирных кислот, таких как уксусная, пропионовая и масляная кислоты, вторичных жёлчных кислот, выделяемых комменсалами микробиоты. Метаболиты микробиоты в свою очередь также могут регулировать функции иммунных клеток, таких как дендритные клетки и макрофаги [23].

Нарушения состава микробиоты кишечника возможны при многих заболеваниях как ЖКТ, так и других органов и систем (например, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые, аутоиммунные, психические заболевания и др.) [24].

В доступной литературе представлены сведения о том, что микробиота кишечника может оказать влияние на функционирование респираторной системы посредством взаимодействия органов в рамках оси «кишечник-лёгкие». При этом предполагают, что это взаимодействие осуществляется как в прямом, так и обратном направлении, то есть эндотоксины и микробные метаболиты, присутствующие в тканях лёгких, также могут оказывать влияние на состав микробиоты кишечника [25].

Таким образом, учитывая взаимосвязь кишечной микробиоты и органов дыхания, можно предполагать, что новый коронавирус SARS-CoV-2 может также оказывать влияние на микробиоту кишечника. Данный факт получил отражение в результатах ряда исследований, в которых было показано, что при инфекционных заболеваниях органов дыхания возникают нарушения состава микробиоты кишечника [26].

По данным литературы, риск заболевания вирусными инфекциями увеличивается при наличии нарушений состава микробиоты кишечника, при этом ряд работ демонстрирует результаты о том, что сами вирусные инфекции, например грипп и респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, могут приводить к изменениям состава фекальной микробиоты [17].

В частности, в работе H.S. Gill и соавт. (2001) было продемонстрировано, что применение пробиотиков на основе бактерий *Bifidobacterium lactis* у здоровых пожилых добровольцев приводило к увеличению доли мононуклеарных лейкоцитов и активности НК-клеток в сыроворотке крови [27].

Отдельные исследователи полагают, что микробиом кишечника может лежать в основе предрасположенности здоровых людей к COVID-19. Более того, на основании протеомного анализа образцов крови пациентов с COVID-19 было выявлено 20 протеомных биомаркёров, которые потенциально могут быть ассоциированы с тяжестью течения инфекции на основе шкалы протеомного риска для течения COVID-19 [19].

Вышеописанные факты и результаты отдельных работ позволяют предполагать, что кишечная микробиота способна играть значительную роль в формировании иммунитета, что в свою очередь может определять риск заболевания и особенности течения инфекционного процесса, вызванного вирусом SARS-CoV-2. Однако большинство аспектов взаимоотношения микробиоты кишечника и заболевания COVID-19 остаются открытыми в настоящее время, как

и многие другие вопросы, касающиеся новой коронавирусной инфекции.

Как известно, микробиота кишечника пожилых людей отличается малым разнообразием и меньшей представленностью полезных бактерий, таких как бифидобактерии и ряд других [28]. Существующий опыт по COVID-19 показал, что пожилые пациенты, пациенты с ослабленным иммунитетом, а также пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и ряд других, имеют повышенный риск тяжёлого течения COVID-19 и высокие показатели смертности. Данный факт косвенно позволяет предполагать наличие взаимосвязи между состоянием кишечной микробиоты и тяжестью течения COVID-19 [17].

Следует отметить, что в литературе представлены ограниченные сведения о влиянии коронавирусной инфекции при её естественном течении на микробиоту кишечника. Вероятно, это связано с тем, что при любых формах заболевания, начиная от наиболее лёгких и заканчивая тяжёлыми формами, как правило, применяют лечебные мероприятия.

Результаты отдельных исследований показали, что состав кишечной микробиоты пациентов с COVID-19 характеризуется меньшей представленностью «полезных» бактерий, таких как *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Eubacterium*, и большей представленностью условно-патогенных бактерий, например *Corynebacterium (Actinobacteria)* и *Ruthenibacterium (Firmicutes)* [19].

Интересно исследование Т.Зуо и соавт. (2020), в котором был изучен состав микробиоты кишечника у пациентов с инфекцией COVID-19, госпитализированных в стационар. Всего в исследование были включены 15 пациентов с COVID-19 (7 пациентов не принимали антибиотики, 8 человек получали эмпирические антибиотики до момента госпитализации), группа контроля составила 15 человек. У всех больных были респираторные симптомы, только 1 пациент предъявлял жалобы на диарею при поступлении, в период госпитализации ни у одного из пациентов не отмечено развития других симптомов со стороны ЖКТ.

