



Взаимодействие SARS-CoV-2 с кишечной микробиотой*

Солдатова О. В., Горянская И. Я., Намазова Л. Э., Абрамова К. И.

Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский Федеральный Университет имени В. И. Вернадского», (бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь)

Для цитирования: Солдатова О. В., Горянская И. Я., Намазова Л. Э., Абрамова К. И. Взаимодействие SARS-CoV-2 с кишечной микробиотой. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 59–67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-59-67

✉ Для переписки:

Солдатова

Ольга Валериевна

olgasolda@mail.ru

Солдатова Ольга Валериевна, к.м.н., доцент, кафедра внутренней медицины № 1

Горянская Ирина Ярославовна, к.м.н., доцент, кафедра внутренней медицины № 1

Намазова Лейла Эрнест Кзы, студентка

Абрамова Ксения Игоревна, студент

Резюме

* Иллюстрации

к статье –

на цветной

вклейке в журнал

(стр. I–II).

Цель обзора заключается в определении влияния микробиоты кишечника на тяжесть течения и развитие осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19, а также рассмотрении возможности эффективного применения пробиотиков, пребиотиков и метабиотиков в качестве адъювантной терапии с целью повышения резистентности организма к вирусным инфекциям. В последнее время большое внимание уделяется влиянию микробиоты кишечника на течение многих внутренних болезней как инфекционной, так и неинфекционной природы. Доказано патогенетическое влияние изменения кишечной микробиоты на инициацию и поддержание воспалительного, а также иммунного ответа организма. В ходе ряда исследований была отмечена прямая корреляционная связь между повышенной восприимчивостью микробиоты кишечника человека к новой коронавирусной инфекции и возникновением осложнений со стороны дыхательной системы. Изменение микробиома кишечника приводит к повышению кишечной проницаемости, как следствие, снижению защитных, как барьерных, так и иммунных механизмов слизистой желудочно-кишечного тракта, влечет за собой более легкую и быструю пенетрацию вируса SARS-CoV-2 в ток крови с последующей системной диссеминацией. В свете имеющихся данных весьма вероятно тесная взаимосвязь между тяжестью течения новой коронавирусной инфекции и составом микробиоты кишечника.

В статье приведены результаты некоторых исследований, на основе которых можно сделать вывод об изменениях микробиоты кишечника у больных COVID-19 и эффективности применения про-, пре- и метабиотиков в их лечение, включающие штаммы лактобацилл и антимикробные пептиды (AMP) с целью улучшения прогноза и предотвращения возникновения осложнений. Представленная информация может быть полезна для усиления терапевтического эффекта от принимаемой стандартной терапии.

Приведённые в статье исследования подтверждают то, что приём про-, пре- и метабиотиков обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим потенциалом и способствует к более быстрому выздоровлению заболевшего. Так же возможен приём в профилактических целях для усиления резистентности организма и модуляции иммунной системы.

Ключевые слова: COVID-19, микробиота, микробиом, дисбиоз, ось «кишечник-легкие», АПФ-2, пробиотики

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: BHNHII



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-220-12-59-67>

Interaction OF SARS-CoV-2 with gut microbiota*

O. V. Soldatova, I. Ya. Goryanskaya, L. E. Namazova, K. I. Abramova

Institute "Medical Academy named after S. I. Georgievsky" FGAOU VO "CFU named after V. I. Vernadsky", (5/7, Lenina boulevard, Simferopol)

For citation: Soldatova O. V., Goryanskaya I. Ya., Namazova L. E., Abramova K. I. Interaction OF SARS-CoV-2 with gut microbiota. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): 59–67. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-59-67

✉ **Corresponding author:**

Olga V. Soldatova
olgasolda@mail.ru

Olga V. Soldatova, PhD, associate professor, department of internal medicine № 1; ORCID: 0000-0002-6310-9199, Research ID: Q-1265-2017, Scopus Author ID: 36614631600

Irina Ya. Goryanskaya, PhD, associate professor, department of internal medicine № 1; ORCID: 0000-0003-4048-6458

Namazova Leyla Ernest-k'zy, student; ORCID: 0000-0001-5663-8765

Ksenia Igorevna Abramova, student; ORCID: 0000-0002-5166-1306

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. I–II).

To determine the influence of the gut microbiota to the severity and development of complications during COVID-19. Consider the importance of taking pro- pre- and metabiotics in increasing the body's resistance to viral infections. Recently, much attention has been paid to the influence of the gut microbiota on the course of many internal diseases of an infectious and non-infectious nature. The pathogenetic influence of changes in the gut microbiota on the initiation and maintenance of the inflammatory response of the body, as well as the immune response, has been proven. A number of studies have noted a direct correlation between the increased susceptibility of the human gut microbiota to a new coronavirus infection and the occurrence of complications from the respiratory system. Microbiome's changes lead to increase gut permeability, weak protective barrier and immune mechanisms of the gastrointestinal mucosa, lead to easier and faster penetration of the SARS-CoV-2 virus into the blood stream, followed by dissemination and damage to the lungs. In light of the available data, a close relationship between the severity of the novel coronavirus infection and the composition of the gut microbiota is highly likely.

The article presents the results of some studies, on the basis of which it can be concluded about gut microbiota changes in COVID-19 patient and efficiency of pro-, pre- and metabiotics, including strains of Lactobacilli and antimicrobial peptides (AMP), in the treatment of patients with COVID-19 in order to improve prognosis and prevent complications.

The information presented can be useful for those who are faced with the effect of the virus on the gastrointestinal tract and respiratory system and for those who, for preventive purposes, want to increase the resistance of their body.

Keywords: COVID-19, microbiota, microbiome, dysbiosis, gut-lung axis, ACE-2, probiotics

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Коронавирус – это положительный РНК-содержащий вирус с шипообразными проекциями – пепломерами на поверхности, которые придают микроорганизму вид короны, что и обусловило название семейства вирусов. COVID-19 является седьмым известным видом коронавирусов, зоонозным по своему происхождению, способным вызывать заболевания человека, в том числе тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV) и ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV). Филогенетическое исследование вирусного генома (29 903 нуклеотида) выявило, что COVID-19 наиболее тесно связан (89,1% сходства нуклеотидов) с группой атипичных коронавирусов. Структурное сходство между рецептор-связывающими доменами достаточно изученного SARS-CoV и нового SARS-CoV-2 означает, что последний также использует поверхностный спайковый S-гликопротеин

и рецептор АПФ-2 (ангиотензин превращающий фермент) при участии TMPRSS2 (трансмембранной сериновой протеазы) для своего интрацеллюлярного проникновения [1, 2, 3]. Выше упомянутые рецепторы экспрессируются на мембранах пневмоцитов II типа в легких, на апикальной поверхности эпителиоцитов тонкого кишечника, холангиоцитах и гепатоцитах печени, в ацинарных и островковых клетках, а также в эпителиоцитах протоков поджелудочной железы и не только, что подтверждает использование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в качестве внелегочной зоны репликации вируса SARS-CoV-2 [4, 5, 6].

