

*В.А. Ахмедов, О.В. Гаус*



# **COVID-19** **И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА**

Учебное пособие

Москва, 2022



В.А. Ахмедов, О.В. Гаус

# COVID-19

## И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

*Учебное пособие*

Москва  
2022

УДК [616.34-008.8:616.98:578.834.1](075.8)

ББК 54.133я73-1+55.142.21я73-1

A95

Ахмедов, В. А.

COVID-19 и кишечная микробиота: учебное пособие / В.А. Ахмедов, О.В. Гаус. – М.: Прима Принт, 2022. – 72 с.: цв. ил. – ISBN 978-5-6046640-8-7.

І. Гаус О. В.

В пособии изложены современные данные о связи кишечной микробиоты с повышенным риском инфицированности COVID-19, тяжестью течения заболевания. Особое внимание уделено видовым изменениям состава кишечной микробиоты у пациентов с COVID-19, оси «кишечная микробиота – легкие», роли синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике, микробных метаболитов в патогенезе легочных и внелегочных симптомов COVID-19. Отражены роль пре-, про-, симбиотической терапии, применения препаратов кишечных метаболитов, нутриентов в комплексной терапии пациентов с COVID-19 для улучшения прогноза и минимизации системных осложнений заболевания. Учебное пособие предназначено для врачей общей практики, терапевтов, пульмонологов, инфекционистов, гастроэнтерологов, студентов высших медицинских заведений, а также врачей, обучающихся на циклах последипломого образования.

Сведения об авторах:

Ахмедов Вадим Адильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, автор 417 научных публикаций, практикующий врач-гастроэнтеролог МЦСМ «Евромед», город Омск, и БУЗОО «Клинический диагностический центр» города Омска.

Гаус Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, автор 77 публикаций, практикующий врач-гастроэнтеролог клиники «Биомедсервис» города Омска.

УДК [616.34-008.8:616.98:578.834.1](075.8)

ББК 54.133я73-1+55.142.21я73-1

ISBN 978-5-6046640-8-7

© Коллектив авторов, 2021 г.

Сдано в набор 18.11.2021

Подписано в печать 07.12.2021

Формат 60x90/16. Бумага мелованная, 115 г/м<sup>2</sup>

Гарнитура Муриад Pro. Печать офсетная

Тираж 5000 экз. Заказ ДФ425

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

# Оглавление

Введение .....	4
ГЛАВА 1. Особенности состава бактериального микробиома кишечника у инфицированных COVID-19 .....	6
ГЛАВА 2. Ангиотензинпревращающий фермент-2 и микробиом кишечника .....	17
ГЛАВА 3. Ось «кишечная микробиота – легкие» .....	20
ГЛАВА 4. Дисбаланс кишечной микрофлоры и неврологические проявления SARS-CoV-2 .....	25
ГЛАВА 5. Коррекция нарушений микробиома кишечника – как потенциальная «мишень» в комплексной терапии COVID-19 .....	31
5.1. Коррекция питания и витаминного баланса .....	31
5.2. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) .....	37
5.3. Пребиотики .....	38
5.4. Пробиотики .....	39
5.5. Синбиотики .....	42
5.6. Бактериальные метаболиты .....	43
5.7. Инулин, фруктоолигосахариды (ФОС) и галактоолигосахариды (ГОС) .....	51
5.8. $\beta$ -глюканы .....	53
5.9. Устойчивые к перевариванию крахмалы .....	54
5.10. Лактоферрин .....	55
5.11. Трансплантация фекальной микробиоты .....	55
Литература .....	56

# Введение

Коронавирусы, представляют собой большое и разнообразное семейство вирусов, которые содержат в своей структуре геном одноцепочечной РНК (ssRNA) (27-32 кб) и являются членами подсемейства *Coronavirinae*. В соответствии с филогенетическими особенностями и геномными структурами коронавирусы разделяются в настоящее время на четыре рода, включая Альфа-, Бета-, Гамма- и Дельта-коронавирусы.

Коронавирусы обладают наиболее высокой патогенностью для хозяев – представителей семейства позвоночных и вызывают заболевания верхних дыхательных путей и гастроэнтерит (Cui J., Li F., Shi Z.L., 2019). В начале XXI века два высокопатогенных бета-коронавируса человека, вызывающие тяжелый короновирусный острый респираторный синдром (ТОРС-КОВ) и короновирусный ближневосточный респираторный синдром (БВРС-КОВ), способствовали развитию у людей тяжелых респираторных симптомов и сопровождались высокой смертностью. ТОРС-КОВ вызвал заболевание у более чем 8096 человек во всем мире, из них 774 умерло в 2003 году, в то время как вирусом БВРС-КОВ заразилось более 2500 человек, а его детальность составила около 36% с 2012 года (De Wit E. et al., 2016).

С конца 2019 года появился новый трансмиссивный коронавирус (коронавирус 2, связанный с развитием тяжелого острого респираторного синдрома, SARS-CoV-2) и было отмечено, что заболеваемость вирусом 2019 года (COVID-19) способствует развитию клинических симптомов, варьирующих от легких респираторных симптомов до тяжелого повреждения легких, полиорганной недостаточности и смерти (Guan W.J. et al., 2020). SARS-CoV-2 был впервые обнаружен и зарегистрирован в Ухане, Китай, а затем распространился по всему миру, вызвав глобальную пандемию. У пациентов с COVID-19 возникает избыточная продукция провоспалительных цитокинов, так называемый «цитокиновый шторм», который патогенетически связан с формированием острого респираторного дистресс-синдрома, обширных повреждений, полиорганной недостаточности и в конечном итоге смертью (Ragab D. et al., 2020). При прогрессировании COVID-19 у тяжелобольных пациентов выявлялись более высокие значения многих цитокинов в плазме, а именно:

ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-10, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, IFN- $\gamma$ -белок-10, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, воспалительный белок макрофагов-1A и ФНО- $\alpha$  (Huang C. et al., 2020). Показатели ИЛ-8 и ИЛ-23 в кале и специфические кишечные IgA-опосредованные ответы были в значительной степени связаны с тяжелым течением COVID-19, что указывает на сосуществование процессов системного и местного воспаления кишечника у тяжелобольных пациентов (Bostanciklioglu M., 2020).

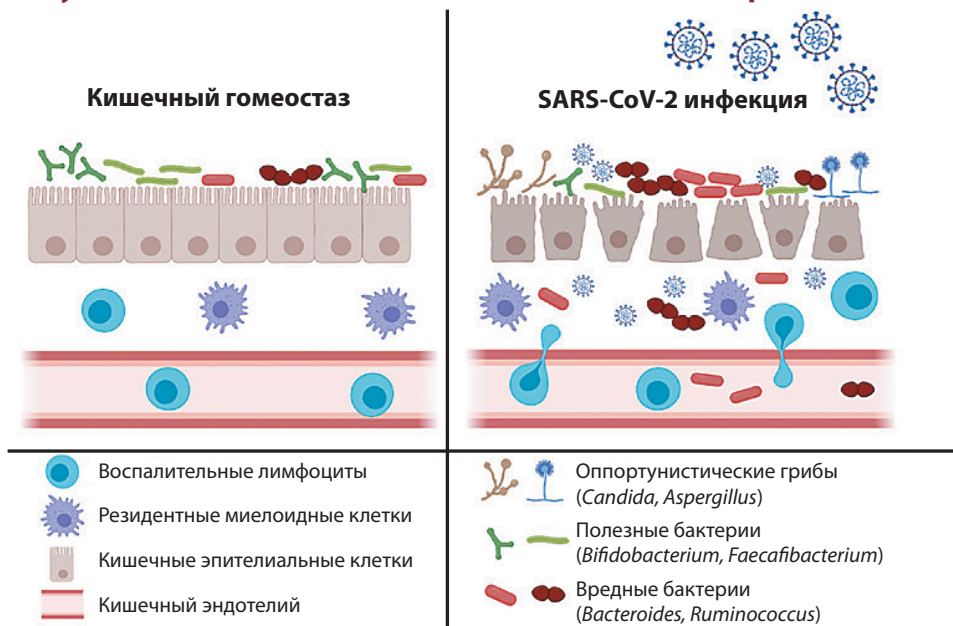
Типичные клинические симптомы COVID-19 включают лихорадку, сухой кашель, миалгию, усталость и одышку (Guan W.J. et al., 2020). Подобно вирусу ТОРС, у большинства пациентов с COVID-19 наблюдались желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, тошнота, рвота и боли в животе, более того в образцах кала и анальных мазков от пациентов с COVID-19 были обнаружены вирусные нуклеиновые кислоты, указывающие на то, что желудочно-кишечный тракт может быть потенциальным способом фекально-оральной передачи COVID-19 (Wong S.H. et al., 2020).

Желудочно-кишечный тракт является важнейшим элементом в поддержании иммунного гомеостаза человека, играющим решающую роль в борьбе с инфекциями и патогенами (Hung Y.P. et al., 2021). В кишечнике человека живут триллионы микроорганизмов, включающих в себя бактерии, грибы, вирусы и другие формы жизни, которые в совокупности известны как микробиом кишечника, способствующий поддержанию иммунитета хозяина (Manosso L.M. et al., 2021). Накопленные на данный момент знания свидетельствуют о том, что экология микробиома кишечника в значительной степени изменяется у пациентов с COVID-19 и степень нарушений микробиома кишечника связана с иммунными реакциями и тяжестью клинических проявлений COVID-19 (Zhou Y. et al., 2021) (рисунок 1).

Тяжесть течения инфекции SARS-CoV-2 имеет решающее значение для изменений в экологии и динамике микробиома кишечника человека как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, что, в свою очередь, влияет на здоровье человека (Delgado-Gonzalez P. et al., 2021). Более того, активное присутствие вируса SARS-CoV-2 в кишечнике и измененная экология кишечного микробиома могут привести к размножению условно-патогенных и патогенных бакте-

рий, что еще более нарушит функционирование микробиома кишечника, способствуя ослаблению иммунитета хозяина (Yu Z. et al., 2021).

**Рисунок 1. Влияние SARS-CoV-2 на кишечный микробиом**



## ГЛАВА 1. Особенности состава бактериального микробиома кишечника у инфицированных COVID-19

При исследовании фекалий пациентов с COVID-19 было обнаружено увеличение представителей условно-патогенных микроорганизмов – *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus* и *Bacteroides nordii*, которые, как известно, могут вызывать бактериемию вследствие повышения кишечной проницаемости (Wu Y. et al., 2021) (таблица 1).

У пациентов, получавших лечение антибиотиками при госпитализации, наблюдалось дальнейшее истощение видов бактерий, особенно симбионтов, полезных для иммунитета хозяина, включая *Faecalibacterium prausnitzii*, бактерий *Lachnospiraceae* 5\_1\_63 FAA,



**Таблица 1. Особенности изменений численности кишечных микроорганизмов у пациентов с COVID-19**

Семейство	Вид	Характер изменений состава	Роль бактерии	Источник
Бактерия	<i>Actinomyces viscosus</i>	Увеличение	Оппортунистический патоген, может вызывать бактериемию	Zuo T. et al., 2020
Бактерия	<i>Clostridium hathewayi</i>	Увеличение	Может вызывать бактериемию	Zuo T. et al., 2020
Бактерия	<i>Bacteroides nordii</i>	Увеличение	Может вызывать бактериемию	Zuo T. et al., 2020
Бактерия	<i>Dorea formicigenerans</i>	Снижение	Бутират-продуцирующая	Zuo T. et al., 2020
Бактерия	<i>Eubacterium rectale</i>	Снижение	Бутират-продуцирующая	Zuo T. et al., 2020
Бактерия	<i>Eubacterium ventriosum</i>	Снижение	Бутират-продуцирующая	Zuo T. et al., 2020
Бактерия	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Снижение	Бутират-продуцирующая	Zuo T. et al., 2020
Бактерия	<i>Lachnospiraceae bacterium 5_1_63FAA</i>	Снижение	Бутират-продуцирующая	Zuo T. et al., 2020
Бактерия	<i>Ruminococcus obeum</i>	Снижение	Предотвращает повышение кишечной проницаемости	Zuo T. et al., 2020
Бактерия	<i>Enterococcus faecium</i>	Снижение	Представитель оппортунистической флоры	Zuo T. et al., 2020
Бактерия	<i>Clostridium ramosum</i>	Снижение	Участвует в регуляции кишечного иммунитета	Zuo T. et al., 2020
Грибы	<i>Candida albicans</i>	Увеличение	Представитель оппортунистической флоры и нарушает целостность кишечного барьера	Zuo T. et al., 2020

Грибы	<i>Candida auri</i>	Увеличение	Инвазивная инфекция, опасная для здоровья	Zuo T. et al., 2020
Грибы	<i>Aspergillus flavus</i>	Увеличение	Связана с возникновением респираторных симптомов	Zuo T. et al., 2020
Вирусы и бактериофаги	<i>Escheruchia virus</i>	Увеличение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2020
Вирусы и бактериофаги	<i>Solumvirus</i>	Увеличение	Попадает из окружающей среды, роль неизвестна	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Edafosvirus</i>	Увеличение	Попадает из окружающей среды, роль неизвестна	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Bandra megavirus</i>	Увеличение	Попадает из окружающей среды, роль неизвестна	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Streptococcus virus</i>	Увеличение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Ralstonia phage</i>	Увеличение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Microcystis virus</i>	Увеличение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>EBPR podovirus</i>	Увеличение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Dishui lake phycodnavirus</i>	Увеличение	Из водорослей	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Homavirus</i>	Увеличение	Попадает из окружающей среды, роль неизвестна	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Phormidium phage</i>	Увеличение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Lactococcus phage</i>	Увеличение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Enterobacter phage</i>	Увеличение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Burkholderia virus</i>	Снижение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021

Вирусы и бактериофаги	<i>Bdellovibrio phage</i>	Снижение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Lysinibacillus phage</i>	Снижение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Citrobacter phage</i>	Снижение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Dunaliella viridis virus</i>	Снижение	Из водорослей	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Acinetobacter virus</i>	Снижение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Mycobacterium phage BGluvia</i>	Снижение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Silicibacter phage</i>	Снижение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Nocardia phage</i>	Снижение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Alteromonas phage</i>	Снижение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Crassphage</i>	Снижение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Hamiltonella virus</i>	Снижение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Mesorhizobium phage</i>	Снижение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Uncultured crAssphage</i>	Снижение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021
Вирусы и бактериофаги	<i>Halocynthia phage</i>	Снижение	Бактериофаг	Zuo T. et al., 2021

*Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum* и *Dorea formicigenerans* (Rodrigues P.B. et al., 2021). Такие изменения в микробном «пейзаже» кишечника сохранялись в течение всего срока болезни COVID-19 и даже в течение нескольких месяцев после устранения SARS-CoV-2 из дыхательных путей (Tian Y. et al., 2021). Аналогичные результаты

были показаны и в других исследованиях, выявивших сходную картину дисбиоза микробиома кишечника у пациентов с COVID-19 (Gaibani P. et al., 2021). При этом представительства бактерий, продуцирующих бутират, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium leptum* и *Eubacterium rectale*, были значительно снижены у пациентов с COVID-19 по сравнению с контролем (Sokol H. et al., 2021). Также у пациентов с COVID-19 выявлялось обилие в фекалиях распространенных условно-патогенных микроорганизмов *Enterobacteriaceae* и энтерококков по сравнению с контролем, а также увеличение условно-патогенных микроорганизмов из рода *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* и *Actinomyces*, в то время как представители родов *Romboutsia*, *Faecalibacterium* и *Fusicatenibacter* обильно присутствовали в фекалиях здоровых людей из группы контроля (Gu S. et al., 2020).

Высокое содержание условно-патогенных бактерий *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* и *Clostridium hathewayi* в фекалиях госпитализированных пациентов ассоциировалось с более тяжелой формой течения COVID-19, в то время как увеличение содержания противовоспалительных бутират-продуцирующих бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* было связано с менее тяжелым течением SARS-CoV-2. Данный факт указывает на то, что **исходное высокое содержание в кишечной микробиоте бутират-продуцирующей флоры способствует укреплению иммунитета хозяина, тем самым влияя на ответ организма человека при инфицировании SARS-CoV-2** (Zuo T. et al., 2021).

Значительное число пациентов с COVID-19 испытывают системные и /или органоспецифические проблемы после разрешения болезни, включая усталость, мышечную слабость, трудности со сном, беспокойство, депрессию, диарею и плохой контроль гликемии, явление, известное как «длительный COVID» или «Постковидный синдром». Было показано, что желудочно-кишечный тракт также поражается на довольно длительный период после перенесенного COVID-19, о чем свидетельствует длительное выделение вирусной РНК в образцах кала до 42 дней и наличие вируса SARS-CoV-2 в эпителии кишечника до 90 дней после разрешения заболевания у некоторых пациентов (Gaebler C. et al., 2021). Соответственно, длительный дисбиоз также постоянно наблюдается у пациентов, выздоровевших от COVID-19,

что лишний раз говорит о том, что микробиом кишечника тесно связан со здоровьем хозяина и после перенесенного COVID-19 (Kim H.N. et al., 2021).

В шестимесячном наблюдении за состоянием микробиома кишечника у пациентов с COVID-19 наблюдалось значительное снижение насыщенности (индекс CHAO1) микробиома кишечника на всех этапах заболевания – в периоды обострения, выздоровления и после выздоровления от COVID-19 (Chen Y. et al., 2021). Кроме того, у пациентов с COVID-19 было значительно снижено бактериальное разнообразие кишечника. Микробное разнообразие является важнейшим фактором, определяющим стабильность микробной экосистемы (Zuo T. et al., 2021). Стабильные экосистемы обеспечивают колонизационную устойчивость к условно-патогенным микроорганизмам. Именно поэтому уменьшение разнообразия и богатства микробиоты кишечника может сопровождаться распространением условно-патогенных бактерий и оказывать неблагоприятное долгосрочное воздействие на пациентов с COVID-19 (Yamamoto S. et al., 2021).

Соответственно, многие пациенты с COVID-19 испытывают стойкие симптомы также и после разрешения болезни и выписки из больницы, известные как «длительный COVID-19» или «Постковидный синдром» (Gaebler C. et al., 2021). Пациенты с более низким разнообразием бактериального микробиома после выздоровления имели более высокие уровни тяжести COVID-19 в виде длительного ухудшения легочных функций и повышения С-реактивного белка крови (СРБ) во время острой фазы заболевания, требующие проведения длительной реабилитации пациентов, что указывает на связь между дисбиозом кишечника и системной гипервоспалительной реакцией при COVID-19 (Mönkemüller K. et al., 2020).

Более того, состав микробиоты кишечника коррелировал с концентрациями воспалительных цитокинов в плазме и такими показателями биохимического анализа крови, как СРБ, лактатдегидрогеназа, аспартатаминотрансфераза и гамма-глутамилтрансфераза (Yeoh Y.K. et al. 2021; Giron L.B. et al., 2021; Tao W. et al., 2021).

Наиболее выраженные системные изменения выявлялись у пациентов с ожирением и сахарным диабетом (Barengolts E., Smith E.D., 2020; Di Renzo L. et al., 2020; Lei H.Y. et al., 2021).