Состав микробиоты кишечника изучали методом метагеномного шотган-секвенирования образцов кала (Illumina NextSeq 550).

Пациенты были подразделены на следующие клинические варианты течения инфекции: лёгкое (без радиологических признаков пневмонии), умеренное (с наличием признаков поражения лёгких), тяжёлое (частота дыхания

≥ 30 в минуту или сатурация кислорода $\leq 93\%$) или крайне тяжёлое (дыхательная недостаточность, необходимость искусственной вентиляции лёгких и т.д.). Авторы работы сопоставляли исходный состав микробиоты кишечника сравниваемых групп с поправкой на возраст, пол, применение антибиотиков и сопутствующие заболевания [17].

Было выявлено, что микробиота кишечника пациентов с COVID-19, не принимавших какие-либо антибактериальные препараты до момента госпитализации, характеризовалась более высокой представленностью патогенных и условно-патогенных бактерий, таких как *Clostridium hathewayi*, *Bacteroides nordii*, *Actinomyces viscosus*. Микробиота кишечника пациентов с тяжёлым течением COVID-19 отличалась исходно более высокой представленностью *Clostridium hathewayi*. Исследователи отмечали, что большинство вышеуказанных бактерий потенциально способно вызывать развитие бактериальных инфекций, что также может служить индикатором тяжёлого течения заболевания, в том числе ввиду риска присоединения вторичных бактериальных осложнений.

В группе пациентов, получавших антибактериальную терапию на момент поступления в стационар, в период госпитализации зарегистрировано дальнейшее снижение представленности потенциально полезных бактерий, таких как *Fecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae bacterium 5_1_63FAA*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum*, *Dorea formicigenerans* в микробиоте кишечника по сравнению с группой, не принимавших антибактериальные препараты.

Исследователями также было установлено, что представленность бактерий филы *Firmicutes*, а именно *Clostridium ramosum* и *Clostridium hathewayi*, коррелировала со степенью тяжести инфекции COVID-19. И напротив, представленность бактерий *Alistipes onderdonkii* и *Faecalibacterium prausnitzii* обратно коррелировала со степенью тяжести течения инфекции COVID-19. По различным данным, бактерии рода *Alistipes* могут участвовать в метаболизме триптофана и поддержании гомеостаза микробиоты кишечника [29, 30], в то время как бактерия *Faecalibacterium prausnitzii* хорошо известна своими противовоспалительными свойствами [31].

Представленность отдельных бактерий в микробиоте кишечника, таких как *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides ovatus*, обратно коррелировала с вирусной нагрузкой SARS-CoV-2, определённой в микробиоте кишечника. Исследователи отмечали, что все эти четыре бакте-

рии ассоциированы с пониженной экспрессией рецепторов АПФ2 в ободочной кишке мышей. Таким образом, по мнению авторов, бактерии рода *Bacteroides* могут быть потенциально протективными в отношении вируса SARS-CoV-2.

Положительная корреляционная связь была выявлена между представленностью бактерии *Erysipelotrichaceae bacterium 2_2_44A* и уровнем вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в фекальной микробиоте. Результаты отдельных исследований показали, что бактерии рода *Erysipelotrichaceae* могут принимать участие в развитии воспалительных заболеваний кишечника [32].

В целом состав микробиоты кишечника пациентов с COVID-19 значительно отличался от состава кишечной микробиоты представителей контрольной группы в виде более высокой представленности условно-патогенных бактерий и более низкой относительной представленности полезных комменсалов, как исходно, так и в течение пребывания в стационаре. При этом даже после клинического улучшения и исчезновения жалоб со стороны органов дыхания у этих пациентов сохранялась более низкая представленность полезных бактерий в микробиоте кишечника.

