

# Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков

**Е.Ю. Плотникова**✉, ORCID: 0000-0002-6150-1808, e-mail: eka-pl@rambler.ru

**Ю.В. Захарова**, ORCID: 0000-0002-3475-9125, e-mail: yvz@bk.ru

Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

## Резюме

Сегодня происходит взрыв открытий, связанных с растущим пониманием роли сообществ микробов, ключевых видов бактерий, продуктов или метаболитов, производных от комменсалов, и, в частности, связи между некоторыми из этих компонентов и болезненными состояниями у людей. Микробиота играет фундаментальную роль в индукции, обучении и функционировании иммунной системы хозяина. В свою очередь, иммунная система в значительной степени эволюционировала как средство поддержания симбиотических отношений хозяина с этими очень разнообразными и развивающимися микробами. При оптимальной работе этот альянс иммунной системы и микробиоты позволяет индуцировать защитные реакции на патогены и поддерживать регуляторные пути, участвующие в поддержании толерантности к безвредным антигенам. В этом обзоре мы очерчиваем роль микробиоты кишечника в иммунитете, начиная с исходной информации, подтверждающей представление о последствиях дисбактериоза кишечной микробиоты в восприимчивости хозяина к инфекциям. Пробиотики считаются хорошей формой терапии для сдерживания вредных кишечных микроорганизмов, улучшения пищеварения и усвоения питательных веществ. Благоприятные эффекты пробиотиков продемонстрированы при многих заболеваниях. Один из основных механизмов действия пробиотиков – регуляция иммунного ответа хозяина. Описана уникальная роль пробиотиков в поддержании микробного гомеостаза кишечника, а также в выработке интерферона как противовирусного механизма. Кроме того, рассматривается и обсуждается регулирующая роль пробиотиков в системе «кишечник – легкие» и иммунной системе слизистых оболочек как потенциального противовирусного механизма, в т. ч. и при COVID-19. Описаны мультипробиотические продукты Бак-Сет® Форте и Бак-Сет® Колд/Флю.

**Ключевые слова:** микробиота, кишечник, дисбактериоз, иммунная система, провоспалительные факторы, респираторные вирусные инфекции, COVID-19, пробиотики

**Для цитирования:** Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков. *Медицинский совет*. 2020;(15):135–144. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-135-144.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Immunomodulatory effects of probiotics

**Ekaterina Yu. Plotnikova**✉, ORCID: 0000-0002-6150-1808, e-mail: eka-pl@rambler.ru

**Yuliya V. Zakharova**, ORCID: 0000-0002-3475-9125, e-mail: yvz@bk.ru

Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

## Abstract

Today, there is an explosion of discoveries related to a growing understanding of the role of microbial communities, key species of bacteria, products or metabolites derived from commensals, and in particular the relationship between some of these components and painful conditions in humans. Microbiota plays a fundamental role in the induction, training and functioning of the host's immune system. In turn, the immune system has evolved significantly as a means of maintaining the host's symbiotic relations with these very diverse and developing microbes. At optimal performance, this alliance of the immune system and microbiota allows to induce protective reactions to pathogens and maintain regulatory pathways involved in maintaining tolerance to harmless antigens. In this review, we outline the role of the intestinal microbiota in the immune system, starting with initial information supporting further insights into the effects of intestinal microbiota dysbiosis on the host's susceptibility to infection. Probiotics are considered a good form of therapy to control harmful intestinal microorganisms, improve digestion and the absorption of nutrients. The beneficial effects of probiotics have been demonstrated in many diseases. One of the main mechanisms of probiotics is the regulation of the immune response of the host. The article reviews and discusses the regulatory role of probiotics in the "intestine-lungs" system and the immune system of mucous membranes for potential antiviral mechanisms. The unique role of probiotics in modulation of intestinal microbes and establishment of intestinal homeostasis and production of interferon as antiviral mechanism is described. In addition, the regulatory role of probiotics in the system «intestine-lungs» and the immune system of the mucous membranes for potential antiviral mechanisms, including in COVID-19 is considered and discussed. Symbiotic products Bac-Set® Forte and Bac-Set® Cold/Flu are described.

**Keywords:** microbiota, intestines, dysbiosis, immune system, pro-inflammatory factors, respiratory viral infections, COVID-19, probiotics

**For citation:** Plotnikova E.Yu., Zakharova Yu.V. Immunomodulatory effects of probiotics. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):135–144. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-135-144.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Основная роль желудочно-кишечного тракта – переваривание и абсорбция питательных веществ, чтобы удовлетворить метаболические потребности для нормального роста и развития человека. Кроме того, слизистая оболочка кишечника обеспечивает защиту хозяина от постоянного присутствия антигенов из пищи и микроорганизмов в просвете кишечника. Защита от потенциально вредных агентов обеспечивается многими факторами, включая слюну, желудочную кислоту, перистальтику, слизь, протеолиз кишечника, кишечную флору и мембраны эпителиальных клеток с межклеточными соединительными комплексами [1].