Известно, что печень и кишечник происходят из вентральной передней кишечной эндодермы в процессе эмбрионального развития; поэтому существует внутренняя связь между анатомическими и биологическими функциями печени и кишечника (Zorn A.M., Wells J.M., 2009). Анатомически печень и кишечник связаны между собой через портальную вену, и 70-75% кровоснабжения печени поступает из кишечника через портальную вену. В то же время множество бактерий, бактериальных метаболитов и токсинов окружающей среды, которые выводятся из кишечника, могут достигать печени через воротную вену (Ахмедов В.А., Гаус О.В., 2020). Липополисахариды (ЛПС), которые продуцируются кишечными грамотрицательными бактериями, представляют собой комплекс полисахаридов и липидов. ЛПС являются активным компонентом эндотоксина и при выделении этими бактериями связываются с липополисахарид-связывающим белком, CD14 и TLR4 и далее мигрируют в кишечные сосуды. Транслокации ЛПС во внекишечные ткани способствуют снижению количества белков жесткой связи (ZO-1 и окклюдина), что приводит к повышению кишечной проницаемости. В процессе связывания ЛПС с комплексом липополисахарид-связывающий белок и TLR4, ассоциированном с CD14 на клетках Купфера, запускается внутриклеточный воспалительный каскад, который активирует ядерный фактор каппа (NF- $\kappa$ B) и связанное с ним продуцирование провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 (Ахмедов В.А., Гаус О.В., 2020). Данный путь наиболее активно протекает при наличии неалкогольного стеатогепатита, при котором у пациентов выявляется наибольшая экспрессия гена ФНО- $\alpha$  и высокие уровни ЛПС в плазме. Нарушение кишечного барьера приводит к увеличению проницаемости кишечника, и вредные вещества, такие как ассоциированные с микроорганизмами патологические частицы (MAMPs) и патоген-ассоциированные частицы PAMPs, ЛПС, микробные ДНК, пептидогликаны и липопептиды, продукты метаболизма, целые бактерии массово доставляются в печень через брыжеечное и портальное кровообращение, запуская системную воспалительную реакцию. Клетки Купфера играют ключевую роль в организации данного воспалительного процесса. Взаимодействие между патоген-ассоциированными молекулярными частицами и Toll-like

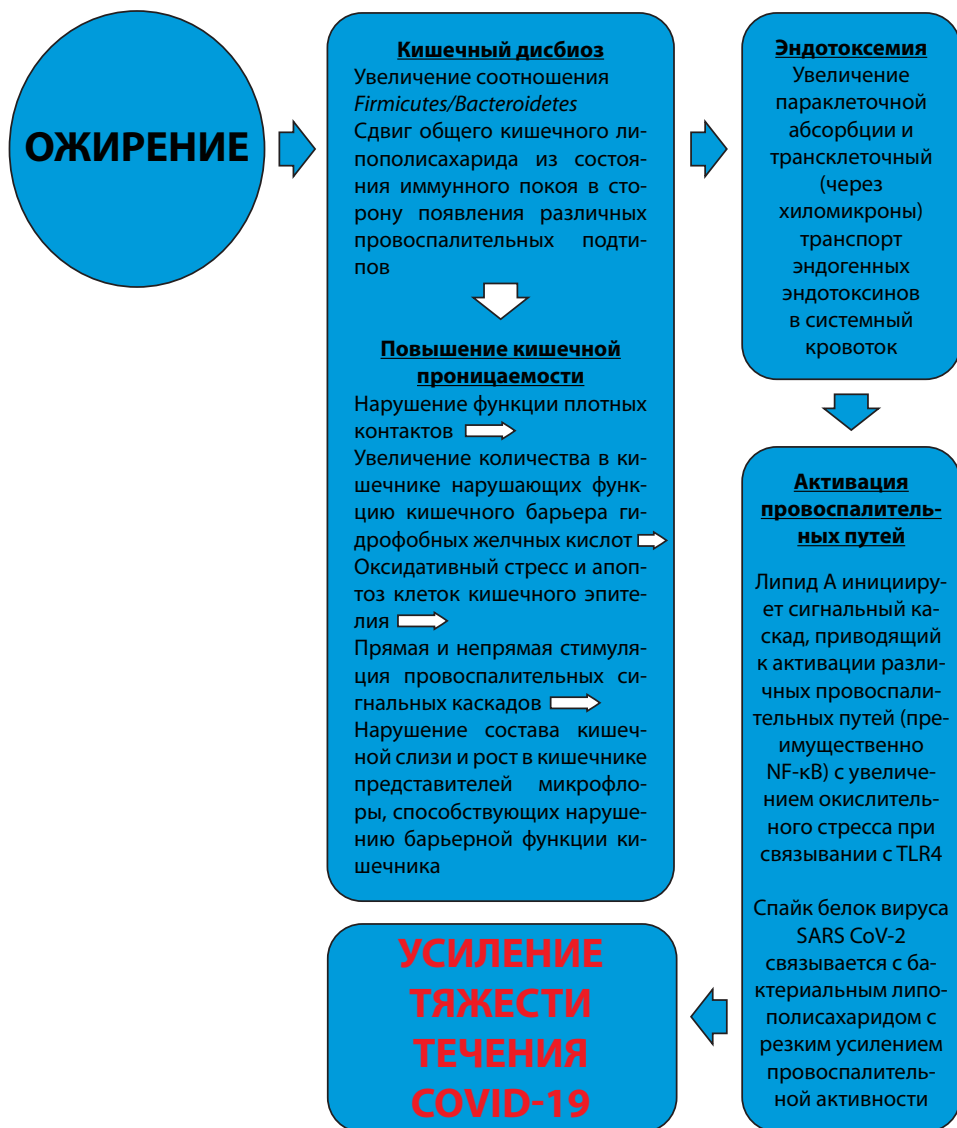
рецепторами (TLR) активируют внутриклеточные молекулярные пути – MyD88-зависимый или MyD88-независимый, приводящие к активации NF- $\kappa$ B и экспрессии воспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , Ил-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18), хемокинов (CXCL1, CXCL2, CCL2, CCL5, CCL3, CCL4), вазоактивных факторов (оксид азота) и активных форм кислорода. В дальнейшем происходит рекрутирование системных лейкоцитов, таких как нейтрофилы, CD4+ Т-клетки и моноциты, что запускает стойкий воспалительный процесс в печени с индукцией апоптоза и некроза гепатоцитов. Воспалительные цитокины, а также гибель клеток вызывают активацию и пролиферацию звездчатых клеток печени и развитие фиброза при стимуляции трансформирующего фактора роста- $\beta$ , что помимо прямого поражения печени медикаментами для лечения SARS-CoV-2 может служить дополнительным иммуноопосредованным механизмом поражения печени через кишечный микробиом у этой категории пациентов (Ахмедов В.А., Гаус О.В., 2020).

Эти данные в совокупности свидетельствуют о том, что инфекция SARS-CoV-2 может вызывать иммунные патофизиологические изменения в организме человека-хозяина, включая кишечник, что приводит к постепенным изменениям микробной экологии кишечника в зависимости от тяжести заболевания и запуску системной воспалительной реакции через феномен «дырявой кишки», особенно ярко выраженный у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, что и объясняет наиболее высокую летальность данной категории больных и необходимость в длительной реабилитации в постковидном периоде (рисунок 2).

У пациентов с высокой инфицированностью SARS-CoV-2 в кишечнике выявлялось высокое обилие видов бактерий *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis* и *Morganella morganii* (таблица 1), а также высокая функциональная способность к биосинтезу нуклеотидов de novo, биосинтезу аминокислот и гликолизу (Zuo T. et al., 2020).

При этом у пациентов с низкой инфицированностью SARS-CoV-2 или ее отсутствием в кишечнике наблюдалось высокое содержание бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК): *Alistipes onderdonkii*, *Parabacteroides merdae*, *Bacteroides*

**Рисунок 2. Патофизиологическая взаимосвязь между кишечным дисбиозом и эндотоксемией при ожирении и повышенной тяжестью течения COVID-19**



*stercoris* и *Lachnospiraceae* 1\_1\_57 FAA (Zuo T. et al., 2020). Среди всех бактерий *Alistipes onderdonkii* был бактериальным видом, обилие которого показало отрицательную корреляцию со степенью тяжести COVID-19 (Zuo T. et al., 2020). Интересно, что виды *Alistipes* явля-



ются индол-положительными, участвуют в метаболизме триптофана-предшественника серотонина и в поддержании иммунного гомеостаза кишечника (Scarpellini E. et al., 2020). Это позже было подтверждено на животных, при проведении экспериментального исследования было показано, что метаболизм триптофана в кишечнике менялся в результате инфицирования SARS-CoV-2 (Li HY. et al., 2020).

Кроме того, гиперовоспалительная реакция у пациентов была связана с нарушением проницаемости кишечника и микробной транслокацией (Cardinale V. et al., 2020). Количество фекального кальпротектина, маркера воспаления кишечника, повышалось в кале пациентов с COVID-19 вследствие транслокации гранулоцитов и моноцитов/макрофагов в просвет кишечника, что дополнительно указывает на иммунную дисфункцию кишечника и изменение кишечного микробиома у пациентов с COVID-19 (Effenberger M. et al., 2020). Чтобы подтвердить, что инфекция SARS-CoV-2 действительно связана с возможностью изменения микробиома кишечника Sokol H. et al., 2021 использовали модель приматов (макаки-резусы и макаки-циномолгусы), зараженных SARS-CoV-2, и впоследствии проанализировали влияние инфекции SARS-CoV-2 на динамические изменения микробиома кишечника. Как оказалось микробиом кишечника постепенно менялся с 0-го по 13-й день после заражения, и в этот момент микробиом наиболее сильно отличался от исходного по изменению структуры фекального состава микробиоты. Эти экспериментальные данные лишний раз подтверждают, что инфекция SARS-CoV-2 безусловно способствует изменениям в микробном «пейзаже» кишечника. Значительно измененный состав кишечной микробиоты после инфекции SARS-CoV-2 как у людей, так и у экспериментальных животных позволяет предположить, что инфекция SARS-CoV-2 может вызывать системные воспалительные реакции в организме хозяина, приводящие к нарушению нормальной экологии микробиома кишечника.

В кишечнике человека также содержится большое количество грибов. Обилие условно-патогенных грибковых представителей *C. albicans*, *Candida auris* и *Aspergillus flavus* было выявлено в кале пациентов с COVID-19 (таблица1), при этом грибковые патогены,

связанные с пневмонией и респираторными симптомами, *A. flavus* и *Aspergillus niger*, были обнаружены в образцах фекалий у подгруппы пациентов с COVID-19 даже после разрешения заболевания (Zuo T. et al., 2020).

В другом исследовании изучалась микробиота кишечника как у пациентов, инфицированных COVID-19, так и H1N1 и было обнаружено увеличение количества грибов, в том числе *Candida*, в обеих группах пациентов (Lv L. et al., 2021). Кроме того, в этом исследовании было отмечено, что присутствие *A. niger* положительно коррелировало с наличием диареей у пациентов, в то время как обилие *Penicillium citrinum* было обратно пропорционально уровню СРБ в крови (Lv L. et al., 2021). В недавно проведенных работах сообщалось об инфекциях, вызванных аспергиллом, которые были выявлены в аспиратах из трахеи у пациентов с COVID-19. Как известно *Aspergillus* – это род вездесущих грибов, которые вызывают различные легочные симптомы и могут вызывать в организме хозяина иммунную дисфункцию и влиять на клинические особенности и течение заболевания (Baba R. et al.). Таким образом, условно-патогенная экспансия в микробиоте определенных грибов у пациентов с COVID-19 потенциально оказывает пагубное влияние на состав микробиома кишечника, и данный процесс продолжается даже после разрешения заболевания и выписки пациентов из стационара.

В дополнение к бактериям и грибкам кишечник человека также содержит огромное разнообразие вирусов, в совокупности известных как кишечный виром (Neil J.A., Cadwell K., 2018). Виром состоит как из РНК, так и из ДНК-вирусов, которые приводят к заражению своих эукариотических (людей, животных, растения) и прокариотических хозяев (бактерии) (Neil J.A., Cadwell K., 2018). Кишечный виром служит для модуляции иммунитета.

Путем секвенирования вирома фекальной ДНК было идентифицировано 19 видов вирусов, которые присутствовали у пациентов с COVID-19, в то время как 26 видов вирусов присутствовали в группе контроля – лиц без COVID-19 (Zuo T. et al., 2021). Среди них большинство (18 из 26 видов вирусов) ДНК-содержащих были повышены в фекалиях группы контроля без COVID-19, и они относились

к прокариотическим вирусам, в частности бактериофагам (16 из 18). Напротив, большее количество эукариотических вирусов (11 из 19 видов) было выявлено в фекалиях пациентов с COVID-19 (Zuo T. et al., 2021), что может быть результатом инфекции SARS-CoV-2. Как известно эукариотические вирусы могут активно воспользоваться иммунной дисфункцией в организме хозяина, развившейся после распространения инфекции SARS-CoV-2 (Zuo T. et al., 2021).

Аналогичным образом, дисбиоз кишечного вирома сохранялся наряду с дисбиозом бактериального микробиома кишечника даже после разрешения заболевания COVID-19 (Zuo T. et al., 2021). У пациентов с COVID-19 наблюдалась сильная корреляция между составом вирома и бактериальным микробиомом (Cao J. et al., 2021). Комбинированный анализ структуры вирома и бактериального микробиома при COVID-19 показал, что три вида бактерий, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides vulgatus* и *Ruminococcus gnavus* (обилие этих видов бактерий также было связано со степенью тяжести COVID-19), и бактериофаги *Microviridae* являются ключевыми видами, которые играют важную роль в опосредовании межмикробных взаимодействий в экологии кишечника (Cao J. et al., 2021).

## ГЛАВА 2. Ангиотензинпревращающий фермент-2 и микробиом кишечника

В настоящее время доказано, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) является местом связывания вируса с рецепторами организма хозяина при проникновении SARS-CoV-2 (Shang J., 2020). ACE2 высоко экспрессируется в дыхательных путях и кишечнике, особенно в эпителиальных клетках носа и колоноцитах человека (Hoffmann M. et al., 2020). Также было продемонстрировано, что ACE2 регулирует транспорт аминокислот, экспрессию антимикробных пептидов, микробную экологию и воспаление в кишечнике (Hashimoto T. et al., 2012). Эти данные подчеркивают взаимосвязь между экспрессией ACE2, инфекцией SARS-CoV-2 и микробиомом кишечника. В экспериментальном исследовании на мышинной модели было показано, что тип *Bacteroidetes* подавляет экспрессию ACE2, в то время как виды из представительства *Firmicutes* прояв-

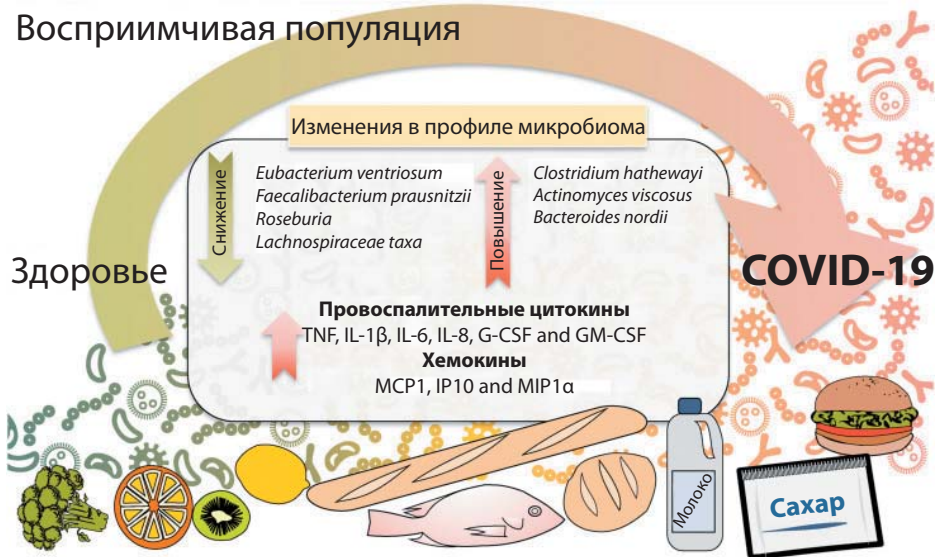
ляли различные эффекты в модуляции экспрессии ACE2 в толстой кишке мыши (Geva-Zatorsky N. et al., 2017). При исследовании микробиома кишечника у пациентов с COVID-19 было показано, что обилие видов в фекалиях *Bacteroidetes*, *Alistipes onderdonkii* и *Bacteroides ovatus* обратно коррелировало со степенью тяжести COVID-19, а дополнительное присутствие еще 4 видов, *Bacteroidetes*, *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* и *Bacteroides ovatus*, продемонстрировало обратную корреляцию с фекальной вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 (Zuo T. et al., 2020).

В проведенном ранее исследовании было показано, что среди этих видов, *Bacteroidetes*, *B. dorei*, ингибирует экспрессию ACE2 в толстой кишке (Geva-Zatorsky N. et al., 2017). и участвует в регуляции иммунного ответа в организме хозяина (Yoshida N., Emoto T., Yamashita T. et al., 2018). При этом у лиц с уже имеющимися хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет, гипертония, ожирение и ишемическая болезнь сердца, было отмечено низкое присутствие видов *Bacteroides*, что сопровождалось самой высокой заболеваемостью и смертностью от COVID-19 (Cai Q. et al., 2020; Fang L., Karakiulakis G., Roth M., 2020; Hill M.A., Mantzoros C., Sowers J.R., 2020) (рисунок 3).

Некоторые виды бутират-продуцентов (*Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides ovatus*) способны подавлять экспрессию ACE2, потенциально препятствуют проникновению коронавируса через кишечник и снижают вирусную нагрузку. **При этом снижение численности бутират-продуцирующих бактерий у пациентов с COVID-19 и соответствующее уменьшение продукции бутирата могут усугубить воспалительный ответ при вирусной пневмонии, способствуя развитию более тяжелых форм заболевания.**

Представленные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязей между вирусом SARS-CoV-2, микробиомом кишечника, экспрессией ACE2 и иммунитетом хозяина, которые лежат в основе различных иммунных реакций, возникающих на фоне инфицирования SARS-CoV-2 и, следовательно, формировании той или иной степени тяжести заболевания в организме инфицированного пациента.

## Рисунок 3. Характер изменений кишечной микробиоты у пациентов с уже имеющимися хроническими заболеваниями в сочетании с COVID-19



### Гипотеза

Высокая смертность от COVID-19 чаще встречается у пожилых, особенно при сочетании с ожирением и диабетом. Эти состояния могут быть ассоциированы с дисбиозом микробиоты кишечника.

### Возможные механизмы усиления иммунного ответа при COVID-19

**Пробиотики:** усиливают активность популяции Т-клеток (Т-супрессоров, Т-хэлперов (CD4+), НК-клеток, повышают уровень ИЛ-10, фагоцитарную активность полиморфноядерных клеток.

**Пребиотики:** участвуют в созревании, дифференцировке, репродукции лимфоцитов и макрофагов, активируют ретикулоэндотелиальную систему, увеличивают пропорцию CD8+.

Предшествующее состояние при COVID-19	Дисбиоз кишечной микробиоты
<b>Ожирение</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ <i>Akkermansia muciniphila</i></li> <li>↓ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i></li> <li>↓ <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i></li> <li>↓ <i>Bacteroides uniformis</i></li> <li>↓ <i>Bacteroides xylanisolvens</i></li> <li>↓ <i>Bacteroides ovatus</i> and <i>Bacteroides</i> sp.</li> <li>↓ <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> ratio</li> </ul>
<b>Сахарный диабет 2-го типа</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ <i>Ruminococcus</i></li> <li>↑ <i>Fusobacterium</i></li> <li>↑ <i>Blautia</i></li> <li>↓ <i>Bifidobacterium</i></li> <li>↓ <i>Bacteroides</i></li> <li>↓ <i>Faecalibacterium</i></li> <li>↓ <i>Akkermansia</i></li> <li>↓ <i>Roseburia</i></li> </ul>
<b>Пожилый возраст</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ <i>Bacteroidetes</i></li> <li>↓ <i>Firmicutes</i></li> </ul>

## ГЛАВА 3. Ось «кишечная микробиота – легкие»

Микробиота кишечника может оказывать влияние на физиологические процессы в организме хозяина, такие как синтез метаболитов и других компонентов. Находясь в симбиотическом состоянии, кишечная микробиота укрепляет состояние здоровья благодаря полезным местным и системным взаимодействиям с организмом хозяина, особенно за счет регулирования врожденного и адаптивного иммунитета и обеспечения защиты от патогенной колонизации кишечника и других органов (например, легкие), создавая таким образом ось «кишечник – легкие» (Marsland B.J., Trompette A., Gollwitzer E.S., 2015). Следовательно, нарушение состава микробиоты кишечника (дисбактериоз), которое может возникнуть в результате изменения диеты или употребления антибиотиков, отрицательно влияет на состав микробиоты легких, иммунитет и может предрасполагать к респираторным заболеваниям (Budden K.F. et al., 2017). Имеются данные, что более низкое разнообразие состава кишечной микробиоты со значительным сокращением бактерий-продуцентов КЦЖК, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, приводит к увеличению риска возникновения астмы и муковисцидоза у детей (Bruzzeese E. et al., 2014). В связи с этим было показано, что на функцию легких и иммунитет могут воздействовать ферментируемые волокна, которые влияют на состав микробиоты кишечника и ее метаболический профиль, особенно повышая синтез КЦЖК. Диета с высоким содержанием клетчатки способствует снижению смертности от респираторных заболеваний за счет снижения синтеза медиаторов воспаления, таких как ИЛ-8, (King D.E. et al., 2007), ИЛ-6 и СРБ (Trompette A. et al., 2014).