Авторами работы было сделано заключение, что микробиота кишечника пациентов с инфекцией COVID-19 характеризуется более длительным сохранением изменений её состава по сравнению со здоровыми людьми. При этом выраженность изменений была связана со степенью вирусной нагрузки в кишечнике и тяжестью течения заболевания. По мнению авторов, терапевтические мероприятия, направленные на коррекцию состава кишечной микробиоты, могут стать дополнительным направлением в лечении инфекции COVID-19 [17].

В работе Y.K. Yeoh и соавт. (2020) было изучено влияние состава микробиоты на иммунный ответ и тяжесть течения инфекции COVID-19. Авторами работы было проведено когортное исследование, включавшее 100 пациентов с лабораторно подтверждённой инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (положительный назофарингеальный мазок). У пациентов проводили забор образцов кала и крови. Состав микробиоты был изучен путём проведения полногеномного секвенирования (Illumina NovaSeq 6000) тотальной бактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенной из образцов кала, иммунный ответ был проанализирован с помощью определения уровня воспалительных биомаркёров и цитокинов в крови.

Состав микробиома кишечника пациентов с COVID-19 значительно отличался от контрольной группы здоровых людей, вне зависимости от того, получали они антибактериальную терапию или нет. При этом состав микробиоты пациентов в период болезни и на протяжении 30 дней после клинического выздоровления отличался более низкой представленностью комменсалов микробиоты кишечника с известным иммуномодулирующим потенциалом, таких как бифидобактерии, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*.

Авторами была выявлена отрицательная корреляционная связь между представленностью бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bifidobacterium bifidum* и тяжестью течения заболевания (после проведения поправки на применение антибиотиков и возраст пациентов; $p < 0,05$). Кроме того, более тяжёлое течение заболевания характеризовалось более высоким уровнем воспалительных цитокинов и биомаркёров в крови (С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа, аспаратаминотрансфераза и γ -глутамилтрансфераза) [33].

В описанной ранее работе также было выявлено, что состав кишечной микробиоты пациентов с признаками более высокой инфекционной активности SARS-CoV-2 характеризовался более высокой представленностью условно-патогенных бактерий, таких как *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis*, *Morganella morganii*, и более низкой представленностью «полезных» микроорганизмов. В то же время состав микробиоты кишечника пациентов с признаками низкой инфекционной активности вируса характеризовался более высокой представленностью бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, *Parabacteroides merdae*, *Bacteroides stercoris*, *Alistipes onderdonkii*, *Lachnospiraceae bacterium 1_1_57FAA* [16].

Целью другого исследования было определить наличие различий в составе микробиоты кишечника пациентов с COVID-19, гриппом (H1N1) и здоровых добровольцев [18]. В исследование были включены 30 пациентов с COVID-19, 24 пациента с гриппом А (H1N1), группа контроля составила 30 здоровых добровольцев, которые были сопоставимы по возрасту, полу и индексу массы тела с группами пациентов. Пациенты, которые получали антибактериальные препараты и/или пробиотики в течение 4 нед до момента включения в исследование, не были включены в данное исследование. Для подтверждения вирусных инфекций применяли метод полимеразной цепной реак-

ции в режиме реального времени. Состав микробиоты кишечника был изучен методом секвенирования участков V3–V4 гена 16S рибосомной РНК.

Авторами работы было показано, что микробиота кишечника пациентов с COVID-19 отличалась низким разнообразием, высокой представленностью условно-патогенных бактерий, низкой представленностью полезных представителей микробиоты, доминированием бактерий родов *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Erysipelatoclostridium*, *Actinomyces* по сравнению с микробиотой здоровых добровольцев. При этом у пациентов с COVID-19 представленность бактерий семейств *Lachnospiraceae* (*Fusicatenibacter*, *Anaerostipes*, *Agathobacter*, *Lachnospiraceae*, группа *Eubacterium hallii*) была значимо меньше, чем в группе пациентов с гриппом.

Показатели микробного разнообразия были значительно снижены у пациентов с COVID-19 и пациентов с вирусом H1N1 по сравнению с группой здоровых добровольцев, что соответствует данным литературы по другим респираторным вирусным инфекциям, при которых также наблюдали аналогичные изменения состава микробиоты кишечника. Авторы отмечали, что структура кишечного микробиома и его разнообразие статистически значимо не различались между пациентами с различной степенью тяжести течения инфекции.