Поражению ЖКТ способствуют: во-первых – выраженная экспрессия рецепторов АПФ-2 (ACE-2) и трансмембранных сериновых протеаз (TMPRSS-2) в его слизистой, во-вторых – способность SARS-Cov-2 связываться с АПФ-2 рецепторами в 10 раз

превышает данную способность его предшественника SARS-CoV, в-третьих – повышенная проницаемость слизистой вследствие влияния патогена, в-четвертых – цитокиновая агрессия и системный воспалительный ответ, и, в-пятых – нарушение состава и функции кишечной микробиоты (рис. 1).

В ходе ряда исследований было выявлено, что в качестве внелегочных «входных ворот» инфекции вирус SARS-CoV-2 способен использовать слизистую ЖКТ, оказывая на неё прямое деструктивное воздействие, тем самым обуславливая наличие клинических симптомов вовлечения ЖКТ в воспалительный процесс. Доказательством проникновения данного вируса в энтероциты служит интрацеллюлярное обнаружение вирусного нуклеокапсидного белка при гистологическом иммунофлуоресцентном окрашивании тканей ЖКТ [7, 8, 9]. Диспептический синдром, свидетельствующий о вовлечении ЖКТ в патологический процесс, а именно диарея, тошнота, рвота и боль

в животе, возникает приблизительно у 20% больных COVID-19, а РНК вируса SARS-CoV-2 можно обнаружить в образцах стула в течение 10 недель от начала заболевания даже после респираторной элиминации вируса. Данные одного метаанализа (95 обзоров) выявили фекальное выделение коронавируса в среднем 12,5 суток (до 33 суток максимально) после отрицательного назофарингеального мазка у 64% пациентов [10–13], что подтверждается другим систематическим обзором (55 исследований; 1348 пациентов), где положительная ПЦР на коронавирус в образцах стула обнаружена в среднем в течение 19 суток почти у половины пациентов, также намного дольше, чем в респираторных мазках [14, 15, 16]. Эти данные подтверждают вовлечение в патологический процесс «оси кишечник-легкие» (рис. 2) и обуславливают существенное изменение состава микробиоты и снижение бактериального разнообразия как в кишечнике, так и в легких у пациентов с COVID-19.

Основная часть: взаимосвязь штаммов с микробиотой кишечника

На данный момент существуют достоверные данные о патогенетической связи изменения микробиоты кишечника с такими соматическими и аутоиммунными заболеваниями, как астма, атопия, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, ожирение, метаболические синдромы, диабет, воспалительные заболевания кишечника и желчных путей, рак кишечника, и даже психическими расстройствами (аутизм, депрессия, тревожные расстройства) посредством функционирования двунаправленных осей [17, 18, 19].

Микробиота, – это термин, характеризующий микробиоценоз органов и систем, она является специфичной для каждой системы человека. На сегодняшний день установлена тесная взаимосвязь между респираторной и кишечной микробиотой. В исследованиях, опубликованных в 2019 году, была изучена возможность предотвращения ранней репликации вируса гриппа в клетках легочного эпителия посредством модифицирования микробиоты кишечника при энтеритах и пневмониях, связанных с ИВЛ (искусственная вентиляция легких), а также профилактики возникновения побочных эффектов антибиотикотерапии с доказанным противовоспалительным эффектом [20, 21, 22]. В 2020 году ряд исследований продемонстрировали изменения в составе микробиоты кишечника у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и реконвалесцентов по сравнению с контрольной группой неинфицированных пациентов, в сторону снижения концентрации симбиотических бутират и пропионат продуцирующих бактерий и роста количества условно-патогенных бактерий, обладающих провоспалительным потенциалом, а также существенное снижение бактериального разнообразия [23–26]. При этом данные изменения кишечной микробиоты сохраняются даже после элиминации вируса SARS-CoV-2 и исчезновения респираторных симптомов [27]. Прямая корреляционная связь между тяжестью течения COVID-19

и исходным количеством микроорганизмов кишечной микробиоты выявлена с *Clostridium ramosum*, *Clostridium hathewayi* и *Coprobacillus*, обратная – с *Faecalibacterium prausnitzii* (продуцирует бутират из ацетата) [28, 29, 30], что свидетельствует о непосредственном участии кишечной микробиоты в системных иммунных механизмах.

В ходе исследования пациентов с COVID-19 было предложено использовать шкалу протеомного риска крови (ПРК) для прогнозирования клинических исходов [31, 32, 33]. Протеомный анализ сыворотки крови, с помощью которого можно выявить биологические маркеры тяжести инфекционных заболеваний, представляет собой изучение экспрессии генов микроорганизмов на уровне белка. Так, у пациентов с COVID-19 был обнаружен основной набор таксонов кишечных бактерий, которые в своём соотношении и количественном составе имеют различия с неинфицированными людьми. Основные таксоны включают род *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, семейство *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* и отряд *Clostridiales*.

Интересно, что подмножество основных таксонов коррелирует с сывороточными концентрациями провоспалительных цитокинов, включая TNFα, IFNγ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13. Так, *Bacteroides*, *Streptococcus* и *Clostridiales* отрицательно коррелируют с сывороточными концентрациями тестируемых цитокинов, что свидетельствует об их противовоспалительном потенциале, тогда как *Ruminococcus*, *Lactobacillus* и *Blautia* имеют положительную корреляцию (рис. 3), то есть обладают провоспалительным потенциалом [34, 35, 36]. Концентрация SARS-CoV-2, определяемая в образцах стула, пропорционально уменьшалась с увеличением содержания таких бактериальных микроорганизмов, как *Bacteroides dorei*, *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Bacteroides ovatus*, что обусловлено способностью данных видов подавлять экспрессию рецепторов АПФ-2 в толстой

кишке мышей. Эта корреляционная зависимость позволяет рассматривать данные бактериальные виды, как потенциально эффективные средства профилактики новой коронавирусной инфекции. С другой стороны обнаружено, что бактерии из семейства *Erysipelotrichaceae* имеют прямую корреляционную связь с фекальным содержанием SARS-CoV-2 [37–40].