Существует связь между приемом антибиотиков в раннем детстве и развитием астмы и аллергических заболеваний, что может быть вызвано изменением состава микробиоты кишечника (Ni J. et al., 2019). Более того, нарушение состава микробиоты кишечника, вызванное лечением антибиотиками, снижает защиту легких от респираторных патогенов, таких как синегнойная палочка, золотистый стафилококк, микобактерия туберкулеза и вирус гриппа А, из-за нарушения легочного иммунитета (Ichinohe T. et al., 2011).



Дыхательные пути заселены микробиотой, содержащей такие типы, как *Firmicute*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* (Yu G. et al., 2016). Также в составе нормальной микробиоты легких присутствуют представители родов *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus* и *Pseudomonas* (Dickson R.P., Huffnagle G.B., 2015). Процесс перемещения и элиминации бактерий через легкие и скорость их пролиферации определяет состав микробиоты легких (Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B., 2014). Кроме того, имеются сведения, что изменения в составе микробиоты легких может влиять на микробиоту кишечника через системный кровоток (Sze M.A. et al., 2014).

Бактерии и иммуногенные компоненты могут распространяться через лимфатическую систему кишечника и далее через системное кровообращение в легкие. Следовательно, бактериальная очистка альвеолярных макрофагов, рекрутирование нейтрофилов и антибактериальные факторы, происходящие из эпителия бронхов, зависят от состава кишечной микробиоты и ее производных (Dumas A. et al., 2018). Более того, взаимодействие между характером принимаемой человеком пищи и микробиотой кишечника определяет иммунитет, что отражается и на нормальном функционировании легких (Anand S., Mande S.S., 2018). Как правило, диета является ключевым фактором, влияющим на функционирование кишечника, состав микробиоты и профиль КЦЖК. Например, увеличение жирных кислот в рационе питания может повлиять на иммунитет в просвете кишечника, поскольку насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты считаются агонистами и антагонистами TLR соответственно и влияют на состав микробиоты кишечника (Hwang D.H., Kim J.A., Lee J.Y., 2016). Более того, КЦЖК, которые в основном производятся из пищевых волокон путем бактериальной ферментации, напрямую связаны с поддержанием иммунного гомеостаза через различные механизмы: усиление целостности кишечного эпителия; повышение уровня бокаловидных клеток, продуцирующих муцин; увеличение продукции в кишечнике IgA; увеличение срока жизни кишечных клеток и их репарации посредством активации NLRP3; увеличение продукции противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (Jardou M., Lawson R., 2021; Gasmi A. et al., 2021; Hu J. et al., 2021).

Роль КЦЖК (бутирата) в профилактике воспалительных процессов в кишечнике реализуется через подавление активности гистондеацетилазы (HDAC), следствием чего является индукция экспрессии Foxp3 + Treg клеток толстой кишки (Smith P.M. et al., 2013). Более того, в симбиотическом состоянии КЦЖК способствуют сохранению постоянства бактериального сообщества кишечника посредством кишечной гипоксии, в результате процессов преобладания в метаболизме колоноцитов бета-окисления жирных кислот и окислительного фосфорилирования в митохондриях (Varga T., Czimmerer Z., Nagy L., 2011). Кроме того, продукция микробиотой кишечника КЦЖК обладает регулирующими кроветворение эффектами в костном мозге. Циркулирующие КЦЖК могут проникать в костный мозг и влиять на легочный иммунитет при аллергических заболеваниях дыхательных путей и респираторных инфекциях (например, грипп) путем дифференциации общих предшественников дендритных клеток (CDP), макрофагов и предшественников дендритных клеток (MDP) (Dang A.T., Marsland B.J., 2019).

В костном мозге предшественники дендритных клеток CDP и два подтипа моноцитов, включая Ly6C+ (Gr1+), воспалительные моноциты и Ly6C- (Gr1-) синтезируются из предшественников дендритных клеток. При развитии воспалительного процесса, такого как вирусные инфекции, тяжелое повреждение тканей вызывается неконтролируемыми иммунными ответами, такими как повышенная дифференцировка воспалительных моноцитов Ly6C и макрофагов, которые могут вызвать иммунопатологический процесс в легочной ткани (Geissmann F. et al., 2010).

При изучении влияния кишечной микробиоты на кроветворение в костном мозге и эффективность легочного иммунитета было выявлено, что диета с высоким содержанием клетчатки и метаболитов (КЦЖК) положительно влияет на кроветворение в костном мозге, увеличивая продукцию Ly6C- (Gr1-) патрулирующих подтипов моноцитов. Известно, что повышенный уровень патрулирующих моноцитов смягчает повреждение тканей за счет увеличения количества альтернативно активируемых макрофагов (ААМ) в дыхательных путях, которые участвуют в защите и репарации тканей от повреждения (Geissmann F. et al., 2010). Кроме того, КЦЖК способ-



ствуют усилению функциональной активности эффекторных Т-клеток CD8+, направленных против вирусов гриппа путем изменения метаболизма Т-клеток (Trompette A. et al., 2018).

Деаминотиозин (ДАТ) является еще одним микробным метаболитом, продуцируемым путем метаболизма флавоноидов и аминокислот. Увеличение данного метаболита коррелирует с активностью IFN I-го типа, который в свою очередь играет ключевую роль в противовирусном иммунитете. Представитель кишечной микробиоты *Clostridium orbiscindens* может производить ДАТ из флавоноидов, тем самым повышая защитный эффект от инфицирования вирусом гриппа и снижая смертность экспериментальных мышей, инфицированных вирусом гриппа (Steed A.L. et al., 2018).

В ряде исследований указывается, что метаболиты, которые синтезируются представителями кишечной микробиоты, включая *Bacteroides fragilis*, *Akkermansia muciniphila* и *Faecalibacterium prausnitzii*, могут оказывать важные иммуномодулирующие эффекты (Conte L., Toraldo D.M., 2020).

Воздействие на состав кишечной микробиоты за счет применения пре-/пробиотических средств может также благоприятно влиять и на течение респираторных вирусных инфекций и пневмонии. Кроме того, доказано положительное действие постбиотиков в регуляции иммунитета при различных бронхолегочных заболеваниях, включая астму, ХОБЛ и респираторные инфекции. Постбиотики являются инактивированными микробными компонентами, растворимыми факторами и метаболитами, которые секретируются или высвобождаются живой микробной клеткой или ее лизатом (Żółkiewicz J. et al., 2020).

Имеются результаты экспериментальных исследований, демонстрирующих положительные эффекты пробиотиков у мышей, инфицированных вирусом гриппа. Интраназальное или пероральное введение *Lactobacillus plantarum* DK119 обладало защитными свойствами от смертельной дозы вируса гриппа А путем стимуляции активности дендритных клеток и макрофагов, а также увеличения продукции ИЛ-12 и IFN- $\gamma$  в бронхоальвеолярной жидкости (Park M.K. et al., 2013). Пероральное введение штамма *L. paracasei* CNCM 1 1518 способствовало быстрой активации иммунной

системы, для начала элиминации вируса гриппа за счет ранней стимуляции провоспалительных цитокинов и привлечения иммунных клеток. После вирусной инфекции применение *L. paracasei* улучшало состояние тканевого гомеостаза за счет продукции ИЛ-13 и ИЛ-15 Т-клетками, что способствовало гиперплазии эпителиальных клеток легких во время воспаления, по сравнению с мышами из группы контроля, не получавшими пробиотик (Belkacem N. et al., 2017). В экспериментальном исследовании было показано, что более высокий уровень смертности и снижение противовирусного ответа на инфекцию вирусом гриппа отмечалось у мышей с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров, по сравнению с мышами из группы контроля (Smith A.G. et al., 2007). В другом исследовании для защиты легочной ткани от воспаления у мышей с ожирением и нарушением иммунитета успешно применялось пероральное введение инактивированного нагреванием *L. gasseri TMC0356* (постбиотик) (Yoda K. et al., 2012). Следовательно, данные экспериментальных исследований наглядно отражают повышенную восприимчивость мышей с ожирением к респираторным вирусным инфекциям из-за нарушения иммунной регуляции, контролируемой кишечной микробиотой. Данные результаты отчасти объясняют высокую летальность и тяжесть течения SARS-CoV-2 среди лиц с ожирением.

Результаты нескольких клинических исследований подтвердили иммуномодулирующую роль лечения пробиотиками до проведения вакцинации от гриппа, показавшего увеличение иммунного ответа на вакцинацию. Так предшествующее вакцинации применение *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium animalis* и *Lactobacillus paracasei* улучшило иммуногенность к вакцине против штамма гриппа H3N2 (Davidson L.E. et al., 2011; Rizzardini G. et al., 2012).

Таким образом, оценка метаболитов микробиоты кишечника потенциально может быть использована для скрининга прогрессирования заболевания SARS-CoV-2 (Aktas B., Aslim B., 2020). Следовательно, состав микробиоты кишечника, напрямую связанный с характером питания, может определять иммунитет легких, изменяя врожденные и адаптивные иммунные ответы. Изложенные факты указывают на то, что существуют важные аспекты существо-

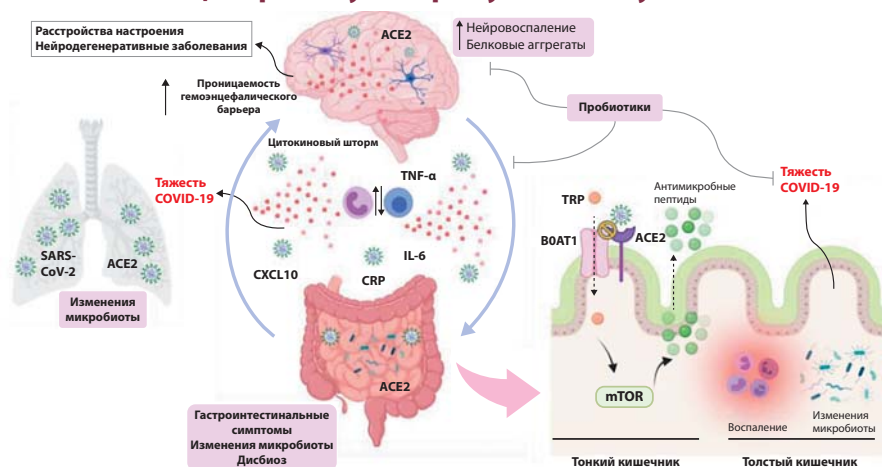
вания оси «кишечная микробиота – легкие», которые могут рассматриваться как многообещающие цели в профилактике и лечении инфекции SARS-CoV-2.

## ГЛАВА 4. Дисбаланс кишечной микрофлоры и неврологические проявления SARS-CoV-2

Известно, что некоторые пациенты с SARS-CoV-2 испытывают потерю обоняния, что позволяет предположить возможность проникновения SARS-CoV-2 в нервную систему в обонятельную луковицу через рецептор TRPMSS2 (Dolatshahi M., Sabahi M., Aarabi M.H., 2021). После того, как SARS-CoV-2 проникает в желудочно-кишечный тракт, он также может достигать центральной нервной системы посредством прямой нейроинвазии или непрямым путем через иммунную активацию кишечной нервной системы или афферентным путем через кишечный блуждающий нерв (Bostanciklioglu M., 2020). Таким образом, SARS-CoV-2 может ретроградно вторгаться в глиальные клетки центральной нервной системы через кишечную нервную систему после вторжения в желудочно-кишечный тракт, вызывая неврологические симптомы (Chaves Andrade M., Souza de Faria R., Avelino Mota Nobre S., 2020). Имеется предположение, что такие терапевтические методы, как стимуляция блуждающего нерва, могут подавлять нейроинвазию COVID-19 (Chaves Andrade M., Souza de Faria R., Avelino Mota Nobre S., 2020).

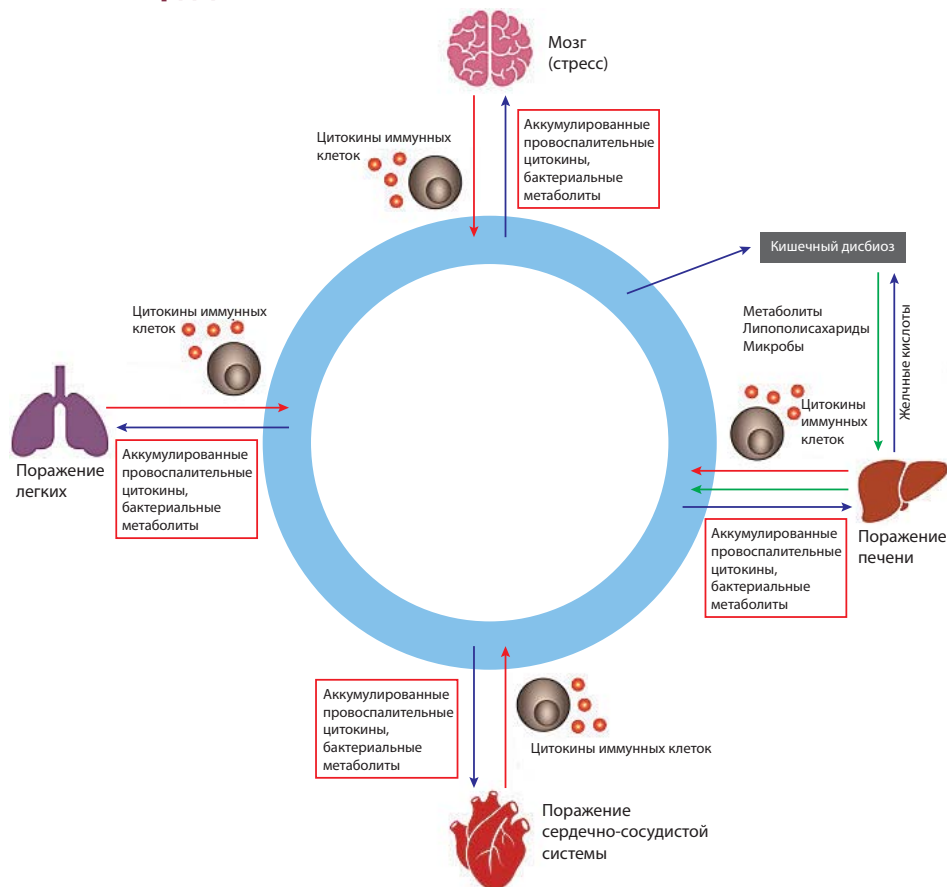
Способность вируса SARS-CoV-2 нарушать функцию кишечного барьера аналогична способности многих других вирусов с последующим распространением кишечных микробов и запуском системного воспаления (Villapol S., 2020). Высокие концентрации провоспалительных цитокинов: интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) – обнаружены в крови больных COVID-19 (Han H. et al., 2020). Данные цитокины проходят через системный кровоток и изменяют проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) (Serra D., Almeida L.M., Dinis T.C.P., 2019) (рисунок 4).

## Рисунок 4. Влияние дисбаланса кишечной микробиоты при SARS-CoV-2 на центральную нервную систему



Запуск системного воспаления увеличивает уровень циркулирующих реактивных форм кислорода, которые могут в дальнейшем влиять на ствол мозга и головной мозг (Ke Y. et al., 2018) (рисунок 5). Мозг имеет ограниченную антиоксидантную защиту и поэтому, как известно, склонен к оксидативному стрессу (Nuzzo D., Picone P., 2020). Окислительный стресс вызывает нейровоспаление и повреждение митохондриальной ДНК в ядре одиночного пути (Fu M.H. et al., 2019). Экспериментальные работы на стерильных мышах, без кишечной микробиоты, также показывают, что кишечный дисбактериоз сопровождается нарушением целостности ГЭБ, с последующим проникновением провоспалительных цитокинов в головной мозг и развитием нейровоспаления (Braniste V. et al., 2014). Кроме того, в кишечнике начинает синтезироваться альфа-синуклеин из-за опосредованного SARS-CoV-2 цитокинового шторма и бактериальных эндотоксинов (в основном ЛПС) и впоследствии альфа-синуклеин транспортируется в мозг через блуждающий нерв, вызывая повреждение нейронов (Follmer C., 2020). ЛПС также может самостоятельно достигать головного мозга, вызывая нейровоспаление и нарушение функции ГЭБ (Braniste V. et al., 2014). Еще одним важным механизмом, лежащим в основе проникновения SARS-CoV-2 в головной мозг, является обратный аксональный транспорт от периферических нервов (Meinhardt J. et al., 2021).

**Рисунок 5. Системное влияние SARS-CoV-2 на легкие, мозг, печень, сердце**



Повреждение ЦНС может быть также вызвано прямыми нейротропными или нейроиммунными эффектами SARS-CoV-2 на ствол головного мозга (Groiss S.J. et al., 2020).

Преобладающие гипотезы, объясняющие скрытую гипоксию, связанную с COVID-19, основаны на присутствии у пациентов гипокапнии (низкого уровня  $\text{PaCO}_2$  в крови), которая предотвращает поражение ствола головного мозга (Barreto-Filho J.A. et al., 2021). Во время гипоксии, вызванной инфекцией SARS-CoV-2, в головном мозге повышается скорость метаболизма и увеличивается продукция лактата, при этом мозговой кровоток, который не нарушен, избавляет организм от избытка  $\text{CO}_2$  во время процесса дыхания

(Machado B.H., Paton J.F.R., 2021). Эта развившаяся гипокапническая гипоксия может препятствовать функции центральных хеморецепторов и вызывать возникновение одышки. Исследование с участием небольшой группы пациентов с COVID-19 показало, что  $\text{PaCO}_2$  ниже 39 мм рт. ст. притупляет ответ ЦНС на гипоксию (Tobin M.J., Laghi F., Jubran A., 2020). При гипертермии, распространенной при COVID-19, у пациентов кривая диссоциации  $\text{O}_2$  смещается вправо (вызывая десатурацию гемоглобина), что приводит к отсутствию стимулирования каротидных хеморецепторов и способствует развитию скрытой гипоксии. Нарушенная функция дыхания и целостность ГЭБ у пожилых людей и пациентов с сахарным диабетом позволяют объяснить широкую распространенность скрытой гипоксии у этой категории инфицированных COVID-19.

Блуждающий нерв образует главный нервный путь, соединяющий кишечник и головной мозг и также участвует в иннервации дыхательных путей и ядра одиночного пути (Fulling C., Dinan T.G., Cryan J.F., 2019). При формировании кишечного дисбактериоза модулируется вагус-тональный сигнал, который может нарушить входную сигнализацию ядра одиночного пути, тем самым влияя на дыхание (Fulling C., Dinan T.G., Cryan J.F., 2019). Повреждение рецепторов блуждающего нерва в легких и механорецепторов дыхательных мышц объясняет отсутствие клинически выраженной одышки у пациентов с COVID-19 (Baig A.M., 2020). Метаболиты, высвобождаемые кишечными микробами, приводят к изменению иммунно-воспалительных реакций в ЦНС (Zhu S. et al., 2020). Следовательно, как воспалительные медиаторы вызывают процесс нейродегенерации в ЦНС, так и процесс нейровоспаления в кишечнике, вызванный дисбактериозом, что сопровождается нарушением функции дыхательного центра и может быть потенциальным механизмом скрытой гипоксии (Zhu S. et al., 2020). Таким образом, дисбактериоз кишечника может являться критическим дерегулятором нейрональной функции.

Микробиота кишечника синтезирует несколько нейротропных метаболитов, нейротрансмиттеров, пептидов, синтез которых может значительно изменяться у пациентов с COVID-19 (таблица 2) (Zuo T. et al., 2020).