В исследовании также были изучены корреляционные связи между различными лабораторными маркерами воспаления и состоянием кишечной микробиоты. Так, было установлено, что представленность бактерий *Agathobacter*, *Fusicatenibacter*, *Roseburia*, *Ruminococcaceae* UCG-013, которая была снижена у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми добровольцами, обратно коррелировала с уровнем лабораторных маркеров воспаления: С-реактивного белка, D-димера и прокальцитонина. Уровни С-реактивного белка, D-димера прямо коррелировали с представленностью бактерий *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Actinomyces* в микробиоте кишечника. Эти бактерии были в большей степени представлены в фекальной микробиоте пациентов с COVID-19. Известно, что бактерии рода *Rothia* могут быть этиопатогенетическим звеном развития пневмоний, особенно у людей с ослабленным иммунитетом [34], обсуждают роль бактерий *Streptococcus* и *Rothia* в возникновении вторичных бактериальных инфекций у пациентов с вирусом H7N9 [35].

По мнению авторов, микробиота кишечника может служить как потенциальным биомаркером

тяжести течения COVID-19, так и потенциальной терапевтической мишенью при лечении инфекции, однако необходимо проведение дальнейших исследований в этой области [18].

COVID-19 и пробиотические препараты. Нерешёнными остаются вопросы возможных терапевтических методов воздействия на микробиоту кишечника. Приём пробиотических препаратов, вероятно, следует признать одним из наиболее перспективных направлений в этой области. Однако могут ли пробиотические препараты оказывать положительное влияние на течение респираторных вирусных инфекций, в том числе инфекции COVID-19?

Известно, что пробиотики, штаммы молочнокислых бактерий оказывают модулирующее воздействие на кишечную микробиоту, главным образом путём подавления роста условно-патогенных бактерий [36]. Более того, есть данные о том, что пробиотики могут оказывать положительное влияние на работу иммунной системы, уменьшать выраженность аллергических реакций, активно обсуждают противоопухолевые свойства отдельных штаммов бактерий [18,23].

Ряд исследователей склонны считать, что пребиотики и/или пробиотики могут потенциально быть использованы в качестве дополнительной терапии COVID-19 с целью поддержания баланса микробиоты кишечника и минимизации риска вторичной инфекции у этих пациентов [37].

Аналогичного мнения придерживаются L.Di Renzo и соавт. (2020), в сообщении которых было указано, что пробиотики на основе *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidumbacterium lactis* HN019 обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами и могут быть использованы при COVID-19 для поддержания баланса микробиоты кишечника и профилактики вторичных бактериальных осложнений у этой группы больных [38].

Следует отметить, что ранее сообщали о развитии антибиотико-ассоциированной диареи приблизительно у 2–36% пациентов с COVID-19 в Китае на фоне проводимой антибактериальной терапии, таким образом, применение пробиотиков у этих пациентов было целесообразно с целью минимизации риска вторичных инфекций [37,39].

Результаты отдельных работ продемонстрировали данные о том, что пробиотики могут обладать потенциальными противовоспалительными и противовирусными свойствами. При этом их способность подавлять синтез провоспалительных цитокинов реализуется как

непосредственно на уровне слизистой оболочки кишечника, так и на системном уровне. В ряде клинических исследований было показано, что пробиотики можно успешно применять в терапии иммуноопосредованных заболеваний, таких как атопический дерматит, ревматоидный артрит, при некоторых аллергических и инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей [37].

Широко обсуждают возможность применения пробиотиков в терапии вирусных заболеваний. В работе Y. Wang и соавт. (2016) было выявлено, что применение пробиотиков может способствовать уменьшению тяжести инфекционного процесса при вирусных заболеваниях верхних дыхательных путей, а также уменьшать продолжительность болезни [40].

В других исследованиях отмечено, что отдельные штаммы молочнокислых бактерий можно использовать в качестве профилактики и терапии различных вирусных инфекций, в частности, их применение приводило к снижению титров вируса Эбола и цитомегаловируса, уменьшению выраженности симптомов и продолжительности инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей и ЖКТ [41].