В одном из исследований было выявлено, что *Ruminococcus gnavus* имеет положительную корреляцию с большинством исследованных провоспалительных цитокинов [41–44]. Руминококки (*Ruminococcus*) – это род грамположительных неподвижных анаэробных бактерий, в норме присутствующих в микробиоме кишечника более 90% людей. Несколько исследований микробиома связали *R. gnavus* с воспалительными заболеваниями кишечника, такими как болезнь Крона и язвенный колит, что предполагает возможную роль *R. gnavus* в индукции aberrантных воспалительных реакций в слизистой оболочке кишечника [45–48]. Примечательно, что *R. gnavus* продуцирует глюкорафанин, который индуцирует секрецию воспалительных цитокинов TNF- α . Кроме того, *R. gnavus* может расщеплять муцин и использовать его в качестве источника углерода, что приводит к разрушению слизистого слоя кишечника и снижению

его барьерной функции. Следовательно, *R. gnavus* и другие муколитические бактерии могут приводить к повышенной проницаемости эпителиального барьера кишечника и способствовать развитию системного воспалительного ответа, характерного для пациентов с COVID-19 [49–52].

Качественный состав микробиоты кишечника предопределяет тяжесть течения COVID-19 [53]. Выявлена достоверная связь между содержанием конкретных кишечных бактерий, а именно увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов и пробионтов: *Clostridium ramosum*, *Clostridium hathewayi*, *Bacteroides nordii* и *Coprobaecillus spp.* и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции [54, 55]. Данный феномен можно объяснить ассоциацией *Clostridium ramosum* и *hathewayi* с бактериемией, и способностью *Coprobaecillus spp.* повышать экспрессию рецепторов АПФ-2 в кишечнике [56, 57, 58].

К факторам благоприятного прогноза COVID-19 относят, прежде всего, преобладание в кишечной микробиоте комменсальных бактерий: *Bacteroides dorei* и *Bacteroides thetaiotaomicron*, обладающих способностью подавлять экспрессию рецепторов АПФ-2 и препятствовать транскишечному проникновению вируса, а также обилие бутират-продуцирующих бактерий – *Faecalibacterium prausnitzii* и *Alistipes onderdonkii* [59, 60].

Ось «кишечник-легкие» при COVID-19

Решающую роль в регуляции иммунной системы хозяина играет микробиом кишечника – совокупность микробных генов. Через систему двусторонних осей кишечная микробиота участвует в функционировании различных органов и систем и определяет здоровье хозяина [61]. Существует гипотеза о том, что здоровый сбалансированный микробиом кишечника посредством поддержания иммунного гомеостаза способен предотвратить гиперреактивность иммунной системы человека и, как следствие, развитие провоспалительных иммунных реакций во всех жизненно важных органах, включая легкие, у пациентов с COVID-19. Термин иммунный гомеостаз кишечника означает состояние, при котором иммунная система обеспечивает защиту от патогенов, оставаясь интактной в отношении собственной микробиоты, продуктов питания и других компонентов окружающей среды. Во-первых, микробиота придает устойчивость к колонизации, снижая вероятность успешного закрепления патогенов в местной экосистеме кишечника, во-вторых, регулируют ранние противовирусные реакции. Например, мыши без кишечной микрофлоры обладают мононуклеарными фагоцитами, которые демонстрируют нарушенную экспрессию генов цитокинов, особенно в отношении интерферонов типа I, обеспечивающий эффективный противовирусный ответ [62, 63]. Точно так же индуцированная антибиотиками супрессия популяций микробиоты кишечника снижает способность хозяина запускать устойчивые противовирусные реакции, и, таким образом, вирусная инфекция вызывает более серьезные осложнения у мышей, леченных антибиотиками.

Как и в случае с кишечной микробиотой, сейчас есть доказательства, свидетельствующие о наличии отдельных микроорганизмов в легких, таких как *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, преобладающие, как в кишечнике, так и в легких [64, 65].

Ось «кишечник-легкие» является двусторонней, что означает способность кишечных эндотоксинов и микробных метаболитов распространяться гематогенно и вызывать альтерацию легких, а воспаление, возникающее в легочной ткани, в свою очередь может усугублять патологические изменения микробиоты кишечника. Это обуславливает возможность того, что новый SARS-CoV-2 также может оказывать отрицательное влияние на микробиоту кишечника, вызывая и утяжеляя осложнения со стороны легких. Так при поражении энтероцитов тонкого кишечника патогеном, значительно повышается проницаемость эпителиального барьера, происходит его беспрепятственное гематогенное распространение и проникновение в дыхательную систему, приводящее к активному иммунному ответу со стороны обеих систем при непосредственном участии дендритных клеток и провоспалительных цитокинов [66, 67]. Прямое воздействие SARS-CoV-2 на ЖКТ и существование оси «кишечник – легкие» объясняет нарушение гомеостаза кишечной микробиоты у пациентов как во время острого заболевания COVID-19 вне зависимости от наличия или отсутствия гастроинтестинальных симптомов, так и после разрешения заболевания. Связь между двумя системами реализуется возникновением заболеваний легких, потенцирующихся вследствие кишечного микробного дисбаланса, воспаления слизистой оболочки и повышенной проницаемости [68].

Фактически, несколько исследований продемонстрировали, что респираторные инфекции непосредственно связаны с изменением состава кишечной микробиоты [69]. Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения показали, что микробиота кишечника играет ключевую роль в патогенезе сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) путем инициации системного воспалительного ответа [70]. Именно прогрессирование ОРДС является одним из серьезных клинических осложнений пневмонии при COVID-19. Большинство тяжело больных пациентов в отделении интенсивной терапии, страдающих ОРДС, имеют высокие уровни воспалительных цитокинов вследствие сложной иммунной дисрегуляции. Следовательно, высокая вероятность существования перекрестного механизма между составом микробиоты легких и кишечника при COVID-19, который обуславливает развитие осложнений и влияет на исход

заболевания [71]. Также дополнительному неблагоприятному воздействию на кишечную микробиоту могут способствовать лекарственные средства, применяемые для лечения COVID-19: азитромицин, комбинация ритонавира и лопинавира могут вызывать тяжелую диарею и дисбиоз кишечника, в то время как цефтриаксон способен вызвать псевдомембранозный колит. Рекомендовано учитывать возможные изменения микробиоты кишечника при проведении антибактериальной и противовирусной терапии и своевременно их корректировать. Полифармакотерапия новой коронавирусной инфекции также может усугублять существенный дисбаланс в популяциях комменсальных бактерий (противовирусные препараты, антибиотики широкого спектра действия, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы протонной помпы, слабительные средства, метформин), что также усугубляет тяжесть течения инфекции [72].