**Таблица 2. Нарушение синтеза нейротропных метаболитов за счет изменения видового состава кишечной микробиоты у пациентов с COVID-19**

Вид бактерии	Характер изменений синтеза при COVID-19	Микробный метаболит, нейротрансмиттер	Физиологическая функция метаболита и нейротрансмиттера
<i>E. rectale</i> , <i>F. prausnitzii</i>	Снижение синтеза	Бутират	Нейропротективный, противовоспалительный, антиоксидантный
<i>Roseburia sp.</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Ruminococcus</i>	Снижение синтеза	Пропионат	Нейропротективный, противовоспалительный, антиоксидантный
<i>Bifidobacterium sp</i>	Снижение синтеза	Ацетат	Нейропротективный, противовоспалительный
<i>B. dorei</i> , <i>B. ovatus</i> , <i>B. caccae</i> , <i>B. vulgatus</i>	Увеличение синтеза	γ-аминомасляная кислота (ГАМК)	Нейроингибитор
<i>Enterococcus sp.</i> , <i>Clostridium sp.</i>	Увеличение синтеза	Дофамин	Нейроингибитор, притупляет легочную вентиляцию под воздействием нормокапнической гипоксии
<i>Corynebacterium sp.</i> , <i>Brevibacterium sp.</i> , <i>Ruminococcus sp.</i>	Снижение синтеза	Глутамат	Нейростимулятор

Как было отмечено ранее, при COVID-19 наблюдается снижение представителей микробиоты продуцирующих КЦЖК, таких как *Firmicutes*, например, *Roseburia*, *Eubacterium* и *F. prausnitzii* (Zuo T. et al., 2020.). В настоящее время доказано, что бутират и пропионат регулируют синтез серотонина, дофамина, адреналина и норадреналина, которые изменяют нейрохимические процессы в головном мозге (Oleskin A.V., Shenderov B.A., 2016). Кроме того, КЦЖК, особенно



бутират, поддерживают целостность кишечного барьера, тем самым поддерживая и целостность ГЭБ, проявляя нейропротекторный эффект (Silva Y.P., Bernardi A., Frozza R.L., 2020), и даже способны подавлять рецепторы АПФ2 в органоидах толстой кишки крыс, что было доказано в экспериментальном исследовании (Li J. et al., 2021). Также в эксперименте было показано, что дыхательный центр и каротидный синус мышей реагировали на КЦЖК с помощью Olfr78, Gs-связанного рецептора, участвующего в чувствительности к гипоксии от легкой до умеренной степени (Torres-Torrelo H. et al., 2018). Эти данные свидетельствуют о том, что опосредованное SARS-CoV-2 истощение синтеза КЦЖК может ухудшить восприятие гипоксии на фоне SARS-CoV-2.

В отличие от SARS-CoV-2, другие вирусы, поражающие дыхательную систему, такие как вирус гриппа и респираторно-синцитиальный вирус, не имеют никакой связи с формированием скрытой гипоксии, при этом их течение ассоциировано с увеличением синтеза КЦЖК и валерата (Groves H.T. et al., 2020).

Имеются данные о повышении содержания серотонина (5-гидрокси-триптамин, 5-НТ) в плазме у пациентов с COVID-19 с диареей (Ha S. et al., 2021). 5-НТ – это гормон и нейротрансмиттер, имеющий моноаминовую структуру. Синтез 5-НТ начинается с аминокислоты L триптофана, которая превращается в 5-гидрокси-триптофан (5-НТП) с участием фермента триптофангидроксилазы. 5-НТП затем быстро декарбоксилируется при участии декарбоксилазы с образованием 5-НТ (Höglund E., Overli Ø., Winberg S., 2019). TPH1-зависимый синтез 5-НТ происходит в энтерохромаффинных (EC) клетках желудочно-кишечного тракта, в то время как TPH2 участвует в синтезе 5-НТ в клетках желудочно-кишечного тракта, центральной нервной и кишечной нервной систем (Israelyan N. et al., 2019). Показатели 5-НТ в плазме повышаются у пациентов с COVID-19 и напрямую связаны с тяжестью симптомов COVID-19. Кроме того, у пациентов с COVID-19 с диареей отмечался повышенный уровень 5-НТ в плазме и более низкий коэффициент 5-НIAA / 5-НТ в плазме по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с COVID-19 без диареи (Ha S. et al., 2021). Эти данные позволяют предположить, что 5-НТ не распадается на 5-НIAA, и 5-НТ остается у некоторых пациентов с COVID-19



в повышенной концентрации в течение более длительного времени, в результате чего возникает диарея. Таким образом, регулирование количества 5-НТ может быть потенциальным терапевтическим методом в ведении пациентов с COVID-19 с диареей.

## ГЛАВА 5. Коррекция нарушений микробиома кишечника – как потенциальная «мишень» в комплексной терапии COVID-19

### 5.1. Коррекция питания и витаминного баланса

Коррекция пищевого рациона является удобным и безопасным способом снизить риск заболеваемости SARS-CoV-2, а в случае возникновения заболевания снизить тяжесть его течения. Как было отмечено ранее, при инфекции SARS-CoV-2 происходит чрезмерный синтез провоспалительных цитокинов с развитием острой воспалительной реакции, следовательно, поступление в организм питательных веществ, обладающих противовоспалительным потенциалом и антиоксидантным эффектом может быть полезным в комплексной терапии пациентов с COVID-19. В настоящее время к таким диетическим компонентам относят омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, витамины, цинк, полифенолы растительного происхождения (например, флавоноиды и фенольные кислоты), полисахариды и множество трав из традиционной Китайской медицины (Iddir M. et al., 2020).

Включение в рацион питания **пищевых волокон** способствует защите от нарушения целостности кишечного барьера и может ограничивать бактериальную транслокацию в системный кровоток, в то время как диета с высоким содержанием жиров и белков коррелирует с дисфункцией слизистого барьера (Camilleri M. et al., 2019). Потребление пищевых волокон изменяет также состав микрофлоры кишечника и увеличивает относительную долю КЦЖК, которые проявляют противовоспалительные свойства через рецепторы жирных кислот, таких как рецептор, связанный с G-белком (GPCR) 41 и 43 (Conte L., Toraldo D.M., 2020).

Проведенное многоцентровое ретроспективное исследование с включением более чем 7300 человек выявило, что летальные исходы у пациентов с COVID-19 с имеющимся сахарным диабетом 2-го типа, у которых, как известно, отмечается наиболее высокий уровень смертности, могут быть уменьшены с помощью достижения хорошего контроля за уровнем глюкозы в крови (Zhu L. et al., 2020). Это лишний раз подчеркивает целесообразность включения в рацион питания пациентов с COVID-19 диеты с низким гликемическим индексом с преобладанием зелени, овощей и фруктов для улучшения результатов лечения у госпитализированных пациентов.

**Оптимальным пищевым волокном, обладающим комплексным механизмом действия на кишечник и весь организм, является псиллиум (Мукофальк).** Мукофальк является лекарственным препаратом растительного происхождения, состоящим из оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник овальный, 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 нарушения функций кишечника (рисунк б).

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 ксилосодержащими боковыми цепями) представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты (уровня ХС); обеспечивает также «смазывание» стула при запоре; при диарее способствует закрепляющему действию за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов.

Фракция С (15%) – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция, которая способствует замедлению эвакуации

**Рисунок 6. Основные эффекты различных фракций псиллиума**

Фракция псиллиума	Механизм действия	Клинический эффект
<b>I. Неферментируемая фракция</b>	<b>Нормализация моторики кишечника</b>	<b>Слабительное действие</b>
<b>II. Гель-формирующая фракция</b> Высокоразветвленный арабиноксилан, частично ферментируемый 	<b>Формирует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины</b>	<b>Антидиарейное действие</b> <b>Гиполипидемическое действие</b> <b>Слабительное действие</b> <b>Противовоспалительное действие</b>
<b>III. Быстроферментируемая кишечными бактериями фракция</b>	<b>Рост бифидо- и лактобактерий</b>	<b>Пребиотическое действие</b> <b>Противовоспалительное действие</b>

из желудка (более раннее развитие чувства насыщения, что имеет значение в лечении ожирения) и обладает пребиотическим действием (эта фракция является субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника и распадается до КЦЖК. Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимуляцией роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием КЦЖК, в основном ацетата, пропионата и бутирата, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки. Чрезвычайно важно, что КЦЖК оказывают прямой противовоспалительный эффект. Они не только позитивно влияют на функциональное состояние кишечного эпителия, регулируя пролиферацию и дифференциацию клеток, но и оказывают модулирующее воздействие на общий и местный иммунитет, имеют десенсибилизирующие свойства.

За счет сочетания разных типов пищевых волокон Мукофальк обладает разнообразными терапевтическими эффектами (рисунок 7).

### Рисунок 7. Основные терапевтические эффекты Мукофалька (псиллиум)



Важно отметить, что **Мукофальк является лекарственным препаратом, и сырье псиллиума, которое используется для его производства, проходит именно фармацевтический контроль качества.** И часто сырье, которое используется в составе биологически активных добавок, содержащих псиллиум, не отвечает стандартам качества фармацевтического производства и не может быть использовано для производства Мукофалька. Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофалька используется качественное сырье псиллиума, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля качества Евросоюза. Это особенно важно, поскольку псиллиум является растительным сырьем, которое необходимо контролировать в плане зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов.

На фоне достаточного поступления в организм **витамина D** отмечается уменьшение заражения респираторными инфекциями, такими как грипп, при этом у пациентов с SARS-CoV-2 наблюдалось снижение концентрации 25-гидроксивитамина D (25 (OH) D)

в плазме крови. Более того, как оказалось, люди с дефицитом витамина D подвержены более высокому риску заражения с SARS-CoV-2 (Meltzer D.O. et al., 2020). Одновременный прием витамина D вместе с предшественником глутатиона L-цистеином значительно увеличивает уровень 25 (ОН) D в сыворотке и увеличивает экспрессию гена регуляции витамина D, что, в свою очередь, снижает окислительный стресс и воспалительные реакции у пациентов с COVID-19 (Jain S.K., Parsanathan R., 2020). Прием витамина D у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, ослабляет синтез провоспалительных цитокинов, таких как интерферон (IFN) - $\gamma$ , ИЛ-6, ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ , путем ингибирования NF- $\kappa$ B и другими путями (Tan C.W. et al., 2020; Orru V. et al., 2020).

На связанные с инфицированием COVID-19 воспалительные сигнальные пути, включая NF- $\kappa$ B, митоген-активированную протеинкиназу (MAPK) и фосфатидилинозитол-3-киназа / протеинкиназу B (PI3K /AKT), а также пути врожденного иммунного ответа, такие как Toll-подобная сигнализация и NOD-подобная сигнализация и регуляция, может оказывать положительное влияние комбинация куркумина, витамина C и глицирризиновой кислоты (Chen L. et al., 2020). Известно, что витамин C улучшает иммунное состояние за счет усиления дифференцировки и пролиферации B- и T-клеток, а выраженный дефицит витамина C связан с высокой заболеваемостью пневмонией и инфекциями дыхательных путей (Carr A.C., 2020). Внутривенное введение витамина C сопровождается значительным снижением концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 (Carr A.C., Rowe S., 2020). Глицирризиновая кислота и куркумин обладают противовирусным, противовоспалительным, противораковым и иммуномодулирующим действием, однако, поскольку патогенетический механизм короновиральной инфекции до конца не ясен, протекторные свойства данных субстанций требуют дальнейшего глубокого изучения (Chen L. et al., 2020). Следует также оценить возможные риски токсического влияния глицирризиновой кислоты на органы желудочно-кишечного тракта, особенно у пациентов с гастроинтестинальными формами covid-инфекции. Применение комбинации витамина D / магния / витамина B12 сопровождается значительным снижением последующей потребности в кислородной терапии и/или интенсивной терапии у пожилых пациентов

с COVID-19 (Tan C.W. et al., 2020). Витамин В12 имеет решающее значение для поддержания здорового микробиома кишечника, который играет важную роль в иммунных ответах (Tan C.W. et al., 2020). Жирорастворимый витамин Е действует как антиоксидант, который улавливает активные формы кислорода (АФК) и подавляет разрушительные эффекты гипервоспалительной реакции (Cervantes-Perez E. et al., 2020). Кроме того, добавление в рацион витамина Е стимулирует функцию Т-лимфоцитов и обеспечивает защиту от инфекций верхних дыхательных путей (Bencivenga L., Rengo G., Varricchi G., 2020).

Другим ключевым микроэлементом, необходимым пациентам с COVID-19, является **селен**, достаточное содержание которого положительно влияет на выздоровление пациентов (Bermano G. et al., 2020). Достаточное содержание в организме селена регулирует экспрессию глутатионпероксидазы 1 (GPX1), цитозольного селен содержащего фермента, известного своими антиоксидантными свойствами. Антиоксидантный фермент GPX1 снижает выработку активных форм кислорода и в дальнейшем ведет к мутациям в вирусном геноме (Seale L.A. et al., 2020). Кроме того, данный фермент также участвует в ингибировании провоспалительной активации NF-κB и дальнейшей ядерной транслокации (Zhang J. et al., 2020).

Пожилые люди с дефицитом питательных веществ, таких как витамин С, витамин D, кальций, фолиевая кислота и цинк, характеризуются более тяжелым и прогностически неблагоприятным течением SARS-CoV-2 (Zabetakis I. et al., 2020). Фолиевая кислота принимает участие в ингибировании протеазы фурина и инактивации химо-трипсिनотипной протеазы (Acosta-Elias J., Espinosa-Tanguma R., 2020). Дефицит цинка (Zn<sup>2+</sup>) способствует нарушенному клеточному иммунному ответу и повышенной подверженности различным инфекциям. При этом увеличение внутриклеточного содержания Zn<sup>2+</sup> приводит к нарушению репликации вирусной РНК, включая SARS-CoV-2, где Zn<sup>2+</sup> ингибирует РНК зависимую полимеразу (RdRp) и тем самым связывание вируса с организмом хозяина (Quiles J.L. et al., 2020). Среди пациентов с COVID-19 дефицит железа сильно связан с усилением активности воспаления и более длительным пребыванием в стационарах (Junaid K. et al., 2020).

Полезные для здоровья соединения, включая минералы, антиоксиданты, фитохимические вещества, витамины, присутствующие во фруктах и овощах, могут оказывать антиоксидантное, противовоспалительное и противовирусное действие при различных неинфекционных и инфекционных заболеваниях (Zabetakis I. et al., 2020). Аллиин, соединение сульфоксида S-аллилцистеина, присутствующее в чесноке, оказывает ингибирующее действие на 3CLpro, протеазу, которая играет жизненно важную роль в репликации SARS-CoV-2 (Khubber S. et al., 2020). Сальвианоловая кислота и куркумин могут связываться с 3CLpro протеазой с большей афинностью (Ibrahim M.A.A. et al., 2020). Ресвератрол действует как противовоспалительная молекула, которая ингибирует путь NFκB и тем самым снижает концентрацию в крови провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО-α, резкое повышение концентрации которых выявляется при тяжелой инфекции SARS-CoV-2 (Benedetti F. et al., 2020). Морской огурец (*Stichopus japonicus*) содержит сульфатный полисахарид, который показал значительную противовирусную активность против инфекции SARS-CoV-2 (Song S. et al., 2020).

## **5.2. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)**

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), включая эйкозапентаеновую кислоту и докозагексаеновую кислоту, продемонстрировали противовоспалительные эффекты за счет подавления NF-κB пути (Weill P. et al., 2020). Недавнее исследование показало, что ПНЖК омега-3 могут связываться с белковыми шипами SARS-CoV-2, тем самым предотвращая проникновение вируса в клетки хозяина (Vivar-Sierra A. et al., 2021). Эффект омега-3 ПНЖК на инфекцию SARS-CoV может быть также косвенно связан с микробиотой кишечника. Исследования показали, что добавки с омега-3 ПНЖК и ее метаболит – докозагексаеновая кислота улучшали состав кишечной микробиоты (Yu H.N. et al., 2014). Так, добавление омега-3 здоровым людям увеличивало количество полезных *Bifidobacterium*, *Roseburia* и *Lactobacillus* (Watson H. et al., 2018). В другом исследовании также было показано, что включение в пищу людей 500 мг омега-3 сопровождалось увеличением роста в кишечнике *Coprococcus spp.* и *Bacteroides spp.* и уменьшением содержания *Colinsella spp.*, бакте-



рии, значительный рост которой отмечен у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, а также у людей повышалось содержание КЦЖК (Vijay A. et al., 2021). В экспериментальном исследовании на крысах было показано, что кормление животных омега-3 (маслом из семян льна) сопровождалось снижением уровня глюкозы в крови за счет снижения уровня ЛПС и провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , а также увеличения синтеза КЦЖК (Zhu L. et al., 2020).

### 5.3. Пребиотики

Пребиотики представляют собой определенные диетические компоненты, содержащие пищевые волокна, включая фруктаны и галактаны, которые могут перевариваться только кишечными микробами, для последующей стимуляции накопления пробиотиков. Например, клетчатка на растительной основе может способствовать росту пробиотиков *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* и уменьшению размножения условно-патогенных бактерий (например, *Clostridium*) (Iddir M. et al., 2020). Эти пребиотические волокна разлагаются кишечными микробами с образованием КЦЖК (ацетат, пропионат и бутират) в качестве конечных продуктов. Как было отмечено ранее, КЦЖК являются иммуномодулирующими метаболитами, которые способны усиливать эффекторную активность В-клеток и CD8+ Т-клетки (Trompette A. et al., 2018) и продуцирующие противовоспалительные цитокины (Alameddine J. et al., 2019). Диетические пребиотики служат эффективным средством для стимуляции синтеза КЦЖК посредством стимулирования роста бактерий, продуцирующих жирные кислоты. *F. prausnitzii* является основным продуцентом КЦЖК, однако у пациентов с COVID-19 их количество постоянно истощается (Zuo T. et al., 2020). Для того чтобы добиться восстановления синтеза *F. prausnitzii*, необходимо увеличение в рационе питания различных питательных веществ, полученных из растительной клетчатки, которые могут стимулировать рост *F. prausnitzii* (Benus R.F. et al., 2010), тем самым восстанавливая баланс кишечной микробиоты и уменьшая нарушения регуляции синтеза метаболитов в кишечнике. В отношении COVID-19 отсутствуют диетические интервенционные исследования, и, следовательно, данная рекомендация может применяться как дополнение к существующим терапевтическим средствам.



## 5.4. Пробиотики

В настоящее время все больший интерес вызывает разработка терапевтических стратегий против 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 было показано, что применение пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* усиливало опосредованный Т-клетками иммунный ответ у мышей, инфицированных пневмококком (Barbieri N. et al., 2017). В клиническом исследовании было отмечено, что применение пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* сопровождалось облегчением симптомов острой респираторной инфекции у детей (Laurson R.P., Hojsak I., 2018). Аналогичные результаты были получены и относительно вируса гриппа, назначение на фоне которого *Lactococcus lactis JCM 5805* продемонстрировало активацию противовирусного иммунитета против вируса гриппа (Xia Y. et al., 2019). Пероральный прием *Bacteroides breve YIT4064* сопровождается усилением антиген-специфического IgG против вируса гриппа (Yasui H. al., 1999). Более того, данные метаанализа показали, что прием пробиотиков значительно снижает частоту респираторно-ассоциированной пневмонии, возможно, за счет уменьшения чрезмерного роста потенциально оппортунистических патогенов и стимуляции иммунных ответов в организме (Su M. et al., 2020).

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 недель после лечения по сравнению с лицами из группы контроля, не получавшими пробиотики (Zhang L. et al. 2021). В экспериментальном исследовании было показано, что один из коммерческих пробиотиков, *Lactobacillus rhamnosus HDB1258*, может быть также эффективным при лечении

COVID-19 за счет повышения опосредованного микробиотой кишечного иммунитета и снижения процессов системного воспаления, индуцируемого ЛПС (Han S.K. et al., 2021). 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 усиливая противовирусный иммунитет (Al Kassaa I. et al., 2014). Так, низин, один из хорошо известных бактериоцидов из пробиотиков, способствует противовирусному действию пробиотиков в отношении вируса гриппа А и других респираторных вирусов (Baindara P. et al., 2019). Пептид P18, продуцируемый пробиотическим штаммом *Bacillus subtilis*, обладает противовирусным действием против вируса гриппа (Starosila D. et al., 2017). Капсулы с пробиотиками, содержащими живые *B. subtilis* и *E. faecalis* (Medilac-S), способствуют снижению колонизации кишечника потенциально патогенными микроорганизмами (Zeng J. et al., 2016). *L. rhamnosus GG* способствует предотвращению развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (Morrow L.E., Kollef M.H., Casale T.B., 2010). 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 (Jung Y.J. et al., 2017).