Пробиотические препараты на основе бактерий *Lactobacillus gasseri* продемонстрировали свою эффективность в профилактике инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, на моделях мышей [42]. На фоне терапии зарегистрировано уменьшение вирусной нагрузки и экспрессии провоспалительных цитокинов. При этом гены, участвующие в продукции интерферонов, находились в активированном состоянии после проведённой терапии.

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования показали, что применение пребиотиков и пробиотиков у недоношенных в раннем возрасте может способствовать значительному снижению заболеваемости респираторными вирусными инфекциями, в большей степени вызванными риновирусом [43].

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что препараты на основе бактерий штаммов *Lactobacillus mucosae* и *Lactobacillus fermentum* обладают противовоспалительными свойствами, их применение приводило к увеличению экспрессии генов и уровня противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-10) и снижению экспрессии генов и уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α) на модели отёка лапы у крыс [44].

Клинические исследования также подтверждают наличие у пробиотических препаратов противовоспалительных свойств. Результаты работ показали, что терапия пробиотиками может способствовать снижению уровня интерлейкина-6, С-реактивного белка и повышению содержания интерлейкина-10 в сыворотке крови пациентов с рассеянным склерозом; снижению уровня системных провоспалительных биомаркёров и цитокинов в плазме крови пациентов с язвенным колитом, псориазом, синдромом хронической усталости после их применения в течение 6–8 нед [45,46].

Как известно к настоящему времени, уровни интерлейкинов-6 и -10, фактора некроза опухоли α значительно возрастают в крови пациентов с COVID-19, а пациенты, нуждающиеся в госпитализации, имеют значительно более высокое содержание этих цитокинов [1].

В отдельных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях было показано, что у тяжёлых пациентов с заболеваниями органов дыхания, находящихся на искусственной вентиляции лёгких, при применении пробиотиков на основе штаммов бактерий *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis* значительно реже происходило развитие пневмоний, ассоциированных с искусственной вентиляцией лёгких, по сравнению с группой плацебо [47,48].

В то же время экспериментальные работы на животных моделях показали, что применение пробиотиков на основе *Lactobacillus acidophilus* и *Bacillus clausii* не снижало экспрессию рецепторов АПФ2 в тонкой кишке мышей по сравнению с контрольной группой и группой животных с постсальмонеллёзной моделью инфекции на мышах [49].

Следует отметить, что в настоящее время в литературе не представлены клинические исследования, которые бы оценивали эффективность пробиотиков в качестве дополнительной терапии инфекции COVID-19, соответственно, однозначно утверждать о потенциальной эффективности пробиотических препаратов у данной группы пациентов не представляется возможным.

Однако, по мнению ряда исследователей, пероральные пробиотические штаммы продемонстрировали убедительные доказательства того, что они могут снизить частоту и тяжесть течения вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Пробиотики потенциально могут быть дополнительным средством в условиях пандемии с целью уменьшения вирусной нагрузки и тяжести инфекции [50].

Заключение. Таким образом, всё большее количество исследований демонстрирует взаимосвязь состояния кишечной микробиоты и течения инфекции COVID-19. Есть предварительные основания предполагать наличие связи между состоянием кишечной микробиоты, уровнем лабораторных маркеров воспаления, представленностью отдельных видов бактерий и тяжестью течения инфекции COVID-19. Коррекцию состава микробиоты кишечника можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень в комплексном лечении коронавирусной инфекции.

Потенциально большую надежду в этом направлении внушают результаты исследований по пробиотическим препаратам, однако на текущий момент недостаточно данных для их экстраполяции на пациентов с COVID-19. Необходимо проведение дополнительных исследований, которые позволят сделать более однозначные выводы в отношении эффективности применения пробиотических препаратов в комплексной терапии пациентов с инфекцией COVID-19.

Участие авторов. Д.Д.С. и С.Р.А. — сбор и анализ материала, написание статьи, обзор литературных источников.