Профилактическое и терапевтическое использование про-, пре- и метабитиков при COVID-19

Необходимость более детального изучения возможности коррекции микробиоты кишечника с целью повышения общей резистентности организма к вирусным инфекциям обусловлена неуклонным ростом заболеваемости COVID-19 вследствие постоянной адаптации и изменчивости SARS-CoV-2 путем появления его новых мутаций. Компоненты и метаболиты, а также сами кишечные бактерии, играют ключевую роль в регуляции неспецифического иммунитета, в том числе дыхательных путей. Следовательно, существует вероятность того, что нормализация микробиоты кишечника с помощью про-, пре- или метабитиков будет весьма эффективна для профилактики и контроля тяжести течения COVID-19 (рис. 4.). Для использования в клинической практике разрешены штаммы пробиотиков, зарегистрированные в международном депозитарии штаммов согласно номенклатуре (АТТС – Американский сборник разновидностей культур, CNCM – Национальный сборник культур микроорганизмов). Предыдущие экспериментальные исследования на животных и клинические исследования показали, что пероральный прием пробиотических штаммов оказывает протективное и терапевтическое действие при инфекциях дыхательных путей, вызываемых РНК-содержащими вирусами, такими как вирус гриппа и риновирус [73].

Опасные для жизни проявления и осложнения течения COVID-19 вызваны неконтролируемым системным гипервоспалением из-за сложной иммунной дисрегуляции, включающей нейтрофилию, лимфоцитопению, снижение Т-клеточного иммунитета и гиперпродукцию медиаторов воспаления. Поэтому особенно примечательно, что определенные штаммы пробиотиков обладают штамм-специфической иммуномодулирующей способностью против респираторных вирусных инфекций.

Существует множество доказательств того, что *Lactobacillus plantarum* обладает разнообразной

иммуномодулирующей активностью, особенно при заражении сезонными и высокопатогенными вирусами гриппа (рис. 5).

Пероральное введение *L. plantarum* мышам уменьшает признаки воспаления при вирусной инфекции, путем увеличения активности NK-клеток, активации Th1-опосредованные иммунные ответы и продукции цитокинов Th1 (IL-12 и IFN-γ) и, в частности, способствует IgA-опосредованному иммунитету слизистой оболочки в тонком кишечнике и легких [74]. Подобные испытания продемонстрировали, что пероральный прием *L. plantarum* снижает риск заражения инфекциями верхних и нижних дыхательных путей и облегчает симптомы со стороны дыхательной системы. Показано, что эти эффекты связаны с иммуномодулирующей способностью *L. plantarum*, включая активацию CD8 + Т-клеток, усиление фагоцитарной активности гранулоцитов, снижение количества провоспалительных цитокинов IFN-γ и TNF-α в плазме и повышение противовоспалительного действия за счет увеличения концентрации IL-4 и IL-10 [75]. Эти данные свидетельствуют о том, что *L. plantarum* усиливает многие аспекты механизма защиты от вирусной инфекции.

В недавнем времени были предложены ферментированные определенными штаммами продукты питания для ограничения распространения воспаления при COVID-19. Коровье молоко с пробиотиком *L. paracasei* FM-CBA L74 модулирует ряд защитных механизмов против новой коронавирусной инфекции. Данный штамм снижает проникновение в клетку вируса и предупреждает развитие цитокинового шторма [76]. Экспрессия рецепторов АПФ-2 и провоспалительных цитокинов IL-6, VEGFβ, IL-15, IL-1β в кишечнике подавлялась приемом предварительной обработанной ферментированной пищи. Не наблюдалось никакого влияния на экспрессию

TMPSR2, MCP-1, TNF-α, CXCL1 (хемоаттрактант нейтрофилов).

В последующем исследовании инфицированию вирусными частицами SARS-CoV-2 подвергли искусственно выращенные в инкубаторе с предварительной обработкой молоком с *L. paracasei* FM-CBA L74 клетки Сасо-2, как модель энтероцитов. Результаты оказались таковы, что предварительная обработка клеток пробиотиком FM-CBA L74 значительно снизила количество вирусного нуклеокапсидного белка N в клетках Сасо-2, инфицированных SARS-CoV-2. Этот результат, вероятно, был связан с модуляцией рецептора АПФ-2. Также было проведена оценка модулирующего действия пробиотика FM-CBA L74 на воспалительный цитокиновый ответ. Путем определения уровней наиболее важных провоспалительных цитокинов, обычно наблюдаемых у пациентов с COVID-19, была выявлена способность ферментированного молока значительно снижать экспрессию IL-6, VEGFβ, IL-15 и IL-1 [77].

В последние годы AMP (антимикробные пептиды) широко использовались для борьбы с опасными микроорганизмами в качестве адъювантной терапии. Многие микроорганизмы продуцируют эти пептиды в качестве компонента собственного врожденного иммунного ответа на вторжение патогенов. AMP используются для лечения вирусных инфекций, таких как вирус Зика (ZIKV), вирус денге (DENV) и вирус гриппа А (IAV) [78].

В недавних исследованиях альтернативным способом снижения инфицирования SARS-CoV-2

стали два биопептида (гликоцин F и лактококцин G) из *Lactococcus lactis* и *Lactobacillus plantarum*, обладающих высоким сродством связывания с белками S, N и протеазой 3CL [79]. Кроме того, было обнаружено, что лактококцин G имеет высокое сродство к белку коронавируса RdRp и подходящие аминокислотные последовательности для молекулярной стыковки. Исходя из результатов стыковки, данные биопептиды имеют более высокое сродство по сравнению с рецепторами АПФ-2 к белкам SARS-CoV-2, что свидетельствует о возможности их использования в качестве средств профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции. В отличие от предыдущих исследований, проводимых, как правило, на ингибировании одного или двух белков SARS-CoV-2, в последнем исследовании использован новый подход – проведено одновременное ингибирование четырех основных белков. Исследование показало, что оптимизация гликоцина F и лактококцина G может преобразовать эти два биопептида в подходящую терапию для ингибирования белков SARS-CoV-2 без побочных эффектов. Таким образом, эти пептиды можно рассматривать как потенциальные лекарственные средства для борьбы с заболеванием COVID-19 [80]. Патогенетическое действие данных биопептидов предоставляет возможность использования их в качестве ферментированных молочных продуктов в профилактических целях.