*S. salivarius 245MB* и *S. oralis 89a* оказались способны подавлять образование биопленок бактериальных патогенов дыхательных путей (Bidossi A. et al., 2018). Штамм *S. salivarius K12* способствует стимуляции высвобождения IFN- $\gamma$  и подавлению воспаления в бронхах, а его колонизация в полости рта и верхних дыхательных путях активно препятствует росту патогенных микробов (Di Pierro F., 2020). Было предложено множество пробиотиков для лечения коронавирусных инфекций, но доказательства подробно описывающие их эффективность в лечении инфекции COVID-19 ограничены (Bottari B., Castellone V., Neviani E.,

2021). *L. plantarum* Probio-38 и *L. salivarius* Probio-37 оказались способны подавлять трансмиссивный гастроэнтерит, вызванный коронавирусом (Kumar R. et al., 2010). Пробиотик *E. faecium* NCIMB 10415 был одобрен в качестве кормовой добавки для молодых поросят в Европейском союзе для лечения трансмиссивного коронавирусного гастроэнтерита (Chai W. et al., 2013). Рекомбинантный IFN-λ3- *L. plantarum* оказался способен *in vitro* ингибировать гастроэнтерит у свиней, вызванный коронавирусом (Liu Y.S. et al., 2020). Однако клиническая эффективность пробиотиков у человека при инфицировании SARS-CoV-2 требует дальнейших исследований (Mak J. et al., 2020).

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* (Esaïassen E. et al., 2016). 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 (Alataby H. et al., 2020). На сегодняшний день имеются сведения о том, что прием пероральной смеси Sivomixx®, представлявшей собой смесь пробиотиков, независимо ассоциировался со снижением риска смерти в ретроспективном наблюдательном когортном исследовании, в котором участвовало 200 взрослых с тяжелой COVID-19 ассоциированной пневмонией (Seccarelli G. et al., 2020). В другом исследовании почти у всех пациентов с COVID-19, получавших Sivomixx®, наблюдалось прекращение диареи и других симптомов в течение 72 часов, в отличие от менее чем половины пациентов из группы контроля (d’Ettorre G. et al., 2020). 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 адъювантной терапии COVID-19, которые были зарегистрированы с апреля 2020 года, в том числе с целью изучения влияния кислородно-озоновой терапии, одно из направлений которой изучает применение интраназальных пробио-

тиков, а другое – использование спрея для горла, содержащего пробиотики (Clinicaltrials.gov). В остальных клинических исследованиях изучается возможность практического применения распространенных пробиотических штаммов, в частности *Lactobacillus* (7 исследований), смеси бифидобактерий и *Lactobacillus* (5) и *Saccharomyces* (2). Основные результаты этих исследований очень разные, в том числе в отношении профилактики заболевания, облегчения симптомов, титров антител, прогрессирования заболевания, изменения вирусной нагрузки, эффектов на кишечный микробиом и смертность. На основании результатов этих исследований станет более очевидной в ближайшем будущем роль пробиотиков в терапии COVID-19. Помимо применения известных по составу штаммов пероральных пробиотиков у пациентов с инфекцией COVID-19, в настоящее время проводится клиническое исследование по применению перорального пребиотика – KB109, нового синтетического гликана для изменения состава микробиома кишечника и увеличения продукции КЦЖК в кишечнике (NCT04414124) (Clinicaltrials.gov).

Использование спрея для горла, содержащего три штамма *Lactobacillus*, также проводится в клиническом исследовании для оценки уменьшения степени тяжести COVID-19 и предотвращения передачи инфекции SARS-CoV-2 членам семьи, живущим с инфицированным (NCT04793997) (Clinicaltrials.gov). Более того, в настоящее время разработаны пробиотики следующего поколения, синтезированные с применением метагеномных подходов, такие как *F. Prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila*, которые могут генерировать синтез диффундирующих метаболитов, включая бутират, дезаминотирозин и КЦЖК, и могут улучшать легочный иммунитет и предотвращать заболеваемость респираторными вирусными инфекциями (Gautier T. et al., 2021). В будущем следует ожидать появления таргетной терапии, направленной на микробиом, которая поможет снизить тяжесть заболевания, облегчить симптомы или предотвратить передачу вируса COVID-19.

## 5.5. Синбиотики

Синбиотики обладают большими преимуществами в регуляции микробиоты кишечника по сравнению с пробиотиками и пребиотиками. 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 было показано, что синбиотик, состоящий из *Lactobaccillus GG* и тагатозы превосходил изолированные эффекты *Lactobaccillus GG* и тагатозы в отношении ингибирования воспалительного процесса (Son S.J. et al., 2019). В другом исследовании по оценке эффективности симбиотика, содержащего инулин + *L. plantarum Lp900*, было показано, что инулин увеличивает кишечную приживаемость в кишечнике бактерии *L. plantarum Lp900*, которая активно потребляет инулин (Führen J. et al., 2021). Результаты другого исследования также показали, что синбиотик *Bacillus coagulans MTCC5856* и волокно сахарного тростника обладают более выраженными эффектами, чем изолированные *B. coagulans* и волокно сахарного тростника в отношении подавления воспаления и продукции КЦЖК на экспериментальной модели колита (Shinde T. et al., 2020).

В клинических исследованиях была изучена эффективность синбиотика, содержащего два штамма бифидобактерий, один штамм энтерококков и семь штаммов лактобактерий (NCT04420676), кукурузный крахмал, инулин и ФОС, в комплексном лечении сепсиса (Stadlbauer V. et al., 2019). Применение данного симбиотика сопровождалось улучшением разнообразия кишечной микробиоты, укреплением кишечного барьера и уменьшением воспаления. Аналогичный синбиотик (Omni-Biotic® для снятия стресса) показал хороший противовоспалительный эффект при синдроме раздраженного кишечника с диареей (Moser A.M. et al., 2019) с увеличением выработки бутирата, снижением количества CD4+ Т-лимфоцитов и повышением прочности кишечного барьера. Противовоспалительный эффект синбиотика может быть опосредован регуляторными Т-клетками, которые активируются бутиратом, что открывает его перспективы в комплексном лечении пациентов с COVID-19 (Chen J., Vitetta L., 2019).

## 5.6. Бактериальные метаболиты

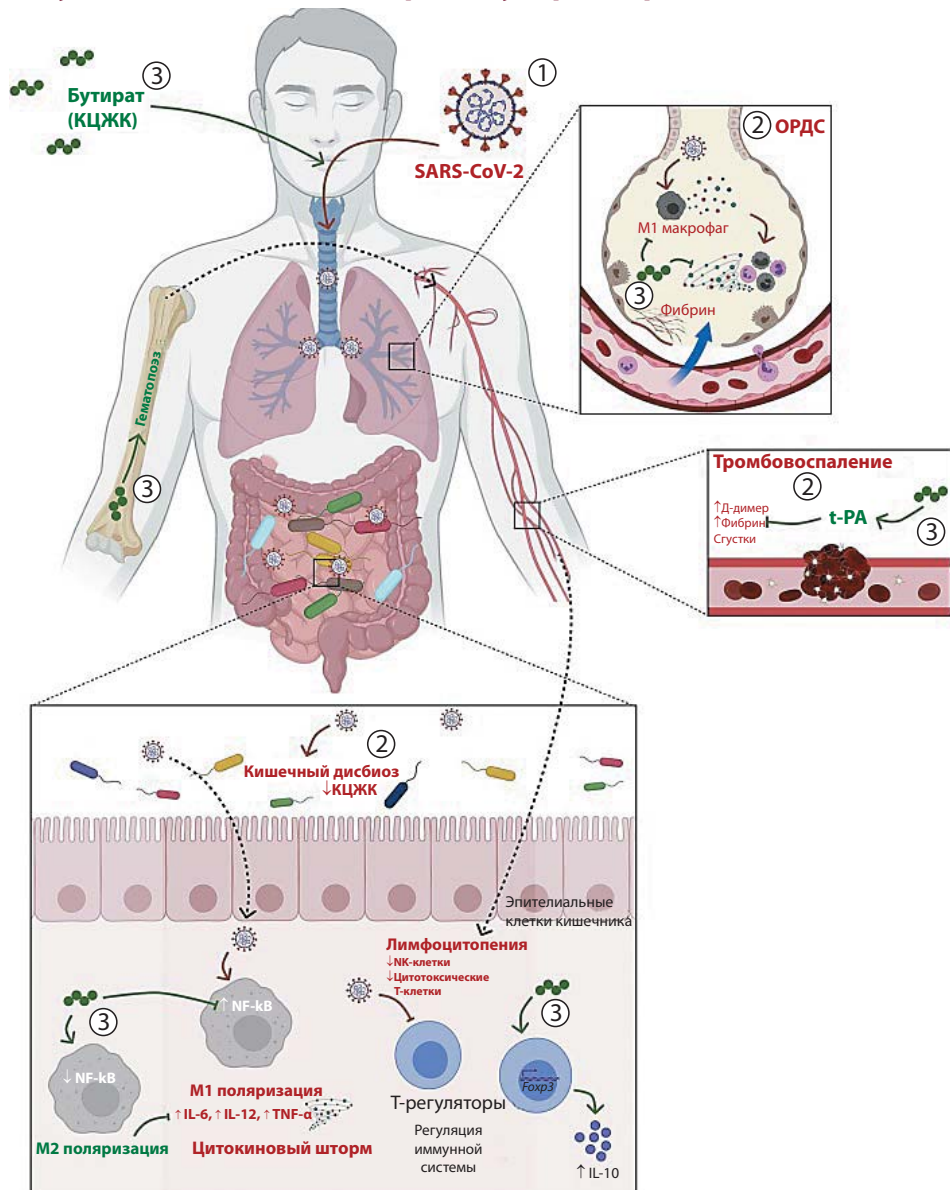
Наиболее перспективным подходом к коррекции нарушений микробиоты и связанных с этим процессов функционирования ЖКТ является применение готовых бактериальных метаболитов. Кишеч-

ные бактерии могут продуцировать различные метаболиты, влияющие на здоровье хозяина. Метаболиты включают в себя короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), производные желчных кислот и аминокислоты (Chen J., Vitetta L., 2020). КЦЖК, особенно бутират, широко изучены. При COVID-19 может наблюдаться дефицит этих полезных метаболитов из-за подавления синтезирующих их бутират-продуцирующих бактерий (метаболический дисбиоз). В нескольких исследованиях предлагалось использовать **бутират** для уменьшения тяжести течения COVID-19 (Archer D.L., Kramer D.C., 2020). Было 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 (Imhann F. et al., 2017; Vich Vila A. et al., 2020), 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 (Chen J., Hall S., Vitetta L., 2021). Результаты проведенного исследования показали, что введение КЦЖК экспериментальным животным может увеличивать экспрессию IFN- $\gamma$  и гранзима В в лимфоцитах посредством ингибирования гистондеацетилаз (HDAC) (Luu M. et al., 2018). Все три КЦЖК обладают этим эффектом, однако бутират оказывает наиболее выраженный эффект, пропионат – менее выраженный, а ацетат – самый слабый. В другом исследовании было показано, что ингибиторы гистондеацетилаз, бутират и панобиностат, могут подавлять экспрессию и активность рецепторов ACE2 (Takahashi Y. et al., 2021). В экспериментальной модели органоида кишечника обработка бутиратом снижала экспрессию как ACE2, так и генов *Tmprss2* (Chemudupati M. et al., 2020). 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 (Chen J., Hall S., Vitetta L., 2021) (рисунок 8). Бутират также подавляет множественные провоспалительные сигнальные пути, уменьшая характерный для COVID-19 цитокиновый шторм (Chen J., Zhao K.N., Vitetta L., 2019).

**Рисунок 8. Потенциальная роль бутирата при лечении COVID-19**



Полученные данные позволяют рассматривать масляную кислоту как потенциальное средство вспомогательной терапии коронавирусной инфекции (Nithin K., 2021; Li J., 2021; Archer D.L., 2020). Пероральное введение пробиотиков, содержащих штаммы бутират-продуцирующих бактерий (в РФ не зарегистрированы) или непосредственно масляной кислоты, может уменьшить воспаление и способствовать восстановлению целостности слизистой и микробиома кишечника и активации факторов кишечной противовирусной защиты. Увеличение концентрации КЦЖК в кишечнике способствует поступлению бутирата через кровеносные и лимфатические сосуды (по оси «кишечник – легкие») в легочную ткань и может подавлять гипервоспаление и цитокиновый шторм наряду с индукцией образования противовоспалительных цитокинов, которые восстанавливают легкие после острых респираторных расстройств, связанных с COVID-19 (рисунок 9).

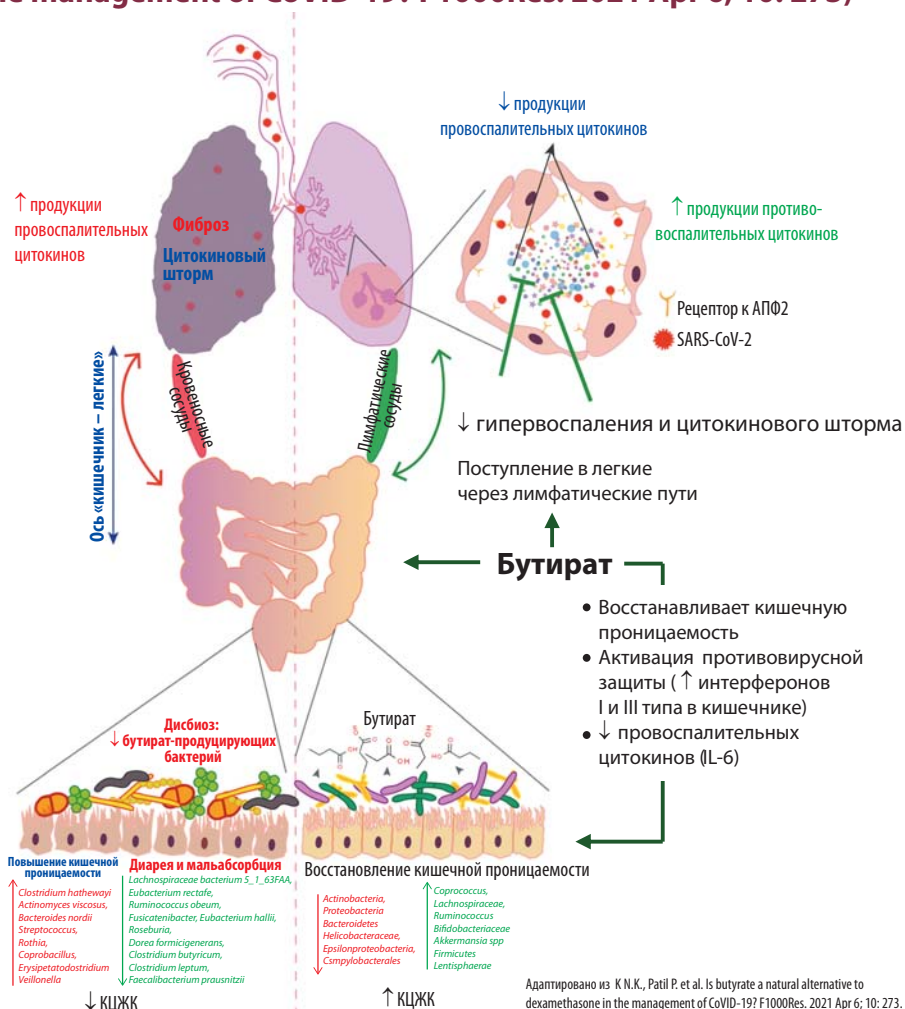
Благодаря разработке новых лекарственных форм с доставкой активного вещества непосредственно в толстую кишку, появились пероральные препараты, содержащие «чистый» бутират в эффективно заданной дозе. Такие лекарственные формы позволяют избежать всасывания бутирата в верхних отделах ЖКТ и обеспечить высвобождение 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 (*Faecalibacterium prausnitzii*) и подавлению роста условно-патогенной флоры с провоспалительной активностью.

Согласно клиническим рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19», бути-



## Рисунок 9. Предполагаемые терапевтические эффекты масляной кислоты при covid-инфекции (Адаптировано из K.N.K., Patil P. et al. Is butyrate a natural alternative to dexamethasone in the management of CoVID-19? F1000Res. 2021 Apr 6; 10: 273)



рат 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 (Гриневич В.Б., 2020).

В недавнем исследовании была изучена эффективность Закофалька в отношении кишечных симптомов новой коронавирусной инфекции (диарея, вздутие, боль в животе) в сравнении с энтеросорбентами (Ардатская М.Д., 2021). У пациентов с легким течением covid-инфекции с наличием респираторных и интестинальных симптомов назначение Закофалька 3 таб. в день в течение 30 дней, приводило к достоверно более быстрой нормализации стула (к 7 дню), стойкой нормализация частоты и консистенции стула к 21 дню и достоверно более выраженному регрессу вздутия и боли в животе (рисунок 10).

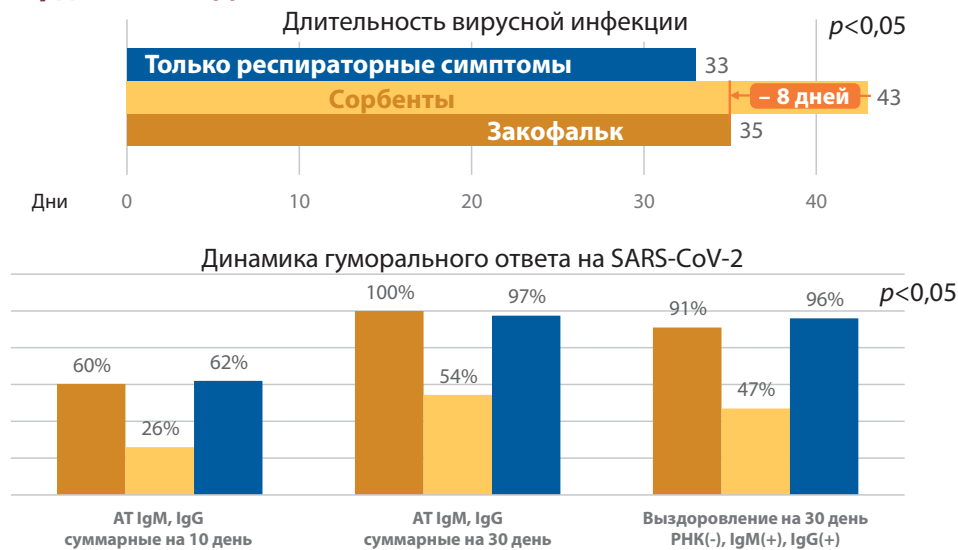
**Рисунок 10. Эффективность Закофалька в лечении кишечных симптомов новой коронавирусной инфекции (Ардатская М.Д., 2021)**



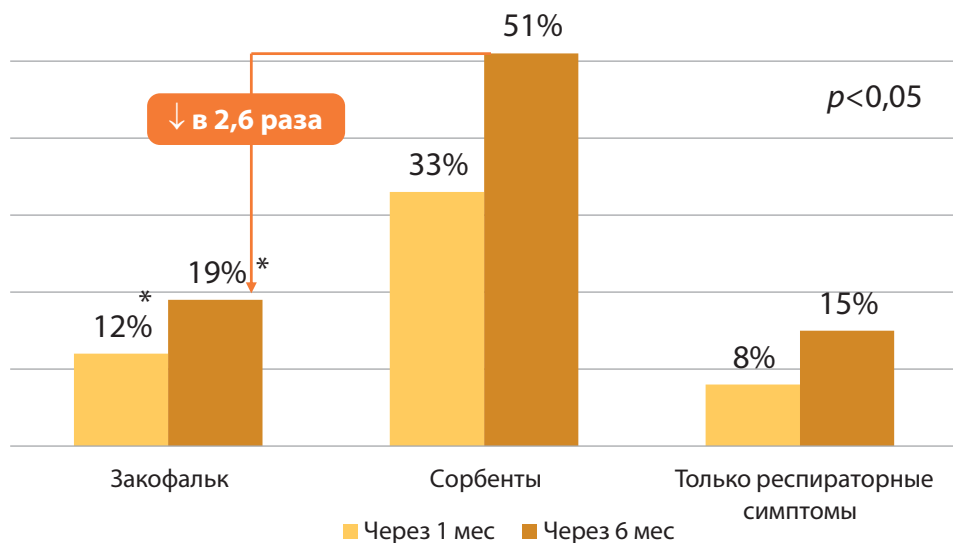
Установлено, что у пациентов с гастроинтестинальными симптомами длительность вирусного заболевания зависела от проводимого лечения. У пациентов на Закофальке она была достоверно меньше – 35 против 43 дней в группе, получавших энтеросорбенты. Число пациентов с наличием антител на 10-й и 30-й день среди принимавших Закофальк® было достоверно больше, чем среди принимавших кишечные адсорбенты и одинаково с контрольной группой (пациенты только с респираторными симптомами) (рисунок 11).