Источник финансирования. Работа выполнена за счёт средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания 0671-2020-0058 в сфере научной деятельности. Работа осуществлена в рамках программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Версия 11 (07.05.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://xn--80acesfpebagmfblc0a.xn--plai/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf (дата обращения: 30.05.2021). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). Ministry of Health of the Russian Federation. https://xn--80acesfpebagmfblc0a.xn--plai/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf (access date: 30.05.2021) (In Russ.)]
2. *Постановление Правительства Российской Федерации от 31.01.2020 №66*. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020, 2 февраля. http://government.ru/dep_news/38904/ (дата обращения: 17.06.2020). [Decree of the Government of the Russian Federation No. 66, issued at 31.01.2020 "On amending the list of diseases that pose a danger to others" with supplementation of Russian Ministry of Health from 2 February

2020. http://government.ru/dep_news/38904/ (access date: 17.06.2020). (In Russ.)]

3. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020; 323 (18): 1824–1836. DOI: 10.1001/jama.2020.6019.

4. Cole-Jeffrey C.T., Liu M., Katovich M.J., Raizada M.K., Shenoy V. ACE2 and microbiota: emerging targets for cardiopulmonary disease therapy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2015; 66 (6): 540–550. DOI: 10.1097/FJC.000000000000307.

5. Shang J., Ye G., Shi K., Wan Y., Luo C., Aihara H., Geng Q., Auerbach A., Li F. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020; 581 (7807): 221–224. DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y.

6. Wang J., Zhao S., Liu M., Zhao Z., Xu Y., Wang P., Lin M., Xu Y., Huang B., Zuo X., Chen Z., Bai F., Cui J., Lew A.M., Zhao J., Zhang Y., Luo H., Zhang Y. ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism. *MedRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.05.20020545.

7. Zhang H., Kang Z., Gong H., Xu D., Wang J., Li Z., Cui X., Xiao J., Meng T., Zhou W., Liu J. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *BioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.01.30.927806.

8. Mohan S.V., Hemalatha M., Kopperi H., Ranjith I., Kumar A.K. SARS-CoV-2 in environmental perspective: Occurrence, persistence, surveillance, inactivation and challenges. *Chem. Eng. J.* 2021; 405: 126–893. DOI: 10.1016/j.cej.2020.126893.

9. Kitajima M., Ahmed W., Bibby K., Carducci A., Gerba C.P., Hamilton K.A., Haramoto E., Rose J.B. SARS-CoV-2 in wastewater: State of the knowledge and research needs. *Sci. Total Environ.* 2020; 739: 139076. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.139076.

10. Chan K.H., Poon L.L., Cheng V.C.C., Guan Y., Hung I.F.N., Kong J., Yam L.Y.C., Seto W.H., Yuen K.Y., Peiris J.S.M. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10 (2): 294–299. DOI: 10.3201/eid1002.030610.

11. Zheng S., Fan J., Yu F., Feng B., Lou B., Zou Q., Xie G., Lin S., Wang R., Yang X., Chen W., Wang Q., Zhang D., Liu Y., Gong R., Ma Z., Lu S., Xiao Y., Gu Y., Zhang J., Yao H., Xu K., Lu X., Wei G., Zhou J., Fang Q., Cai H., Qiu Y., Sheng J., Chen Y., Liang T. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ*, 2020; 369: m1443. DOI: 10.1136/bmj.m1443.

12. Vespa E., Pugliese N., Colapietro F., Aghemo A. Stay (GI) healthy: COVID-19 and gastrointestinal manifestations. *Tech Innov. Gastrointest. Endosc.* 2021; 23 (2): 179–189. DOI: 10.1016/j.tige.2021.01.006.

13. Wu Y., Guo C., Tang L., Hong Z., Zhou J., Dong X., Yin H., Xiao Q., Tang Y., Qu X., Kuang L., Fang X., Mishra N., Lu J., Shan H., Jiang G., Huang X. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (5): 434–435. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2.

14. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020; 158 (6): 1518–1519. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.

15. Woelfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Mueller M.A., Niemeyer D., Vollmar P., Rothe C., Hoelscher M., Bleicker T., Brünink S., Schnei-

- der J., Ehmman R., Zwirgmaier K., Drosten C., Wendtner C. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *MedRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.05.20030502.
16. Zuo T., Liu Q., Zhang F., Lui G.C., Tso E.Y., Yeoh Y.K., Chen Z., Boon S.S., Chan F.K., Chan P.K., Ng S.C. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70 (2): 276–284. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322294.
17. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H., Wan Y., Chung A., Cheung C.P., Chen N., Lai C.K.C., Chen Z., Tso E.Y.K., Fung K.S.C., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D.S.C., Chan F.K.L., Chan P.K.C., Ng S.C. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 944–955. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
18. Gu S., Chen Y., Wu Z., Chen Y., Gao H., Lv L., Guo F., Zhang X., Luo R., Huang C., Lu H., Zheng B., Zhang J., Yan R., Zhang H., Jiang H., Xu Q., Guo J., Gong Y., Tang L., Li L. Alterations of the gut microbiota in patients with COVID-19 or H1N1 influenza. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (10): 2669–2678. DOI: 10.1093/cid/ciaa709.
19. Allali I., Bakri Y., Amzazi S., Ghazal H. Gut-lung axis in COVID-19. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* 2021; 2021: 6655380. DOI: 10.1155/2021/6655380.
20. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L., Schwaerzler J., Nairz M., Seifert M., Hilbe R., Seiwald S., Scholl-Buergi S., Fritsche G., Bellmann-Weiler R., Weiss G., Müller T., Adolph T.E., Tilg H. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020; 69: 1543–1544. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
21. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Лобанова Е.А., Габруская Т.В. Кишечная микробиота: современные представления. *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского*. 2009; 87 (3): 104–109. [Bulatova E.M., Bogdanova N.M., Lobanova E.A., Gabruskaya T.V. Intestinal microbiota: modern concepts. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2009; 87 (3): 104–109. (In Russ.)]
22. Negi S., Das D.K., Pahari S., Nadeem S., Agrewala J.N. Potential role of gut microbiota in induction and regulation of innate immune memory. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2441. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02441.
23. Dhar D., Mohanty A. Gut microbiota and COVID-19-possible link and implications. *Virus Res.* 2020; 285: 198018. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198018.
24. Durack J., Lynch S.V. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J. Exp. Med.* 2019; 216 (1): 20–40. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
25. Dumas A., Bernard L., Poquet Y., Lugo-Villarino G., Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol.* 2018; 20 (12): e12966. DOI: 10.1111/cmi.12966.
26. Groves H.T., Higham S.L., Moffatt M.F., Cox M.J., Tregoning J.S. Respiratory viral infection alters the gut microbiota by inducing inappetence. *mBio*. 2020; 11 (1): e03236-19. DOI: 10.1128/mBio.03236-19.
27. Gill H.S., Rutherford K.J., Cross M.L., Gopal P.K. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 74 (6): 833–839. DOI: 10.1093/ajcn/74.6.833.
28. Nagpal R., Mainali R., Ahmadi S., Wang S., Singh R., Kavanagh K., Kitzman D.W., Kushugulova A., Marotta F., Yadav H. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutr. Healthy Aging*. 2018; 4 (4): 267–285. DOI: 10.3233/NHA-170030.
29. Gao J., Xu K., Liu H., Liu G., Bai M., Peng C., Li T., Yin Y. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2018; 8: 13. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00013.
30. Verdu E.F., Hayes C.L., O'Mahony S.M. *The gut-brain axis: Dietary, probiotic, and prebiotic interventions on the microbiota. Importance of the microbiota in early life and influence on future health*. Academic Press. 2016; 159–184. DOI: 10.1016/C2014-0-02907-3.
31. Miquel S., Martin R., Rossi O., Bermúdez-Humarán L.G., Chatel J.M., Sokol H., Thomas M., Wells J.M., Langella P. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr. Opin. Microbiol.* 2013; 16 (3): 255–261. DOI: 10.1016/j.mib.2013.06.003.
32. Kaakoush N.O. Insights into the role of Erysipelotrichaceae in the human host. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2015; 5: 84. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00084.
33. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., Zhang F., Liu Q., Li A.Y., Chung A.C., Cheung C.P., Tso E.Y., Fung K.S., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D.S., Chow K.M., Ng S.S.S., Li T.C., Ng R.W., Yip T.C., Wong G.L., Chan F.K., Wong C.K., Chan P.K., Ng S.C. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70 (4): 698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
34. Ramanan P., Barreto J.N., Osmon D.R., Tosh P.K. Rothia bacteremia: a 10-year experience at Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52 (9): 3184–3189. DOI: 10.1128/JCM.01270-14.
35. Lu H.F., Li A., Zhang T., Ren Z., He K., Zhang H., Yang J., Luo Q., Zhou K., Chen C., Chen X., Wu Z., Li L. Disordered oropharyngeal microbial communities in H7N9 patients with or without secondary bacterial lung infection. *Emerg. Microbes Infect.* 2017; 6 (1): e112. DOI: 10.1038/emi.2017.101.
36. Khaneghah A.M., Abhari K., Eş I., Soares M.B., Oliveira R.B.A., Hosseini H., Rezaei M., Balthazar C.F., Silva R., Cruz A.G., Ranadheera C.S., Sant'Ana A.S. Interactions between probiotics and pathogenic microorganisms in hosts and foods: A review. *Trends in Food Science & Technology*. 2020; 95: 205–218. DOI: 10.1016/j.tifs.2019.11.022.
37. Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Letters in Applied Microbiology*. 2020; 7 (3): 229–234. DOI: 10.1111/lam.13334.
38. Di Renzo L., Merra G., Esposito E., De Lorenzo A. Are probiotics effective adjuvant therapeutic choice in patients with COVID-19? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (8): 4062–4063. DOI: 10.26355/eurrev_202004_20977.
39. Mak J.W.Y., Chan F.K.L., Ng S.C. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (7): 644–645. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30122-9.
40. Wang Y., Li X., Ge T., Xiao Y., Liao Y., Cui Y., Zhang Y., Ho W., Yu G., Zhang T. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (31): e4509. DOI: 10.1097/MD.0000000000004509.
41. Kanauchi O., Andoh A., AbuBakar S., Yamamoto N. Probiotics and paraprobiotics in viral infection: clinical application and effects on the innate and acquired immune systems. *Curr. Pharm. Des.* 2018; 24 (6): 710–717. DOI: 10.2174/1381612824666180116163411.
42. Eguchi K., Fujitani N., Nakagawa H., Miyazaki T. Prevention of respiratory syncytial virus infection with pro-

biotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 4812. DOI: 10.1038/s41598-019-39602-7.

43. Luoto R., Ruuskanen O., Waris M., Kalliomäki M., Salminen S., Isolauri E. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (2): 405–413. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.020.

44. Ayyanna R., Ankaiah D., Arul V. Anti-inflammatory and antioxidant properties of probiotic bacterium *Lactobacillus mucosae* AN1 and *Lactobacillus fermentum* SNR1 in Wistar albino rats. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 3063. DOI: 10.3389/fmicb.2018.03063.

45. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E.F., Bourke J.F., Dinan T.G., Kiely B., Shanahan F., Quigley E.M.M. *Bifidobacterium infantis* 35,624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes.* 2013; 4 (4): 325–339. DOI: 10.4161/gmic.25487.

46. Morshedi M., Hashemi R., Moazzen S., Sahebkar A., Hosseinfard E.-S. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of probiotics in multiple sclerosis: a systematic review. *J. Neuroinflammation.* 2019; 16: 231. DOI: 10.1186/s12974-019-1611-4.

47. Morrow L.E., Kollef M.H., Casale T.B. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (8): 1058–1064. DOI: 10.1164/rccm.200912-1853OC.

48. Zeng J., Wang C.T., Zhang F.S., Qi F., Wang S.F., Ma S., Wu T.J., Tian H., Tian Z.T., Zhang S.L., Qu Y., Liu L.Y., Li Y.Z., Cui S., Zhao H.L., Du Q.S., Ma Z., Li C.H., Li Y., Si M., Chu Y.F., Meng M., Ren H.S., Zhang J.C., Jiang J.J., Ding M., Wang Y.P. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (6): 1018–1028. DOI: 10.1007/s00134-016-4303-x.

49. Feng Z., Wang Y., Qi W. The small intestine, an underestimated site of SARS-CoV-2 infection: from red queen effect to probiotics. *Preprints.* 2020. DOI: 10.20944/preprints202003.0161.v1.

50. Baud D., Agri V.D., Gibson G.R., Reid G., Giannoni E. Using probiotics to flatten the curve of coronavirus disease COVID-2019 pandemic. *Front. Public Health.* 2020; 8: 186. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00186.