Заключение

В настоящее время существуют неоспоримые данные, свидетельствующие о существовании двусторонней оси «кишечник-легкие», оказывающей существенное влияние на функционирование обеих систем. Присутствие РНК SARS-CoV-2 в фекалиях некоторых пациентов и наличие у них диспептического синдрома подтверждает активное вовлечение ЖКТ в воспалительный процесс при COVID-19. Постоянный поиск эффективной адъювантной противовирусной терапии обусловлен изменчивостью SARS-CoV-2, который в последнее время приобрел высокую мутабельность, контагиозность и трансмиссивность. Весьма перспективным направлением в данной ситуации видится регуляция гомеостаза микробиоты кишечника, как потенциальное иммуномодулирующее средство предотвращения и облегчения симптомов любых вирусных заболеваний. Разнообразие кишечной микробиоты и наличие симбиотических микроорганизмов в кишечнике могут обеспечивать достаточную иммунную защиту для профилактики заражения и развития осложнений и при новой коронавирусной инфекции. И наоборот, вполне вероятно, что значительный дисбиоз кишечника и снижение бактериального разнообразия также может существенно ухудшать клинические проявления и течение COVID-19.

Поскольку микробиота кишечника податлива и регулируется питанием, совершенно необходима реализация индивидуальных стратегий диеты, в качестве дополнения к текущим рутинным методам лечения. Это можно осуществить с помощью

персонализированного подхода, проанализировав микробиоту кишечника отдельных пациентов с последующей рекомендацией эффективной диеты, включающей специализированные про-, пре- и метабиотики и антимикробные пептиды (AMP), для поддержания иммунного гомеостаза кишечника и, как следствие, улучшения общего иммунного ответа у таких пациентов. Данный подход может предотвратить развитие осложнений и ускорить выздоровление пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, особенно пожилых и коморбидных. Кроме того, некоторые кишечные бактериальные метаболиты и бактериальные фрагменты могут модулировать иммунный ответ легких, что также может быть использовано в клинической практике. Еще одним перспективным направлением может стать рекомендация профилактического приема специализированных добавок, включая про-, пре- и метабиотики, обладающих противовоспалительным потенциалом, лицам, находящимся в контакте с больными COVID-19 с целью повышения неспецифического иммунитета.

Поскольку про-, пре- и метабиотики в большинстве случаев обладают хорошим профилем безопасности, можно ожидать, что в дальнейшем они будут более широко применяться в комплексной терапии вирусных заболеваний.

Тем не менее, для включения данной группы препаратов в национальные рекомендации по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции требуется более обширная доказательная база.

Литература | References

1. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
2. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–1833. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
3. Kopel J., Perisetti A., Gajendran M., Boregowda U., Goyal H. Clinical Insights into the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. *Dig Dis Sci*. 2020 Jul;65(7):1932–1939. doi: 10.1007/s10620-020-06362-8.
4. van Doorn A. S., Meijer B., Frampton C. M. A., Barclay M. L., de Boer N. K. H. Systematic review with meta-analysis: SARSCoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Oct;52(8):1276–1288. doi: 10.1111/apt.16036.
5. Morone G., Palomba A., Iosa M. et al. Incidence and Persistence of Viral Shedding in COVID-19 Post-acute Patients With Negativized Pharyngeal Swab: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Aug 28;7:562. doi: 10.3389/fmed.2020.00562.
6. Bradley K. C., Finsterbusch K., Schnepf D. et al. Microbiota-Driven Tonic Interferon Signals in Lung Stromal Cells Protect from Influenza Virus Infection. *Cell Rep*. 2019;28(1):245–256.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.05.105.
7. 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 Dec 17;71(10):2669–2678. doi: 10.1093/cid/ciaa709.
8. Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):944–955.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
9. Kayode T. A. Coronavirus and probiotics: past, present and future. *J. Prob Health*. 2020;8: e124. doi: 10.35248/2329-8901.20.8.e124.
10. Demichev V., Tober-Lau P., Nazarenko T. et al. A proteomic survival predictor for COVID-19 patients in intensive care. *PLOS Digit Health*. 2022;1(1): e0000007. doi: 10.1371/journal.pdig.0000007.
11. Eff enberger M., Grabherr F., Mayr L. et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020 Aug;69(8):1543–1544. doi: 10.1136/gut-jnl-2020-321388.
12. Benedetta B., Vincenzo C., Erasmo N. Probiotics and Covid-19. *Int J Food Sci Nutr*. 2021;72(3):293–299. doi: 10.1080/09637486.2020.1807475.
13. Segal J. P., Mak J. W. Y., Mullish B. H., Alexander J. L., Ng S. C., Marchesi J. R. The gut microbiome: an under-recognised contributor to the COVID-19 pandemic? *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820974914. doi: 10.1177/1756284820974914.
14. Yeoh Y. K., Zuo T., Lui G. C., Zhang F., Liu Q., Li A., Chung A. C., et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698–706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
15. Shapovalova N. S., Novikova V. P. The role of the gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Children's medicine of the North- West*. 2021;9(4):33–51. (in Russ.) ID: 47578965.
16. Karpeeva Y. U. S., Novikova V. P., Khavkin A. I. Microbiota and human diseases. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2020;10(4):45–53. (in Russ.) doi: 10.20953/2224-5448-2020-4-45-53.
17. Karpeeva Y. U. S., Novikova V. P., Хавкин А. И. Микробиота и болезни человека. Вопросы диетологии. 2020;10(4):45–53. doi: 10.20953/2224-5448-2020-4-45-53.
18. Baud D., Dimopoulou A. V., Gibson G. R., Reid G., Giannoni E. Using probiotics to flatten the curve of Coronavirus Disease COVID-2019 pandemic. *Front Public Health*. 2020;8:186. doi: 10.3389/fpubh.2020.00186.
19. Kumar N. P., Venkataraman A., Hanna L. E. et al. Systemic inflammation and microbial translocation are characteristic features of SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(7):279. doi: 10.1093/ofid/ofab279.
20. Din A. U., Mazhar M., Waseem M. et al. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jan;133:110947. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110947.
21. Petruk G., Puthia M., Petrlova J. et al. SARS-CoV-2 spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *J Mol Cell Biol*. 2020;12(12):916–932. doi: 10.1093/jmcb/mjaa067.
22. Zhou P., Yang X. L., Wang X. G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;588(7836). doi: 10.1038/s41586-020-2951-z.
23. Huang I., Lim M. A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):395–403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.
24. Guo W., Li M., Dong Y. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(7): e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319.
25. Gupta R., Ghosh A., Singh A. K., Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(3):211–212. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.002.
26. Puertas G. A., Patak A., Raffael B. et al. Relationship between the gut microbiome and diseases, including COVID-19. European Commission. 2021. doi: 10.2760/54454.
27. Donati Zeppa S., Agostini D., Piccoli G., Stocchi V., Sestili P. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Nov 26;10:576551. doi: 10.3389/fcimb.2020.576551.
28. Raheem A., Liang L., Zhang G., Cui S. Modulatory Effects of Probiotics During Pathogenic Infections With Emphasis on Immune Regulation. *Front Immunol*. 2021;12:616713. doi: 10.3389/fimmu.2021.616713.
29. Singh K., Alka R. Probiotics: A potential immunomodulator in COVID-19 infection management. *Nutr Res*. 2021;87:1–12. doi: 10.1016/j.nutres.2020.12.014.
30. Chen M. F., Weng K. F., Huang S. Y. et al. Pretreatment with a heat-killed probiotic modulates monocyte chemoattractant protein-1 and reduces the pathogenicity of influenza and enterovirus 71 infections. *Mucosal Immunol*. 2017;10(1):215–227. doi: 10.1038/mi.2016.31.