Частота формирования СРК-подобных симптомов после выздоровления от инфекции COVID-19 у пациентов, принимавших Закофальк® через 1, 3 и 6 месяцев была достоверно меньше, чем в группе, принимавших кишечные адсорбенты, и не отличается от контрольной группы (рисунок 12).

**Рисунок 11. Влияние Закофалька на течение инфекции COVID-19 (Ардатская М.Д., 2021)**



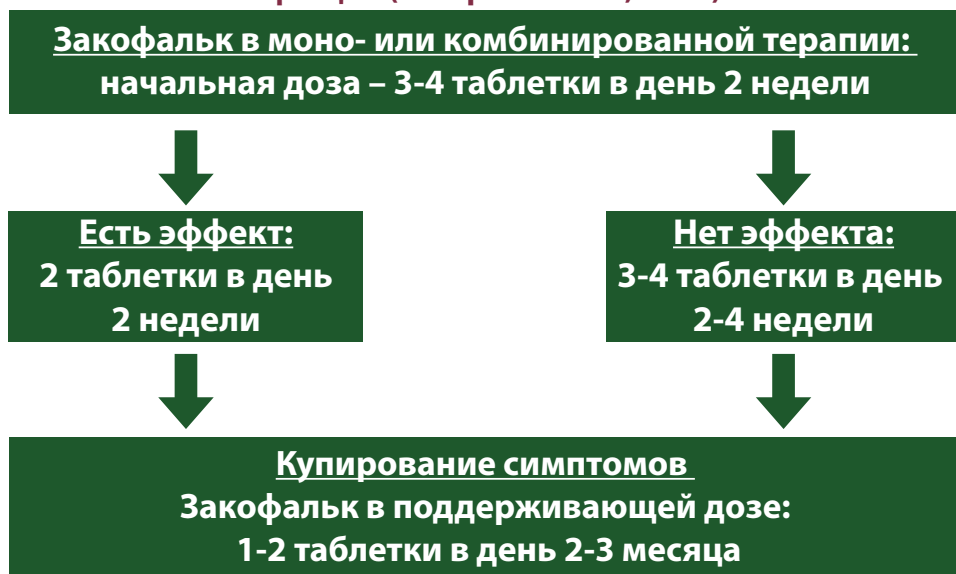
**Рисунок 12. Влияние Закофалька на частоту формирования СРК-подобных симптомов после выздоровления от инфекции COVID-19 (Ардатская М.Д., 2021)**



У существенного числа пациентов диарея сохраняется после регресса основной симптоматики covid-инфекции, поскольку бути-

рат-опосредованные нарушения функции кишечника остаются даже после элиминации SARS-CoV-2 и исчезновения респираторных симптомов. Сотрудниками клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова предложена схема реабилитационной терапии толстой кишки после перенесенной кишечной (в том числе вирусной) инфекции, с применением Закофалька (Захаренко С.М., 2018) (рисунок 13).

**Рисунок 13. Схема реабилитации кишечника после перенесенной кишечной инфекции (Захаренко С.М., 2018)**



Таким образом, представляются следующие возможные терапевтические опции применения масляной кислоты (Закофальк) у пациентов с COVID-19:

- при назначении антибактериальной терапии (совместно для повышения эффективности и приверженности лечения) и для снижения тяжести вирусного поражения кишечника и предотвращения развития ААД;
- в легких случаях (амбулаторные), когда антибактериальная терапия не назначается, с целью снижения тяжести вирусного поражения кишечника, повышения противовирусного кишечного иммунитета и для купирования кишечных симптомов коронавируса;

– для реабилитации кишечника после перенесенной вирусной инфекции (особенно, если у пациентов сохраняется диарея после регресса респираторных симптомов) и предотвращения возможного развития ПИ-СРК.

## **5.7. Инулин, фруктоолигосахариды (ФОС) и галактоолигосахариды (ГОС)**

Инулин является природным полимером фруктозы, связанным  $\beta(2,1)$ -гликозидной связью, который присутствует во многих растениях, таких как топинамбур, лук, чеснок, пшеница и спаржа (Wilson B., Whelan K., 2017). Инулин относится к фруктоолигосахаридам. Проведенное исследование на здоровых людях показало, что введение инулина (20 г в день в течение 6 недель) сопровождалось увеличением *Bifidobacterium* и *Lachnispiraceae* и, как следствие, увеличением продукции бутирата, изобутирата и изовалерата в кишечнике (Vijay A. et al., 2021).

Сообщалось также, что инулин обладает защитным эффектом от вируса гриппа за счет активации CD8+ Т-клеток (Trompette A. et al., 2018). В экспериментальных исследованиях было показано, что у мышей, получавших инулин, повышалось системное Лубс-патрулирование моноцитов, что, в свою очередь, увеличивало количество активированных макрофагов с уменьшением производства лиганда хемокина 1 (CXCL1) в дыхательных путях. Снижение синтеза CXCL1 сопровождалось снижением рекрутирования нейтрофилов в дыхательных путях и, таким образом, происходило ограничение воспаления. Также у экспериментальных животных на фоне приема инулина увеличилось производство бутирата, что стимулировало эффекторные CD8+ Т-клетки для активации элиминации вируса (Trompette A. et al., 2018). В эксперименте на кошках кормление животных 1-кестозой (простейшие фруктоолигосахариды с двумя остатками фруктозы) увеличивало численность бактерий в кишечнике, продуцирующих бутират, а также *Bifidobacterium* (Shinohara M. et al., 2020). В экспериментальном исследовании на мышах с ожирением, вызванным подкожными инъекциями глутамата натрия, назначение 5% фруктоолигосахаридов приводило к уменьшению хронического воспаления, стеатогепатита и степени висцерального ожирения, при этом в кале у экспериментальных животных отмечалось повышение

концентрации КЦЖК (Takai A. et al., 2020). В другом экспериментальном исследовании было показано, что применение фруктоолигосахаридов сопровождалось не только увеличением концентрации бутирата в слепой кишке, но также увеличением концентрации бутирата в воротной вене и аорте экспериментальных животных (Jakobsdottir G. et al., 2013). Клинические исследования показали, что прием фруктоолигосахаридов сопровождается увеличением количества пробиотических бактерий *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, а также бактерий продуцентов бутирата – *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* и *Oscillospira* (Tandon D. et al., 2019). Результаты вышеуказанных исследований наглядно демонстрируют, что назначение инулина и фруктоолигосахаридов при COVID-19 может способствовать восстановлению состава и разнообразия кишечной микробиоты с увеличением производства бутирата.

Галактоолигосахариды представляют собой полимер галактозы, связанный  $\beta(1,4)$ -гликозидной связью, которая не может перевариваться в организме человека, но может ферментироваться бактериями в кишечнике (Wilson B., Whelan K., 2017). Прием галактоолигосахаридов сопровождается увеличением количества лактобактерий и бифидобактерий (Gonai M. et al., 2017). Благодаря этому свойству прием галактоолигосахаридов может способствовать уменьшению заражения патобионтами. В экспериментальном исследовании было показано, что прием ГОС сопровождался уменьшением степени сальмонеллезной инфекции у мышей (Searle L.E.J. et al., 2009). Результаты другого экспериментального исследования показали, что назначение ГОС сопровождалось снижением степени инфицирования кишечника патогенной кишечной палочкой за счет увеличения продукции лактобактерий и бифидобактерий и укрепления прочности кишечного барьера (Zou Y. et al., 2020). Кроме того, в данном исследовании было показано, что назначение ГОС сопровождалось снижением активности провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 $\nu$ , ИЛ-6, и ФНО- $\alpha$ . Противовоспалительный эффект ГОС может быть также связан с усилением синтеза бутирата согласно исследованию *in vitro* (Tran N.T. et al., 2020).

Результаты проведенных экспериментальных исследований позволяют предположить, что прием ФОС и ГОС может значительно

повысить эффективность вакцин против COVID-19. Добавление материнской ФОС увеличивало положительную реакцию потомства на оральную вакцину с повышением содержания IFN- $\gamma$  и IgA, а также бутирата (Le Bourgot C. et al., 2017). В экспериментальном исследовании на мышах, которым проводилась вакцинация от гриппа, назначение комбинации 2-фукозиллактозы, ФОС и ГОС приводило к увеличению иммунных ответов, в том числе повышению вакциносpezifической гиперчувствительности замедленного типа, повышению IG1 / IG2a в сыворотке и активированных В-клетках, регуляторных Т-клетках и Th1-клетках в брыжеечных лимфатических узлах (Xiao L. et al., 2019). Добавление в пищу ФОС также сопровождалось снижением степени аллергической реакции у мышей на сывороточный белок коровьего молока за счет активации регуляторных Т-клеток (Vonk M.M. et al., 2017), что позволяет предположить, что добавление ФОС в рацион питания может уменьшить побочные эффекты вакцин и против COVID-19.

### 5.8. $\beta$ -глиуканы

$\beta$ -глиуканы представляют собой полимеры глюкозы, связанные  $\beta$  (1,3) -гликозидными связями в качестве основных цепей, а также имеющие разветвленные связи  $\beta$  (1,6), которые в основном вырабатываются из клеточных стенок дрожжей, грибов и овса (Chen J., Seviour R., 2007). Данные вещества хорошо изучены как субстанции, способствующие улучшению как врожденных, так и адаптивных иммунных ответов (Chen J., Seviour R., 2007). Исследования показали, что  $\beta$ -глиуканы также относятся к пребиотикам, которые способствуют полезному росту бактерий и тем самым увеличивают производство КЦЖК. По результатам исследования (Metzler-Zebeli B.U. et al., 2011) было показано, что  $\beta$ -глиукан, полученный из овса, способствует росту *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и бутират-продуцирующих бактерий *Blautia* и *Dialister* с повышением продукции бутирата в системе ферментации *in vitro*. В экспериментальном исследовании было показано, что у крыс при кормлении овсяным  $\beta$ -глиуканом вместе с устойчивым к перевариванию в кишечнике крахмалом отмечалось повышение синтеза ацетата, пропионата и бутирата (Drzikova B., Dongowski G., Gebhardt E., 2005). В исследовании было показано, что добавление в рацион питания 3%  $\beta$ -глиуканов ячменя увеличи-

вало рост бактерий *Clostridium orbiscindens*, *Clostridium sp.*, *Roseburia hominis* и *Ruminococcus sp.* со значительным увеличением синтеза КЦЖК, включая 2-метилпропановую, уксусную, масляную и пропионовую кислоты, при этом гидроксилаты  $\beta$ -глюкана обладали наиболее высокой способностью увеличивать производство бутирата (Dong J.L. et al., 2017), что открывает перспективы применения добавок, содержащих  $\beta$ -глюканы, у пациентов с COVID-19.

## **5.9. Устойчивые к перевариванию крахмалы**

Устойчивые к перевариванию крахмалы не могут перевариваться человеческими ферментами амилазами и амилогликозидазами, но могут ферментироваться кишечной микробиотой в кишечнике (DeMartino P., Cockburn D.W., 2020). В настоящее время выделено пять типов устойчивых к перевариванию крахмалов, а именно тип 1 (RS1) – содержащийся в пищевой матрице или семенах; тип 2 (RS2) – в виде компактных гранул; тип 3 (RS3) – полученный путем ретроградации при варке / охлаждении; тип 4 (RS4) – полученный путем химической модификации при производстве пищевых продуктов; и тип 5 (RS5) – образующий комплекс с липидами (Dong J.L. et al., 2020). В экспериментальном исследовании на мышах было показано, что у грызунов, получавших диету с высоким содержанием жиров, добавление RS2 в рацион увеличивало содержание жирных кислот в толстой кишке в 2,6 раза с последующим уменьшением воспаления, увеличенной массы тела и степени печеночного стеатоза (Zhang Y. et al., 2020). По результатам клинических исследований было показано, что добавление в рацион RS2 увеличивало рост бифидобактерий в кишечнике и производство КЦЖК (Bendiks Z.A. et al., 2020). В исследовании *in vitro* было показано, что в ответ на крахмал DRS3 отмечался синтез большого количества масляной кислоты после процесса ферментации (Chang R. et al., 2021). Недавно проведенное исследование системы ферментации *in vitro* показало, что в ответ на крахмал RS5 отмечается максимальный синтез бутирата, в то время как на крахмал RS3 производится большее количество молочной кислоты (Qin R. et al., 2021). Результаты данных исследований показывают, что устойчивые к перевариванию крахмалы могут участвовать в регулировании состава микробиоты кишечника и улучшать содержание бутирата при COVID-19.



## 5.10. Лактоферрин

Лактоферрин представляет собой биоактивный пептид молока, хелатирующий железо. Благодаря благотворному влиянию на состояние микробиоты кишечника, а также обладая прямой противовоспалительной и противовирусной активностью, лактоферрин был предложен в качестве средства терапии при COVID-19 (Chang R., Ng T.B., Sun W.Z., 2020). Исследование *in vitro* на клетках Caco-2 показало, что лактоферрин ингибирует репликацию SARS-CoV-2 за счет стимуляции экспрессии антивирусных генов и снижения экспрессии генов, необходимых для репликации вируса, включая РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) и ген E (CoVE) (Salaris C. et al., 2021). В другом исследовании *in vitro* было показано, что бычий лактоферрин связывался с протеогликаном сульфата гепарина, фактором прикрепления для связывания SARS-CoV-2 с ACE2, снижая проникновение вируса в клетку (Hu Y. et al., 2021). При кормлении молодых поросят лактоферрином увеличивалось содержание в их кишечнике количества бактерий *Roseburia* и уменьшалось количество *Escherichia-Shigella* (Chatzidaki-Livanis M. et al., 2017). Концентрации бутирата в толстой кишке также увеличивались, что сопровождалось укреплением целостности кишечного барьера и повышенной секрецией муцина. Кроме того, увеличивалась концентрация противовоспалительного цитокина IL-10 в слизистой оболочке толстой кишки, в то время как концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  уменьшались. Результаты этого исследования позволяют предположить, что добавление в пищу лактоферрина может сопровождаться повышением функциональной целостности кишечного барьера и уменьшением воспалительных реакций за счет улучшения состава кишечной микробиоты и секреции бактериальных метаболитов, таких как бутират. Таким образом, добавление лактоферрина может снизить вероятность заражения SARS-CoV-2 и улучшить состав кишечной микробиоты, уменьшая тем самым степень тяжести COVID-19. В настоящее время продолжаются несколько клинических испытаний для изучения эффективности лактоферрина в профилактике и лечении COVID-19 (ClinicalTrials.gov).

## 5.11. Трансплантация фекальной микробиоты

Клинический отчет о наблюдениях, включающих двух субъектов, показал, что трансплантация фекальной микробиоты была

безопасной у пациентов с рецидивирующими *Clostridioides difficile* и сосуществующим COVID-19 и может сыграть роль в ускорении выздоровления у пациентов (Khanna S., Kraft C.S., 2021). Более крупное клиническое исследование для изучения роли трансплантации фекальной микробиоты на течение COVID-19 продолжается (NCT04824222) (Clinicaltrials.gov).

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предположить большую роль изменений микробного гомеостаза организма в ответ на инфицирование вирусом COVID-19 в генерализации поражающего действия вируса на различные органы и системы, включая головной мозг, сердце, печень. Накапливающиеся результаты клинических исследований об эффективности пребиотиков, пробиотиков, симбиотиков, метабиотиков, препаратов масляной кислоты при инфицировании COVID-19 позволят модифицировать современные стратегии терапии и минимизировать системные проявления и высокую летальность пациентов.

## Литература

1. Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., Нугаева Н.Р., Овчинников Ю.В., Ойроткинова О.Ш., Павлов А.И., Плавник Р.Г., Саютина Е.А., Топчий Т.Б., Трунова О.Н. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (8): 1005-1013.
2. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Кишечная микробиота и риск развития ожирения и неалкогольной жировой болезни печени. Учебное пособие. Москва, 2020; Прима Принт: 88.
3. Ахмедов В.А., Голоктионова А.А., Исаева А.С. Ожирение и микробиота кишечника. *Лечащий врач*. 2019; 7: 68-71.
4. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Роль кишечной микробиоты в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2019; 2: 143-148.
5. Ахмедов В.А., Кашева К.А., Гаус О.В. Микробиота кишечника и критические состояния. *Медицинский алфавит*. 2020; 37: 16-20.
6. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Саликова С.П., Губонина И.В., Ткаченко Е.И., Ситкин С.И., Лазебник Л.Б., Голованова Е.В. 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.
7. Захаренко С.М. Повышение эффективности антибиотикотерапии / Военно-мед. акад. им. С.М. Кирова, каф. инфекционных болезней. – М.: Прима Принт, 2018. – 130 с.: ил. – ISBN 978-5-9500691-6-1.

8. Топчий Т.Б., Ардатская М.Д., Буторова Л.И. Вздутие живота в клинической практике: пособие для врачей. – М.: Прима Принт, 2021. – 44 с.: ил. – (Практическая гастроэнтерология). – ISBN 978-5-6044392-3-4.
9. Acosta-Elias J., Espinosa-Tanguma R. The Folate Concentration and/or Folic Acid Metabolites in Plasma as Factor for COVID-19 Infection. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 1062.
10. Ahmadi Badi S., Tarashi S., Fateh A. et al. From the Role of Microbiota in Gut-Lung Axis to SARS-CoV-2 Pathogenesis. *Mediators Inflamm.* 2021; 6611222.
11. Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Lett Appl Microbiol.* 2020; 71(3): 229-234.
12. Aktas B., Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol.* 2020; 44(3): 265-272.
13. Al Kassaa I., Hober D., Hamze M. et al. Antiviral potential of lactic acid bacteria and their bacteriocins. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2014; 6: 177-185.
14. 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.
15. Alataby H., Atemnkeng F., Bains S.S. et al. A COVID-19 case complicated by *Candida dubliniensis* and *Klebsiella pneumoniae*-carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J. Med. Cases* 2020; 1: 403-406.
16. Al-Beltagi M., Saeed N.K., Bediwy A.S. et al. Paediatric gastrointestinal disorders in SARS-CoV-2 infection: Epidemiological and clinical implications. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(16): 1716-1727.
17. Alberca G.G.F., Alberca R.W. Nutrition and the microbiota post-COVID-19. *Saudi J Gastroenterol.* 2021; 27(2): 111-112.
18. Alberca G.G.F., Solis-Castro R.L., Solis-Castro M.E. et al. Coronavirus disease-2019 and the intestinal tract: An overview. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(13): 1255-1266.
19. Anand S., Mande S.S. Diet, microbiota and gut-lung connection, *Frontiers in Microbiology.* 2018; 9: 2147.
20. Archer D.L., Kramer D.C. The Use of Microbial Accessible and Fermentable Carbohydrates and/or Butyrate as Supportive Treatment for Patients With Coronavirus SARS-CoV-2 Infection. *Front Med (Lausanne).* 2020 Jun 5; 7: 292.
21. Baba R., Takaoka H., Kamo T. et al. Clinical interpretations and therapeutic significance of isolating *Aspergillus* species from respiratory specimens. *Clinical Studies in Fungal Infection.* 2020; A2117.
22. Baig A.M. Computing the effects of SARS-CoV-2 on respiration regulatory mechanisms in COVID-19. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11: 2416-2421.
23. Baidara P., Chakraborty R., Holliday Z.M. 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.
24. 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.
25. Barengolts E., Smith E.D. Considerations for Gut Microbiota and Probiotics in Patients with Diabetes Amidst the Covid-19 Pandemic: A Narrative Review. *Endocr Pract.* 2020; 26(10): 1186-1195.