30. Paparo L., Bruno C., Ferrucci V. et al. Protective effects elicited by cow milk fermented with *L. Paracasei* CBAL74 against SARS-CoV-2 infection in human enterocytes. *J Funct Foods*. 2021 Dec;87:104787. doi: 10.1016/j.jff.2021.104787.
31. Hall A. B., Tolonen A. C., Xavier R. J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet*. 2017;18(11):690–699. doi: 10.1038/nrg.2017.63.
32. Lake M. A. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(2):124–127. doi: 10.7861/clinmed.2019-coron.
33. Yazdany J., Kim A. H. J. Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):754–755. doi: 10.7326/M20–1334.
34. Balmeh N., Mahmoudi S., Allahyari F. N. Manipulated bio antimicrobial peptides from probiotic bacteria as proposed drugs for COVID-19 disease. *Inform Med Unlocked*. 2021;23(17):100515. doi: 10.1016/j.imu.2021.100515.
35. Rongsong L., Yarong D., Boxuan H. et al. In silico design of antiviral peptides targeting the spike protein of SARS-CoV-2. *Peptides*. 2020 Aug;130:170328. doi: 10.1016/j.peptides.2020.170328.
36. Xu K., Cai H., Shen Y. et al. Management of corona virus disease (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(1):147–157. doi: 10.3785/j.issn.1008–9292.2020.02.02.
37. Gao Q. Y., Chen Y. X., Fang J. Y. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis*. 2020;21(3):125–126. doi: 10.1111/1751–2980.12851.
38. Mak J. W. Y., Chan F. K. L., Ng S. C. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):644–645. doi: 10.1016/S2468–1253(20)30122–9.
39. Mizutani T., Ishizaka A., Koga M. et al. Correlation Analysis between Gut Microbiota Alterations and the Cytokine Response in Patients with Coronavirus Disease during Hospitalization. *Microbiol Spectr*. 2022 Apr 27;10(2):e0168921. doi: 10.1128/spectrum.01689–21.
40. 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 Jan-Dec;13(1):1–15. doi: 10.1080/19490976.2021.1926840.
41. 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 Sep;5:100023. doi: 10.1016/j.medmic.2020.100023.
42. Hernández-Terán A., Mejía-Nepomuceno F., Herrera M. T., Barreto O. et al. Dysbiosis and structural disruption of the respiratory microbiota in COVID-19 patients with severe and fatal outcomes. *Sci Rep*. 2021 Oct 29;11(1):21297. doi: 10.1038/s41598–021–00851–0.
43. Han Y., Jia Z., Shi J., Wang W., He K. The active lung microbiota landscape of COVID-19 patients through the metatranscriptome data analysis. *Bioimpacts*. 2022;12(2):139–146. doi: 10.34172/bi.2021.23378.
44. Rosas-Salazar C., Kimura K. S., Shilts M. H. et al. SARS-CoV-2 infection and viral load are associated with the upper respiratory tract microbiome. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Apr;147(4):1226–1233.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2021.02.001.
45. Nardelli C., Gentile I., Setaro M. et al. Nasopharyngeal Microbiome Signature in COVID-19 Positive Patients: Can We Definitively Get a Role to *Fusobacterium periodonticum*? *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Feb 15;11:625581. doi: 10.3389/fcimb.2021.625581.
46. Hernández-Terán A., Mejía-Nepomuceno F., Herrera M. T. et al. Dysbiosis and structural disruption of the respiratory microbiota in COVID-19 patients with severe and fatal outcomes. *Sci Rep*. 2021 Oct 29;11(1):21297. doi: 10.1038/s41598–021–00851–0.
47. Zhu X., Han Y., Du J., Liu R., Jin K., Yi W. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*. 2017 May 10;8(32):53829–53838. doi: 10.18632/oncotarget.17754.
48. Morais L. H., Schreiber H. L. 4th, Mazmanian S. K. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Apr;19(4):241–255. doi: 10.1038/s41579–020–00460–0.
49. Mayer E. A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Jul 13;12(8):453–66. doi: 10.1038/nrn3071.
50. Taché Y., Saavedra J. M. Introduction to the Special Issue “The Brain-Gut Axis”. *Cell Mol Neurobiol*. 2022 Mar;42(2):311–313. doi: 10.1007/s10571–021–01155–7.
51. Elemam N. M., Hannawi S., Maghazachi A. A. Role of chemokines and chemokine receptors in rheumatoid arthritis. *Immunotargets Ther*. 2020 Mar 9;9:43–56. doi: 10.2147/ITT.S243636.
52. England B. R., Roul P., Yang Y. et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: a national Veterans Affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Dec;73(12):2179–2188. doi: 10.1002/art.41800.
53. Zeller G., Tap J., Voigt A. Y. et al. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol Syst Biol*. 2014 Nov 28;10(11):766. doi: 10.15252/msb.20145645.
54. Yang L., Xie X., Tu Z., Fu J., Xu D., Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Jul 7;6(1):255. doi: 10.1038/s41392–021–00679–0.
55. Calatayud M., Van den Abbeele P., Ghyselinck J., Marzorati M., Rohs E., Birkett A. Comparative Effect of 22 Dietary Sources of Fiber on Gut Microbiota of Healthy Humans *in vitro*. *Front Nutr*. 2021 Jul 2;8:700571. doi: 10.3389/fnut.2021.700571.
56. Ceccarelli G., Marazzato M., Celani L., Lombardi F., Piccirilli A., Mancone M., Trinchieri V., Pugliese F., Mastroianni C. M., d’Ettorre G. Oxygen Sparing Effect of Bacteriotherapy in COVID-19. *Nutrients*. 2021 Aug 23;13(8):2898. doi: 10.3390/nu13082898.
57. Ceccarelli G., Statzu M., Santinelli L., Pinacchio C., Bitossi C., Cavallari E. N., Vullo V., Scagnolari C., d’Ettorre G. Challenges in the management of HIV infection: update on the role of probiotic supplementation as a possible complementary therapeutic strategy for cART treated people living with HIV/AIDS. *Expert Opin Biol Ther*. 2019 Sep;19(9):949–965. doi: 10.1080/14712598.2019.1638907.
58. Celiberto L. S., Pinto R. A., Rossi E. A., Vallance B. A., Cavallini D. C. U. Isolation and Characterization of Potentially Probiotic Bacterial Strains from Mice: Proof of Concept for Personalized Probiotics. *Nutrients*. 2018 Nov 5;10(11):1684. doi: 10.3390/nu10111684.
59. Chen J., Vitetta L. Modulation of Gut Microbiota for the Prevention and Treatment of COVID-19. *J Clin Med*. 2021 Jun 29;10(13):2903. doi: 10.3390/jcm10132903.
60. Chen T., Yang C. S. Biological fates of tea polyphenols and their interactions with microbiota in the gastrointestinal tract: implications on health effects. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(16):2691–2709. doi: 10.1080/10408398.2019.1654430.

61. Cheung K.S., Hung I.F. N., Chan P.P. Y. et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):81–95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
62. Chung K. F. Airway Microbial Dysbiosis in Asthmatic Patients: A Target for Prevention and Treatment? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017 Apr;139(4):1071–1081. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.004.
63. Chunxi L., Haiyue L., Yanxia L., Jianbing P., Jin S. The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence. *J. Immunol. Res.* 2020 Jul 31;2020:2340670. doi: 10.1155/2020/2340670.
64. Cui J., Lian Y., Zhao C. et al. Dietary Fibers from Fruits and Vegetables and Their Health Benefits via Modulation of Gut Microbiota. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2019 Sep;18(5):1514–1532. doi: 10.1111/1541-4337.12489.
65. Darbandi A., Asadi A., Ghanavati R. et al. Corrigendum to 'The Effect of Probiotics on Respiratory Tract Infection with Special Emphasis on COVID-19: Systemic Review 2010–20'. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Apr;105:91–104. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.011.
66. Plamada D., Vodnar D. C. Polyphenols-Gut Microbiota Interrelationship: A Transition to a New Generation of Prebiotics. *Nutrients*. 2021 Dec 28;14(1):137. doi: 10.3390/nu14010137.
67. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(suppl_1): S49–S66. doi: 10.1093/advances/nmy063.
68. Xu Y., Zhu J., Feng B. et al. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells on lung and gut CD8⁺ T cells in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Cell Prolif.* 2021 May;54(5): e13028. doi: 10.1111/cpr.13028.
69. Verduci E., Köglmeier J. Immunomodulation in Children: The Role of the Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Sep 1;73(3):293–298. doi: 10.1097/MPG.0000000000003152.
70. Berni Canani R., Comegna M., Paparo L. et al. Age-Related Differences in the Expression of Most Relevant Mediators of SARS-CoV-2 Infection in Human Respiratory and Gastrointestinal Tract. *Front Pediatr.* 2021 Jul 28;9:697390. doi: 10.3389/fped.2021.697390.
71. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1518–1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
72. Asselta R., Paraboschi E. M., Mantovani A., Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 5;12(11):10087–10098. doi: 10.18632/aging.103415.
73. Spencer L., Olawuni B., Singh P. Gut Virome: Role and Distribution in Health and Gastrointestinal Diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Mar 10;12:836706. doi: 10.3389/fcimb.2022.836706.
74. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr;5(4):335–337. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0.
75. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1843–1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
76. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1831–1833.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
77. Li L. Y., Wu W., Chen S., Gu J. W. et al. Digestive system involvement of novel coronavirus infection: Prevention and control infection from a gastroenterology perspective. *J Dig Dis.* 2020 Apr;21(4):199–204. doi: 10.1111/1751-2980.12862.
78. Jiao L., Li H., Xu J. et al. The Gastrointestinal Tract Is an Alternative Route for SARS-CoV-2 Infection in a Nonhuman Primate Model. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1647–1661. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.001.
79. Reinold J., Farahpour F., Schoerding A. K. et al. The Fungal Gut Microbiome Exhibits Reduced Diversity and Increased Relative Abundance of Ascomycota in Severe COVID-19 Illness and Distinct Interconnected Communities in SARS-CoV-2 Positive Patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Apr 19;12:848650. doi: 10.3389/fcimb.2022.848650.
80. Hazan S., Stollman N., Bozkurt H. S., Dave S., Papoutsis A. J., Daniels J., Barrows B. D., Quigley E. M., Borody T. J. Lost microbes of COVID-19: *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* depletion and decreased microbiome diversity associated with SARS-CoV-2 infection severity. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022 Apr;9(1): e000871. doi: 10.1136/bmjgast-2022-000871.

К статье

Взаимодействие SARS-CoV-2 с кишечной микробиотой (стр. 59–67)

To article

Interaction OF SARS-CoV-2 with gut microbiota (p. 59–67)

Рисунок 1. Механизм внутриклеточной пенетрации SARS-Cov-2
Viral RNA shedding – Распространение РНК вируса

Figure 1. SARS-Cov-2 intracellular penetration's mechanisms
Viral RNA shedding – Распространение РНК вируса

Источник: F. D'Amico. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2020

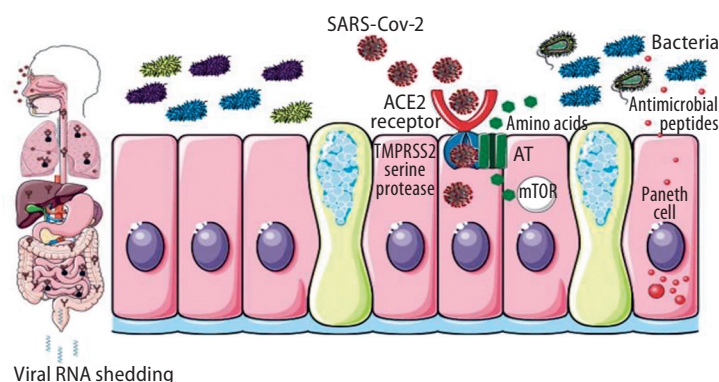


Рисунок 2. Ось мозг- легкие –кишечник-микробиом при COVID-19.