26. Barreto-Filho J.A., Seabra-Garcez J.D., Garcez F.B. et al. Non-dyspnoegenic acute hypoxic respiratory failure in COVID-19 pneumonia. *J Appl Physiol*. 2021; 130: 892-897.
27. Belkacem N., Serafini N., Wheeler R. et al. *Lactobacillus paracasei* feeding improves immune control of influenza infection in mice. *PLoS One*. 2017; 12 (9): e0184976.
28. Bencivenga L., Rengo G., Varricchi G. Elderly at time of CoronaVirus disease 2019 (COVID-19): possible role of immunosenescence and malnutrition. *Geroscience*. 2020; 42(4): 1089-1092.
29. Bendiks Z.A., Knudsen K.E.B., Keenan M.J. et al. Conserved and variable responses of the gut microbiome to resistant starch type 2. *Nutr. Res*. 2020; 77: 12-28.
30. Benedetti F., Sorrenti V., Buriani A. et al. Resveratrol, Rapamycin and Metformin as Modulators of Antiviral Pathways. *Viruses*. 2020; 12(12): 1458.
31. Benus R.F., van der Werf T.S., Welling G.W. et al. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* and dietary fibre in colonic fermentation in healthy human subjects. *Br J Nutr*. 2010; 104: 693-700.
32. Bermano G., Meplan C., Mercer D.K. et al. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br J Nutr*. 2020; 125(6): 618-627.
33. 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.
34. Bold J., Harris M., Fellows L., Chouchane M. Nutrition, the digestive system and immunity in COVID-19 infection. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020; 13(4): 331-340.
35. Bostancikloglu M. Temporal correlation between neurological and gastrointestinal symptoms of SARS-CoV-2. *Inflamm. Bowel Dis*. 2020; 26: e89-e91.
36. Bottari B., Castellone V., Neviani E. Probiotics and COVID-19. *Int. J. Food Sci. Nutr*. 2021; 72: 293-299.
37. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C. et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 2014; 6.
38. Brooks E.F., Bhatt A.S. The gut microbiome: a missing link in understanding the gastrointestinal manifestations of COVID-19? *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2021; 7(2): a006031.
39. Bruzzese E., Callegari M.L., Raia V. et al. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus GG*: a randomised clinical trial. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e87796.
40. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L. et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nature Reviews Microbiology*. 2017; 15(1): 55-63.
41. Cai Q., Chen F., Wang T. et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* 2020; 43: 1392-1398.
42. Calder P.C. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health*. 2020; 3(1): 74-92.
43. Camilleri M., Lyle B.J., Madsen K.L. 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-G39.
44. Cammarota G., Giambò F., Ianiro G. *Clostridioides difficile* infection during the COVID-19 pandemic: a gut microbiota-based relationship. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 131(2): 116-117.

45. Cao J., Wang C., Zhang Y. et al. Integrated gut virome and bacteriome dynamics in COVID-19 patients. *Gut Microbes*. 2021; 13(1): 1-21.
46. Cardinale V., Capurso G., Ianaro G. et al. Intestinal permeability changes with bacterial translocation as key events modulating systemic host immune response to SARS-CoV-2: A working hypothesis. *Dig Liver Dis*. 2020; 52(12): 1383-1389.
47. Carr A.C. Micronutrient status of COVID-19 patients: a critical consideration. *Crit Care*. 2020; 24(1): 349.
48. Carr A.C., Rowe S. The Emerging Role of Vitamin C in the Prevention and Treatment of COVID-19. *Nutrients*. 2020; 12(11): 3286.
49. Ceccarelli G., Borrazzo C., Pinacchio C. et al. Oral bacteriotherapy in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Front. Nutr*. 2020; 7: 613928.
50. Cervantes-Perez E., Cervantes-Guevara G., Martinez-Soto Holguin M.C. et al. Medical Nutrition Therapy in Hospitalized Patients With SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection in a Non-critical Care Setting: Knowledge in Progress. *Curr Nutr Rep*. 2020; 9(4): 309-315.
51. 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.
52. Chang R., Jin Z., Lu H. et al. Type III Resistant Starch Prepared from Debranched Starch: Structural Changes under Simulated Saliva, Gastric, and Intestinal Conditions and the Impact on Short-Chain Fatty Acid Production. *J. Agric. Food Chem*. 2021; 69: 2595-2602.
53. Chang R., Ng T.B., Sun W.Z. Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020; 56: 106118.
54. Chatzidaki-Livanis M., Coyne M.J., Roelofs K.G. et al. Gut Symbiont *Bacteroides fragilis* Secretes a Eukaryotic-Like Ubiquitin Protein That Mediates Intraspecies Antagonism. *mBio*. 2017; 8: e01902-17.
55. Chaves Andrade M., Souza de Faria R., Avelino Mota Nobre S. COVID-19: can the symptomatic SARS-CoV-2 infection affect the homeostasis of the gut-brain-microbiota axis? *Med. Hypotheses*. 2020; 144: 110206.
56. Chemudupati M., Kenney A.D., Smith A.C. et al. Butyrate Reprograms Expression of Specific Interferon-Stimulated Genes. *J. Virol*. 2020; 94(16): e00326-20.
57. 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.
58. Chen J., Vitetta L.J. Modulation of Gut Microbiota for the Prevention and Treatment of COVID-19. *Clin Med*. 2021; 10(13): 2903.
59. 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.
60. Chen J., Vitetta L. Activation of T-regulatory cells by a synbiotic may be important for its anti-inflammatory effect. *Eur. J. Nutr*. 2019; 58: 3379-3380.
61. Chen J., Vitetta L. Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21: 5214.
62. Chen J., Zhao K.N., Vitetta L. Effects of Intestinal Microbial-Elaborated Butyrate on Oncogenic Signaling Pathways. *Nutrients*. 2019; 11: 1026.
63. Chen J., Seviour R. Medicinal importance of fungal beta-(1→3), (1→6)-glucans. *Mycol. Res*. 2007; 111: 635-652.

64. Chen L., Hu C., Hood M. et al. A Novel Combination of Vitamin C, Curcumin and Glycyrrhizic Acid Potentially Regulates Immune and Inflammatory Response Associated with Coronavirus Infections: A Perspective from System Biology Analysis. *Nutrients*. 2020; 12(4): 1193.
65. Chen Y., Gu S., Chen Y. et al. Six-month follow-up of gut microbiota richness in patients with COVID-19. *Gut*. 2021.
66. Chhibber-Goel J., Gopinathan S., Sharma A. Interplay between severities of COVID-19 and the gut microbiome: implications of bacterial co-infections? *Gut Pathog*. 2021; 13(1): 14.
67. *Clinicaltrials.gov*. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> (accessed on 12 October 2021).
68. Conte L., Toraldo D.M. 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.
69. Cui J. Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, *Nat. Rev. Microbiol*. 2019; 17 (3): 181-192.
70. d'Ettoire G., Ceccarelli G., Marazzato M. et al. Challenges in the management of SARS-CoV-2 Infection: The role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of COVID-19. *Front. Med*. 2020; 7: 389.
71. Dang A.T., Marsland B.J. Microbes, metabolites and the gut–lung axis. *Mucosal Immunology*. 2019; 12(4): 843-850.
72. Daoust L., Pilon G., Murette A. Perspective: Nutritional Strategies Targeting the Gut Microbiome to Mitigate COVID-19 Outcomes. *Adv Nutr*. 2021; 12(4): 1074-1086.
73. Davidson L.E., Fiorino A.M., Snyderman D.R. et al. Lactobacillus GG as an immune adjuvant for live attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 65(4): 501-507.
74. De Oliveira G.L.V., Oliveira C.N.S., Pinzan C.F. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Front Immunol*. 2021; 12: 635471.
75. De Wit E., van Doremalen N., Falzarano D. Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol*. 2016; 14(8): 523-534.
76. Delgado-Gonzalez P., Gonzalez-Villarreal C.A., Roacho-Perez J.A. et al. Inflammatory effect on the gastrointestinal system associated with COVID-19. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(26): 4160-4171.
77. De Martino P., Cockburn D.W. Resistant starch: Impact on the gut microbiome and health. *Curr. Opin. Biotechnol*. 2020; 61: 66-71.
78. Devaux C.A., Lagier J.C., Raoult D. New Insights Into the Physiopathology of COVID-19: SARS-CoV-2-Associated Gastrointestinal Illness. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 640073.
79. Di Pierro F. A possible probiotic (*S. salivarius* K12) approach to improve oral and lung microbiotas and raise defenses against SAR S-CoV-2. *Minerva Med*. 2020; 111: 281-283.
80. Di Renzo L., Gualtieri P., Pivari F. et al. COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? *J Transl Med*. 2020; 18(1): 415.
81. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *The Lancet*. 2014; 384(9944): 691-702.



82. Dickson R.P., Huffnagle G.B. The lung microbiome: new principles for respiratory bacteriology in health and disease. *PLoS Pathogens*. 2015; 11 (7): e1004923.
83. Dolatshahi M., Sabahi M., Aarabi M.H. Pathophysiological clues to how the emergent SARS-CoV-2 can potentially increase the susceptibility to neurodegeneration. *Mol. Neurobiol*. 2021; 58: 2379-2394.
84. Dong J.L., Yang M., Zhu Y.Y. et al. Comparative study of thermal processing on the physicochemical properties and prebiotic effects of the oat  $\beta$ -glucan by in vitro human fecal microbiota fermentation. *Food Res. Int*. 2020; 138: 109818.
85. Dong J.L., Yu X., Dong L.E. et al. In vitro fermentation of oat  $\beta$ -glucan and hydrolysates by fecal microbiota and selected probiotic strains. *J. Sci. Food Agric*. 2017; 97: 4198-4203.
86. Drzikova B., Dongowski G., Gebhardt E. Dietary fibre-rich oat-based products affect serum lipids, microbiota, formation of short-chain fatty acids and steroids in rats. *Br. J. Nutr*. 2005; 94: 1012-1025.
87. Dumas A., Bernard L., Poquet Y. et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cellular Microbiology*. 2018; 20 (12): e12966.
88. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L. et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut* 2020; 69: 1543-1544.
89. Esaiassen E., Cavanagh P., Hjerde E. et al. *Bifidobacterium longum* subspecies infantis bacteremia in 3 extremely preterm infants receiving probiotics. *Emerg. Infect. Dis*. 2016; 22: 1664-1666.
90. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; 8: e21.
91. Hill M.A., Mantzoros C., Sowers J.R. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism* 2020; 107: 154217.
92. Ferreira C., Viana S.D., Reis F. Is Gut Microbiota Dysbiosis a Predictor of Increased Susceptibility to Poor Outcome of COVID-19 Patients? An Update. *Microorganisms*. 2020; 9(1): 53.
93. Follmer C. Viral infection-induced gut dysbiosis, neuroinflammation, and alpha-synuclein aggregation: updates and perspectives on COVID-19 and neurodegenerative disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2020; 11: 4012-4016.
94. Fu M.H., Chen I.C., Lee C.H. et al. Anti-neuroinflammation ameliorates systemic inflammation-induced mitochondrial DNA impairment in the nucleus of the solitary tract and cardiovascular reflex dysfunction. *J Neuroinflammation*. 2019; 16: 224.
95. Fuhren 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.
96. Fulling C., Dinan T.G, Cryan J.F. Gut microbe to brain signaling: what happens in vagus. *Neuron*. 2019; 101: 998-1002.
97. Gaebler C., Wang Z., Lorenzi J.C.C. et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021; 591: 639-644.
98. Gaibani P., D'Amico F., Bartoletti M. et al. The Gut Microbiota of Critically Ill Patients With COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 670424.
99. Gasmi A., Tippairote T., Mujawdiya P.K. et al. The microbiota-mediated dietary and nutritional interventions for COVID-19. *Clin Immunol*. 2021; 226: 108725.

100. Gautier T., Gall S.D.L., Sweidan A. et al. Next-generation probiotics and their metabolites in COVID-19. *Microorganisms*. 2021; 9: 941.
101. Geissmann F., Manz M.G., Jung S. et al. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science*. 2010; 327(5966): 656-661.
102. Geva-Zatorsky N., Sefik E., Kua L. et al. Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. *Cell*. 2017; 168: 928-943.
103. Giron L.B., Dweep H., Yin X. et al. Plasma Markers of Disrupted Gut Permeability in Severe COVID-19 Patients. *Front Immunol*. 2021; 12: 686240.
104. Gohil K., Samson R., Dastager S. et al. Probiotics in the prophylaxis of COVID-19: something is better than nothing. *Biotech*. 2021; 11(1): 1.
105. Gonai M., Shigehisa A., Kigawa I. et al. Galacto-oligosaccharides ameliorate dysbiotic Bifidobacteriaceae decline in Japanese patients with type 2 diabetes. *Benef. Microbes*. 2017; 8: 705-716.
106. Groiss S.J., Balloff C., Elben S. et al. Prolonged neuropsychological deficits, central nervous system involvement, and brain stem affection after COVID-19-A case series. *Front Neurol*. 2020; 11: 574004.
107. Groves H.T., Higham S.L., Moffatt M.F. et al. Respiratory viral infection alters the gut microbiota by inducing inappetence. *mBio*. 2020; 11(1): e03236-19.
108. Gu S., Chen Y., Wu Z. et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(10): 2669-2678.
109. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China medical treatment expert group for C (2020) clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382(18): 1708-1720.
110. Gupta R., Beg S., Jain A., Bhatnagar S. Paediatric COVID-19 and the GUT. *Indian J Med Microbiol*. 2020; 38(3&4): 261-264.
111. Ha S., Jin B., Clemmensen B. et al. Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea. *Gut*. 2021; 70(10): 2015-2017.
112. Han H., Ma Q., Li C. et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9: 1123-1130.
113. Han N., Pan Z., Liu G. et al. Hypoxia: The "Invisible Pusher" of Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2021; 12: 690600.
114. Han S.K., Shin Y.J., Lee D.Y. 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.
115. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A. et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012; 487: 477-481.
116. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 271-80.e8.
117. Höglund E., Overli Ø., Winberg S. Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 158.
118. Hu J., Zhang L., Lin W. et al. Review article: Probiotics, prebiotics and dietary approaches during COVID-19 pandemic. *Trends Food Sci Technol*. 2021; 108: 187-196.



119. Hu Y., Meng X., Zhang F. et al. The in vitro antiviral activity of lactoferrin against common human coronaviruses and SARS-CoV-2 is mediated by targeting the heparan sulfate co-receptor. *Emerg. Microbes Infect.* 2021; 10: 317-330.
120. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506.
121. Hung Y.P., Lee C.C., Lee J.C. et al. Gut Dysbiosis during COVID-19 and Potential Effect of Probiotics. *Microorganisms.* 2021; 9(8): 1605.
122. Hwang D.H., Kim J.A., Lee J.Y. Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid. *European Journal of Pharmacology.* 2016; 785: 24-35.
123. Ibrahim M.A.A., Abdelrahman A.H.M., Hussien T.A. et al. In silico drug discovery of major metabolites from spices as SARS-CoV-2 main protease inhibitors. *Comput Biol Med.* 2020; 126: 104046.
124. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y. et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2011; 108 (13): 5354-5359.
125. Iddir M., Brito A., Dingeo 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.
126. Imhann F., Vich Vila A., Bonder M.J. et al. The influence of proton pump inhibitors and other commonly used medication on the gut microbiota. *Gut Microbes.* 2017; 8: 351-358.
127. Israelyan N., Del Colle A., Li Z. et al. Effects of Serotonin and Slow-Release 5-Hydroxytryptophan on Gastrointestinal Motility in a Mouse Model of Depression. *Gastroenterology.* 2019; 157: 507-521.
128. Jabczyk M., Nowak J., Hudzik B. et al. Diet, Probiotics and Their Impact on the Gut Microbiota during the COVID-19 Pandemic. *Nutrients.* 2021; 13(9): 3172.
129. Jain S.K., Parsanathan R. Can Vitamin D and L-Cysteine Co-Supplementation Reduce 25(OH)-Vitamin D Deficiency and the Mortality Associated with COVID-19 in African Americans? *J Am Coll Nutr.* 2020; 39(8): 694-699.
130. Jakobsdottir G., Jädert C., Holm L. et al. Propionic and butyric acids, formed in the caecum of rats fed highly fermentable dietary fibre, are reflected in portal and aortic serum. *Br. J. Nutr.* 2013; 110: 1565-1572.
131. Jardou M., Lawson R. Supportive therapy during COVID-19: The proposed mechanism of short-chain fatty acids to prevent cytokine storm and multi-organ failure. *Med Hypotheses.* 2021; 154: 110661.
132. Jin B., Singh R., Ha S.E. et al. Pathophysiological mechanisms underlying gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(19): 2341-2352.
133. Johnson S.D., Olwenyi O.A., Bhyravbhatla N. et al. Therapeutic implications of SARS-CoV-2 dysregulation of the gut-brain-lung axis. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(29): 4763-4783.
134. Junaid K., Ejaz H., Abdalla A.E. et al. Effective Immune Functions of Micronutrients against SARS-CoV-2. *Nutrients.* 2020; 12(10): 29920.
135. Jung Y.J., Lee Y.T., Ngo V.L. 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.

136. K N.K., Patil P, Bhandary S.K., Haridas V., N S.K., E S., Shetty P. Is butyrate a natural alternative to dexamethasone in the management of COVID-19? *F1000 Res.* 2021 Apr 6; 10: 273.
137. Katz-Agranov N., Zandman-Goddard G. Autoimmunity and COVID-19 - The microbial connection. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(8): 102865.
138. Kazemian N., Kao D., Pakpour S. Fecal Microbiota Transplantation during and Post-COVID-19 Pandemic. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(6): 3004.
139. Ke Y., Li D., Zhao M. et al. Gut flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide accelerates endothelial cell senescence and vascular aging through oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2018; 116: 88-100.
140. Khanna S., Kraft C.S. The interplay of SARS-CoV-2 and *Clostridioides difficile* infection. *Future Microbiol.* 2021; 16: 439-443.
141. Khubber S., Hashemifesharaki R., Mohammadi M. et al. Garlic (*Allium sativum* L.): a potential unique therapeutic food rich in organosulfur and flavonoid compounds to fight with COVID-19. *Nutr J.* 2020; 19(1): 124.
142. Kim H.N., Joo E.J., Lee C.W. et al. Reversion of Gut Microbiota during the Recovery Phase in Patients with Asymptomatic or Mild COVID-19: Longitudinal Study. *Microorganisms.* 2021; 9(6): 1237.
143. Kim H.S. Do an Altered Gut Microbiota and an Associated Leaky Gut Affect COVID-19 Severity? *mBio.* 2021; 12(1): e03022-20.
144. King D.E., Egan B.M., Woolson R.F. et al. Effect of a high-fiber diet vs a fiber-supplemented diet on C-reactive protein level. *Archives of Internal Medicine.* 2007; 167(5): 502-506.
145. Kumar R., Seo B.J., Mun M.R. et al. Putative probiotic *Lactobacillus* spp. from porcine gastrointestinal tract inhibit transmissible gastroenteritis coronavirus and enteric bacterial pathogens. *Trop. Anim. Health Prod.* 2010; 42: 1855-1860.
146. Laursen R.P., Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2018; 177: 979-994.
147. Le Bourgot C., Le Normand L., Formal M. et al. Maternal short-chain fructo-oligosaccharide supplementation increases intestinal cytokine secretion, goblet cell number, butyrate concentration and *Lawsonia intracellularis* humoral vaccine response in weaned pigs. *Br. J. Nutr.* 2017; 117: 83-92.
148. Lee E., Hong S.J. The microbiome in atopic patients and potential modifications in the context of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021; 21(3): 245-251.
149. Lei H.Y., Ding Y.H., Nie K. et al. Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver. *Biomed Pharmacother.* 2021; 133: 111064.
150. Levy E., Stintzi A., Cohen A. et al. Critical appraisal of the mechanisms of gastrointestinal and hepatobiliary infection by COVID-19. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021; 321(2): G99-G112.
151. Li H.Y., Zhang H.L., Zhao F.J. et al. Modulation of Gut Microbiota, Short-Chain Fatty Acid Production, and Inflammatory Cytokine Expression in the Cecum of Porcine Deltacoronavirus-Infected Chicks. *Front Microbiol.* 2020; 11: 897.