Figure 2. The brain-lung-gut-microbiome axis in COVID-19.
ARDS- acute respiratory distress syndrome- острый респираторный дистресс синдром;
Intestinal dysfunction- дисфункция кишечника; Inflammation – воспаление

Источник: Sonia Villapol. (2020). Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. Translational Research. 226, 57–69

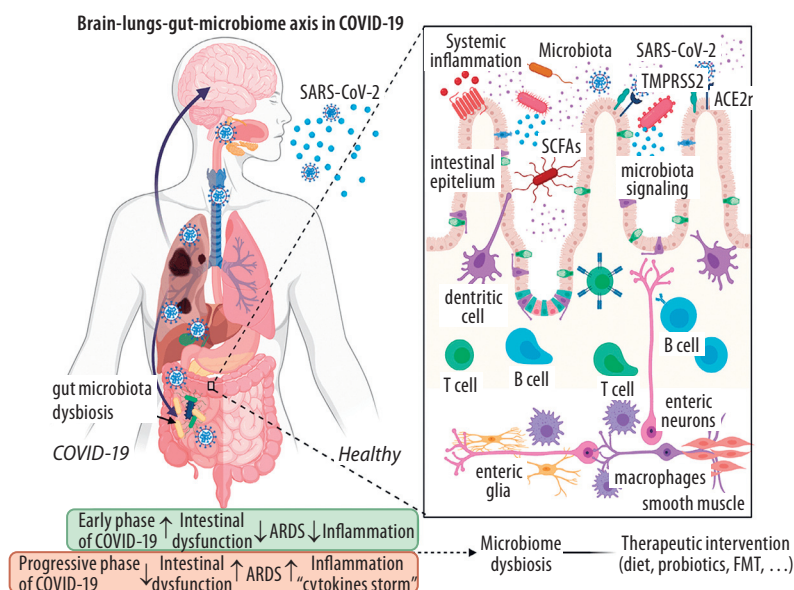


Рисунок 3. Covid-19 и иммуномодуляция кишечника

Figure 3. COVID-19 and gut Immunomodulation
A – кишечная инфекция; B – увеличенная область кишечника; C – кишечные крипты; D – иммунологические процессы и гистологическое строение крипт.

Источник: Koushik Roy, Sidra Agarwal, Rajib Banerjee, Manash K Paul. World J. COVID-19 and gut immunomodulation. Gastroenterol. 2021 Dec 14; 27(46): 7925–7942

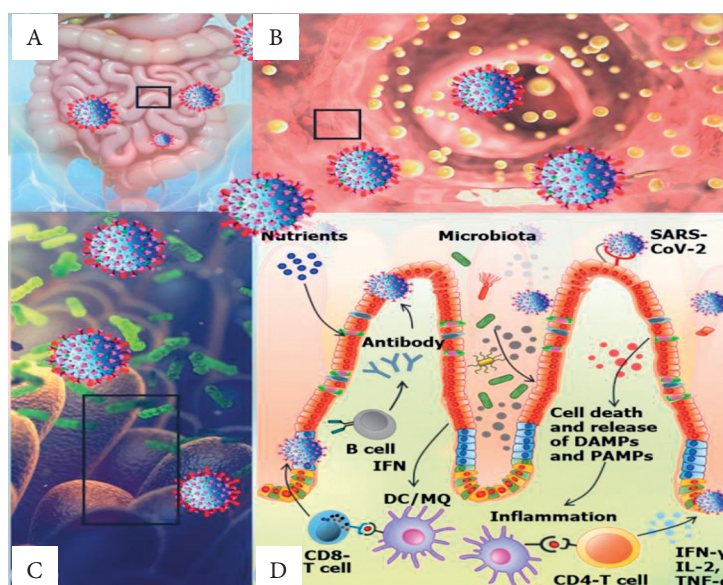


Рисунок 4. Механизмы влияния пробиотиков на выздоровление пациента COVID-19.

Figure 4. Mechanisms of the influence of probiotics on the recovery of a COVID-19 patient.

Источник: Shaghayegh Baradaran Ghavami, Mahsa Pourhamzeh. Cross-talk between immune system and microbiota in COVID-19. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021: 1–14.

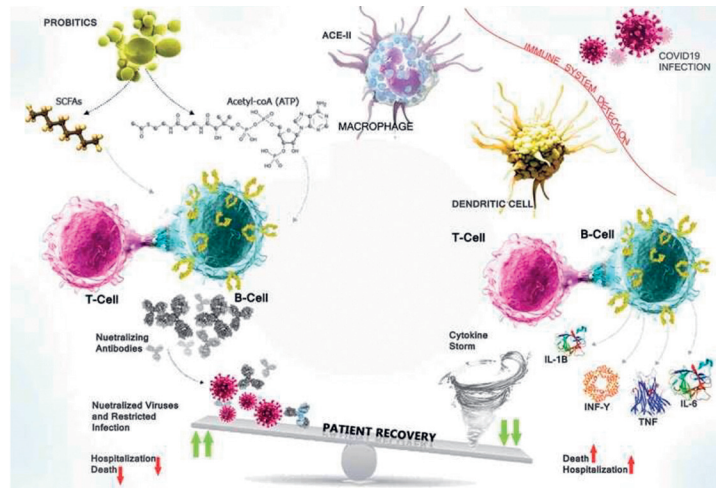


Рисунок 5. Иммуномодулирующий ответ перекрестного воздействия на оси кишечник–легкие после: инвазии SARS-CoV-2 и приема пробиотиков. SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ACE2 в эпителиальных клетках легких.

Figure 5. Immunomodulatory crosstalk response on the gut–lung axis after: SARS-CoV-2 invasion and probiotics. SARS-CoV-2 binds to ACE2 receptors on lung epithelial cells.

Источник: Denis Roy. Immunomodulatory Effects of Probiotics on COVID-19 Infection by Targeting the Gut–Lung Axis Microbial Cross-Talk. *Microorganisms.* 2022 Sep; 10(9): 1764.