152. Li J., Richards E.M., Handberg E.M., Pepine C.J., Raizada M.K. Butyrate Regulates COVID-19-Relevant Genes in Gut Epithelial Organoids From Normotensive Rats. *Hypertension*. 2021 Feb; 77(2): e13-e16.
153. Littlejohn P., Finlay B.B. When a pandemic and an epidemic collide: COVID-19, gut microbiota, and the double burden of malnutrition. *BMC Med*. 2021; 19(1): 31.
154. Liu F., Ye S., Zhu X. et al. Gastrointestinal disturbance and effect of fecal microbiota transplantation in discharged COVID-19 patients. *Med Case Rep*. 2021; 15(1): 60.
155. Liu Y.S., Liu Q., Jiang Y.L. 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: 515-525.
156. Luo J., Liang S., Jin F. Gut microbiota in antiviral strategy from bats to humans: a missing link in COVID-19. *Sci China Life Sci*. 2021; 64(6): 942-956.
157. 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.
158. Lv L., Gu S., Jiang H. et al. Gut microbiota alterations in patients with COVID-19 and H1N1 infections and their associations with clinical features. *Commun Biol*. 2021; 4(1): 480.
159. Lv L., Jiang H., Chen Y. et al. The faecal metabolome in COVID-19 patients is altered and associated with clinical features and gut microbes. *Anal Chim Acta*. 2021; 1152: 338267.
160. Machado B.H., Paton J.F.R. Relevance of carotid bodies in COVID-19: a hypothetical viewpoint. *Auton Neurosci*. 2021; 233: 102810.
161. Magalhães N.S., Savino W., Silva P.M.R. et al. Gut Microbiota Dysbiosis Is a Crucial Player for the Poor Outcomes for COVID-19 in Elderly, Diabetic and Hypertensive Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 644751.
162. 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.
163. Manosso L.M., Arent C.O., Borba L.A. et al. Microbiota-Gut-Brain Communication in the SARS-CoV-2 Infection. *Cells*. 2021 Aug 6; 10(8): 1993.
164. Marasco G., Lenti M.V., Cremon C. et al. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. *Neurogastroenterol Motil*. 2021; 33(3): e14104.
165. Marsland B.J., Trompette A., Gollwitzer E.S. The gut-lung axis in respiratory disease. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015; 12, Supplement 2: S150-S156.
166. Medical University of Graz. Synbiotic Therapy of Gastrointestinal Symptoms During Covid-19 Infection (SynCov). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04420676> (accessed on 23 October 2021).
167. Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z.II. et al. COVID-19-associated diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(23): 3208-3222.
168. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021; 24: 168-175.
169. Meltzer D.O., Best T.J., Zhang H. et al. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(9): e2019722.
170. Metzler-Zebeli B.U., Zijlstra R.T., Mosenthin R. et al. Dietary calcium phosphate content and oat  $\beta$ -glucan influence gastrointestinal microbiota, butyrate-producing

- bacteria and butyrate fermentation in weaned pigs. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2011; 75: 402-413.
171. Mirzaei R., Attar A., Papizadeh S. et al. The emerging role of probiotics as a mitigation strategy against coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Arch Virol.* 2021; 166(7): 1819-1840.
  172. Mitsuyama K., Tsuruta K., Takedatsu H. et al. Clinical Features and Pathogenic Mechanisms of Gastrointestinal Injury in COVID-19. *J Clin Med.* 2020; 9(11): 3630.
  173. Mönkemüller K., Fry L.C., Rickes S. Systemic inflammatory response and thrombosis due to alterations in the gut microbiota in COVID-19. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020; 112(7): 584-585.
  174. Moreira-Rosário A., Marques C., Pinheiro H. et al. Gut Microbiota Diversity and C-Reactive Protein Are Predictors of Disease Severity in COVID-19 Patients. *Front Microbiol.* 2021; 12: 705020.
  175. 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: 1058-1064.
  176. Moser A.M., 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: 2767-2778.
  177. Mulak A. The impact of probiotics on interactions within the microbiota-gut-lung triad in COVID-19. *Int J Food Sci Nutr.* 2021; 72(4): 577-578.
  178. Mullish B.H., Marchesi J.R., McDonald J.A.K. et al. Probiotics reduce self-reported symptoms of upper respiratory tract infection in overweight and obese adults: should we be considering probiotics during viral pandemics? *Gut Microbes.* 2021; 13(1): 1-9.
  179. Neil J.A., Cadwell K. The intestinal virome and immunity. *J Immunol.* 2018; 201: 1615-1624.
  180. Nejadghaderi S.A., Nazemalhosseini-Mojarad E., Asadzadeh Aghdaei H. Fecal microbiota transplantation for COVID-19; a potential emerging treatment strategy. *Med Hypotheses.* 2021; 147: 110476.
  181. Newsome R.C., Gauthier J., Hernandez M.C. et al. The gut microbiome of COVID-19 recovered patients returns to uninfected status in a minority-dominated United States cohort. *Gut Microbes.* 2021; 13(1): 1-15.
  182. Ngo V.L., Gewirtz A.T. Microbiota as a potentially-modifiable factor influencing COVID-19. *Curr Opin Virol.* 2021; 49: 21-26.
  183. Ni J., Friedman H., Boyd B.C. et al. Early antibiotic exposure and development of asthma and allergic rhinitis in childhood. *BMC Pediatrics.* 2019; 19(1): 225-228.
  184. Nuzzo D., Picone P. Potential neurological effects of severe COVID-19 infection. *Neurosci Res.* 2020; 158: 1-5.
  185. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. *Microb Ecol Health Dis.* 2016; 27: 30971.
  186. Orru B., Szekeres-Bartho J., Bizzarri M. et al. Inhibitory effects of Vitamin D on inflammation and IL-6 release. A further support for COVID-19 management? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(15): 8187-8193.

187. Park M.K., NGO V., Kwon Y.M. et al. *Lactobacillus plantarum* DK119 as a probiotic confers protection against influenza virus by modulating innate immunity. *PLoS One*. 2013; 8(10): e75368.
188. Peng J., Zhang M., Yao G. et al. Probiotics as Adjunctive Treatment for Patients Contracted COVID-19: Current Understanding and Future Needs. *Front Nutr*. 2021; 8: 669808.
189. Qin R., Wang J., Chao C. et al. RS5 Produced More Butyric Acid through Regulating the Microbial Community of Human Gut Microbiota. *J. Agric. Food Chem*. 2021; 69: 3209-3218.
190. Quiles J.L., Rivas-Garcia L., Varela-Lopez A. et al. Do nutrients and other bioactive molecules from foods have anything to say in the treatment against COVID-19? *Environ Res*. 2020; 191: 110053.
191. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M. et al. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front. Immunol*. 2020; 11: 1446.
192. Rashidi A., Ebadi M., Rehman T.U. et al. Effect of COVID-19 precautions on the gut microbiota and nosocomial infections. *Gut Microbes*. 2021; 13(1): 1-10.
193. Reintam Blaser A., Gunst J., Arabi Y.M. The gut in COVID-19. *Intensive Care Med*. 2021; 47(9): 1024-1027.
194. Ren Z., Wang H., Cui G. et al. Alterations in the human oral and gut microbiomes and lipidomics in COVID-19. *Gut*. 2021; 70(7): 1253-1265.
195. Reuben R.C., Makut M.D., Adogo L.Y. Probiotics potentials in mitigating coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *Pan Afr Med J*. 2021 18; 38: 186.
196. Rishi P., Thakur K., Vij S. et al. Diet, Gut Microbiota and COVID-19. *Indian J Microbiol*. 2020; 60(4): 1-10.
197. Rizzardini G., Eskesen D., Calder P.C. et al. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, BB-12<sup>®</sup> and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, L casei 431<sup>®</sup> in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition*. 2012; 107(6): 876-884.
198. Rodrigues P.B., Dos Santos Pereira Gomes A.B., Genaro L.M. Intestinal Microbiota in the SARS-CoV-2 Infection: What Is Known? *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1327: 93-106.
199. Romano-Keeler J., Zhang J., Sun J. COVID-19 and the neonatal microbiome: will the pandemic cost infants their microbes? *Gut Microbes*. 2021; 13(1): 1-7.
200. Şahin M. The role of probiotics in COVID-19 treatment: Gut microbiota can help physicians in the outbreak. *Turk J Gastroenterol*. 2020; 31(10): 724-725.
201. Salaris C., Scarpa M., Elli M. et al. Protective Effects of Lactoferrin against SARS-CoV-2 Infection In Vitro. *Nutrients*. 2021; 13: 328.
202. Santacroce L., Inchingolo F., Topi S. et al. Potential beneficial role of probiotics on the outcome of COVID-19 patients: An evolving perspective. *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15(1): 295-301.
203. Scarpellini E., Fagoonee S., Rinninella E. et al. Gut Microbiota and Liver Interaction through Immune System Cross-Talk: A Comprehensive Review at the Time of the SARS-CoV-2 Pandemic. *J Clin Med*. 2020; 9(8): 2488.
204. Seale L.A., Torres D.J., Berry M.J. et al. A role for selenium-dependent GPX1 in SARS-CoV-2 virulence. *Am J Clin Nutr*. 2020; 112(2): 447-448.

205. Searle L.E.J., Best A., Nunez A. et al. A mixture containing galactooligosaccharide, produced by the enzymic activity of *Bifidobacterium bifidum*, reduces *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection in mice. *J. Med. Microbiol.* 2009; 58: 37-48.
206. Seibert B., Cáceres C.J., Cardenas-Garcia S. et al. Mild and Severe SARS-CoV-2 Infection Induces Respiratory and Intestinal Microbiome Changes in the K18-hACE2 Transgenic Mouse Model. *Microbiol Spectr.* 2021; 9(1): e0053621.
207. Sencio V., Machado M.G., Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunol.* 2021; 14(2): 296-304.
208. Serra D., Almeida L.M., Dinis T.C.P. The impact of chronic intestinal inflammation on brain disorders: the microbiota-gut-brain axis. *Mol Neurobiol.* 2019; 56: 6941-6951.
209. Shang J., Ye G., Shi K. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 2020: 1-8.
210. 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.
211. Shinohara M., Kiyosue M., Tochio T. et al. Activation of butyrate-producing bacteria as well as bifidobacteria in the cat intestinal microbiota by the administration of 1-kestose, the smallest component of fructo-oligosaccharide. *J. Veter Med. Sci.* 2020; 82: 866-874.
212. Silva Y.P., Bernardi A., Frozza R.L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 25.
213. Smith A.G., Sheridan P.A., Harp J.B. et al. Diet-induced obese mice have increased mortality and altered immune responses when infected with influenza virus. *The Journal of Nutrition.* 2007; 137(5): 1236-1243.
214. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013; 341(6145): 569-573.
215. Sokol H., Contreras V., Maisonnasse P. et al. SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates alters the composition and functional activity of the gut microbiota. *Gut Microbes.* 2021; 13(1): 1-19.
216. Son S.J., Koh J.H., Park M.R. 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: 2844-2853.
217. Song S., Peng H., Wang Q. et al. Inhibitory activities of marine sulfated polysaccharides against SARS-CoV-2. *Food Funct.* 2020; 11(9): 7415-7420.
218. Spagnolello O., Pinacchio C., Santinelli L. et al. Targeting Microbiome: An Alternative Strategy for Fighting SARS-CoV-2 Infection. *Chemotherapy.* 2021; 66(1-2): 24-32.
219. 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: 265-278.
220. Starosila D., Rybalko S., Varbanetz L. et al. Anti-influenza activity of a *Bacillus subtilis* probiotic strain. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61: e00539-17.



221. Steed A.L., Christophi G.P., Kaiko G.E. et al. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon. *Science*. 2017; (357, 6350): 498-502.
222. 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: 673-685.
223. Sundararaman A., Ray M., Ravindra P.V., Halami P.M. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020; 104(19): 8089-8104.
224. Suryana K.D., Simadibrata M., Renaldi K. Impact of COVID-19 on the Gut: A Review of the Manifestations, Pathology, Management, and Challenges. *Acta Med Indones*. 2021; 53(1): 96-104.
225. Sze M.A., Tsuruta M., Yang S.W.J. et al. Changes in the bacterial microbiota in gut, blood, and lungs following acute LPS instillation into mice lungs. *PLoS one*. 2014; 9 (10): e111228.
226. 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.
227. Takai A., Kikuchi K., Ichimura M. et al. Fructo-oligosaccharides ameliorate steatohepatitis, visceral adiposity, and associated chronic inflammation via increased production of short-chain fatty acids in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol*. 2020; 20: 46.
228. Tan C.W., Ho L.P., Kalimuddin S. et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020; 79-80: 111017.
229. Tandon D., Haque M.M., Gote M. et al. A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response relationship study to investigate efficacy of fructo-oligosaccharides (FOS) on human gut microflora. *Sci. Rep*. 2019; 9: 5473.
230. Tang L., Gu S., Gong Y. et al. Clinical Significance of the Correlation between Changes in the Major Intestinal Bacteria Species and COVID-19 Severity. *Engineering (Beijing)*. 2020; 6(10): 1178-1184.
231. Tao W., Zhang G., Wang X. et al. Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18. *Med Microecol*. 2020; 5: 100023.
232. Tian Y., Sun K.Y., Meng T.Q. et al. Gut Microbiota May Not Be Fully Restored in Recovered COVID-19 Patients After 3-Month Recovery. *Front Nutr*. 2021; 8: 638825.
233. Tobin M.J., Laghi F., Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202: 356-360.
234. Torres-Torrel H., Ortega-Saenz P., Macias D. et al. The role of Olfr78 in the breathing circuit of mice. *Nature*. 2018; 561: E33-E40.
235. Tran N.T., Tang Y., Li Z. et al. Galactooligosaccharides and Resistant Starch Altered Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in an in vitro Fermentation Study Using Gut Contents of Mud Crab (*Scylla paramamosain*). *Front. Microbiol*. 2020; 11: 1352.
236. Troisi J., Venutolo G., Pujolassos Tanyà M. et al. COVID-19 and the gastrointestinal tract: Source of infection or merely a target of the inflammatory process following SARS-CoV-2 infection? *World J Gastroenterol*. 2021; 27(14): 1406-1418.

237. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nature Medicine*. 2014; 20 (2): 159-166.
238. Trompette A., Gollwitzer E.S., 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.
239. Varga T., Czimmerer Z., Nagy L. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2011; 1812(8): 1007-1022.
240. Vich Vila A., Collij V., Sanna S. et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat. Commun*. 2020; 11: 362.
241. Vijay A., Astbury S., Le Roy C. et al. The prebiotic effects of omega-3 fatty acid supplementation: A six-week randomised intervention trial. *Gut Microbes*. 2021; 13: 1-11.
242. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res*. 2020; 226: 57-69.
243. Vivar-Sierra A., Araiza-Macías M.J., Hernández-Contreras J.P. et al. Silico Study of Polyunsaturated Fatty Acids as Potential SARS-CoV-2 Spike Protein Closed Conformation Stabilizers: Epidemiological and Computational Approaches. *Molecules*. 2021; 26: 711.
244. Vodnar D.C., Mitrea L., Teleky B.E. et al. Coronavirus Disease (COVID-19) Caused by (SARS-CoV-2) Infections: A Real Challenge for Human Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 575559.
245. Vonk M.M., Diks M.A.P., Wagenaar L. et al. Improved Efficacy of Oral Immunotherapy Using Non-Digestible Oligosaccharides in a Murine Cow's Milk Allergy Model: A Potential Role for Foxp3+ Regulatory T Cells. *Front. Immunol*. 2017; 8: 1230.
246. Walton G.E., Gibson G.R., Hunter K.A. Mechanisms linking the human gut microbiome to prophylactic and treatment strategies for COVID-19. *Br J Nutr*. 2021; 126(2): 219-227.
247. Watson H., Mitra S., Croden F.C. et al. A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota. *Gut*. 2018; 67: 1974-1983.
248. Weill P., Plissonneau C., Legrand P. et al. May omega-3 fatty acid dietary supplementation help reduce severe complications in Covid-19 patients? *Biochimie*. 2020; 179: 275-280.
249. Wilson B., Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: Definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2017; 32(Suppl.1): 64-68.
250. Wong S.H., Lui R.N., Sung J.J. Covid-19 and the digestive system. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2020; 35(5): 744-748.
251. Wu Y., Cheng X., Jiang G. et al. Altered oral and gut microbiota and its association with SARS-CoV-2 viral load in COVID-19 patients during hospitalization. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2021; 7(1): 61.
252. 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.



253. Xiao L., Engen P.A., Leusink-Muis T. et al. The Combination of 2'-Fucosyllactose with Short-Chain Galacto-Oligosaccharides and Long-Chain Fructo-Oligosaccharides that Enhance Influenza Vaccine Responses Is Associated with Mucosal Immune Regulation in Mice. *J. Nutr.* 2019; 149: 856-869.
254. Xu R., Lu R., Zhang T. et al. Temporal association between human upper respiratory and gut bacterial microbiomes during the course of COVID-19 in adults. *Commun Biol.* 2021; 4(1): 240.
255. Yamamoto S., Saito M., Tamura A. et al. The human microbiome and COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2021; 16(6): e0253293.
256. 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: 186-192.
257. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021; 70(4): 698-706.
258. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C.-Y. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021; 70: 698-706.
259. Yoda K., He F., Miyazawa K. et al. Orally administered heat-killed *Lactobacillus gasseri* TMC0356 alters respiratory immune responses and intestinal microbiota of diet-induced obese mice. *Journal of Applied Microbiology.* 2012; 113(1): 155-162.
260. Yoshida N., Emoto T., Yamashita T. et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* reduce gut microbial lipopolysaccharide production and inhibit atherosclerosis. *Circulation.* 2018; 138: 2486-2498.
261. Yu G., Gail M.H., Consonni D. et al. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features. *Genome Biology.* 2016; 17(1): 163.
262. Yu H.N., Zhu J., Pan W.S. et al. Effects of fish oil with a high content of n-3 polyunsaturated fatty acids on mouse gut microbiota. *Arch. Med. Res.* 2014; 45: 195-202.
263. Yu Z., Yang Z., Wang Y. et al. Recent advance of ACE2 and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. *Heliyon.* 2021; 7(7): e07548.
264. Zabetakis I., Lordan R., Norton C. et al. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients.* 2020; 12(5): 1466.
265. Zeng J., Wang C.T., Zhang F.S. et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: A randomized controlled multi-center trial. *Intensive Care Med.* 2016; 42: 1018-1028.
266. Zhang J., Garrett S., Sun J. Gastrointestinal symptoms, pathophysiology, and treatment in COVID-19. *Genes Dis.* 2021; 8(4): 385-400.
267. Zhang J., Saad R., Taylor E.W. et al. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biol.* 2020; 37: 101715.
268. Zhang L.X.Z., Mak J.W.Y. et al. SIM01 as a novel microbiome replacement therapy for COVID-19: An open-label pilot study. *Asian Pacific Digestive Week. Virtual.* 2021; PP-0464.

269. 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.
270. Zhang Y., Chen L., Hu M. et al. Dietary type 2 resistant starch improves systemic inflammation and intestinal permeability by modulating microbiota and metabolites in aged mice on high-fat diet. *Aging.* 2020; 12: 9173-9187.
271. Zhao J., Bi W., Xiao S. et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. *Sci Rep.* 2019; 9.
272. Zhou Y., Zhang J., Zhang D. et al. Linking the gut microbiota to persistent symptoms in survivors of COVID-19 after discharge. *Microbiol.* 2021; 59(10): 941-948.
273. Zhu L., Sha L., Li K. et al. Dietary flaxseed oil rich in omega-3 suppresses severity of type 2 diabetes mellitus via anti-inflammation and modulating gut microbiota in rats. *Lipids Health Dis.* 2020; 19: 20.
274. Zhu L., She Z.G., Cheng X. et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020; 31: 1068-1077.
275. Zhu S., Jiang Y., Xu K. et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflammation.* 2020; 17: 25.
276. Żółkiewicz J., Marzec A., Ruszczyński M. et al. Postbiotics – a step beyond pre- and probiotics. *Nutrients.* 2020; 12 (8): 2189.
277. Zou Y., Wang J., Wang Y. et al. Protection of Galacto-Oligosaccharide against *E. coli* O157 Colonization through Enhancing Gut Barrier Function and Modulating Gut Microbiota. *Foods.* 2020; 9: 1710.
278. 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.
279. Zuo T., Zhan H., Zhang F. et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology.* 2020; 159: 1302-10. e5.
280. Zuo T., Zhang F., Lui G.C. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159: 944-55. e8.
281. 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: 91.