Резкое изменение барьерной функции кишечника происходит при рождении, когда кишечник переключается с обработки околоплодных вод на переваривание молока. Потребление пищи инициирует высвобождение трофических гормонов и активацию секреции, моторики и абсорбции [2]. Во время постнатального развития дальнейшие процессы созревания и адаптации защитного барьера кишечника включают появление белков слизистой оболочки и пищеварительных ферментов, а также развитие кишечной флоры. Кислотность желудочного сока является важной защитой от микроорганизмов, секреция соляной кислоты слизистой оболочки желудка развивается в течение первых месяцев жизни [3]. Слизь бокаловидных клеток, покрывающая эпителиальную поверхность желудочно-кишечного тракта, является важным физическим барьером, препятствующим прикреплению в кишечнике люминальных антигенов. Создание нормальных бактериальных популяций может предотвратить чрезмерный рост потенциальных патогенов в желудочно-кишечном тракте. Изменения созревания также влияют на мембраны эпителиальных клеток, которые являются главным механическим интерфейсом между внутренней средой хозяина и содержимым просвета. Постнатальное созревание щеточной каймы тонкой кишки связано с повышенной способностью объединять пищевые белки [4]. Способность антигенов связываться с эпителиальными клетками сопряжена со скоростью и маршрутом переноса антигенов и, как было показано, влияет на интенсивность иммунных ответов слизистых оболочек [5].

## КИШЕЧНЫЙ ИММУННЫЙ БАРЬЕР

По сути, пространственное взаимодействие между микробиотой и иммунной системой кишечника можно разделить на три уровня. Первый слой, обращенный к просвету кишечника, состоит в основном из слизи и может быть разделен на два других подслоя: внешний подслой, менее плотный, обильно заселен микробиотой, а внутренний слизистый слой состоит из высокой концентрации бактерицидного антимикробного вещества пептида (AMP) и секреторного IgA (SIgA), специфичных для комменсальных микроорганизмов. Благодаря этим компонентам внутренний плотный слой практически непроницаем для микробов [6].

Второй слой состоит из монослоя кишечных эпителиальных клеток (IEC), которые контактируют с собственной пластинкой (LP) на своей базолатеральной поверхности и со слизистым слоем на их апикальной поверхности. IECs состоят из нескольких типов клеток, например бокаловидных клеток, которые продуцируют муцин (образуют слизь); абсорбирующие энтероциты и энтероэндокринные клетки, вырабатывающие холецистокинин и грелин (регулирующие аппетит); клетки Панета, ведущий производитель AMP; М-клетки, участвующие в захвате антигенов, чтобы представить их иммунной системе [7]. IEC играют важную роль в защите внутренних органов от внешней среды посредством образования плотных контактов, секреции слизи и AMP (таких как дефенсины, лизоцимы, кателицидины, фосфолипаза-A2 и лектины C-типа) [8]. Более того, IEC экспрессируют рецепторы распознавания паттерна (PRR), которые включают Toll-подобные рецепторы (TLR), Nod-подобные рецепторы (NLR) и RIG-I-подобные рецепторы [9]. Интересно, что продукция некоторых типов AMP, таких как регенерирующий островковый белок  $\gamma$  (REGIII  $\gamma$ ), REGIII  $\beta$  и ангиогенин-4, находится под влиянием комменсальных микроорганизмов TLR/MyD88-зависимым образом. Однако на другие АМП, такие как лизоцим, фосфолипаза-A2 и дефенсины, микробиота, по-видимому, не влияет [8]. Очень важным типом клеток, присутствующим на уровне IEC, являются клетки М. Они работают напрямую с иммунной системой, отбирая антигены из просвета и однонаправленно доставляя их к клеткам, представляющим антиген, локализованный под эпителием [8]. Энтероэндокринные клетки также действуют в защите кишечного барьера, продуцируя энтероэндокринный пептид, глюкагоноподобный пептид-2 (GLP-2), который регулируется статусом питания хозяина, например продуцированием короткоцепочечных жирных кислот. Основными характеристиками функции кишечного барьера GLP-2 являются индукция пролиферации кишечных эпителиальных клеток; увеличение экспрессии белков плотного соединения кишечника; регулирование врожденной иммунной системы путем контроля экспрессии антимикробных пептидов, продуцируемых клетками Панета [10].

Третий слой под IECs образован собственной пластинкой и брыжейкой. Элементы местной иммунной системы, называемые лимфоидными тканями, ассоциированными с кишечником (GALT), расположены внутри этого слоя. В собственной пластинке могут быть обнаружены зрелые изолированные лимфоидные фолликулы (ILF), которые сформированы из бляшек крипт (пренатально) и пейеровских бляшек (PP). Связанные с микробами молекулярные паттерны (MAMP), полученные из колонизирующих бактерий, воспринимаются PRR на IEC или дендритных клетках (DC), которые привлекают и активируют Т- и В-клетки в ILF. PP в рамках IEC получают антигены через М-клетки и передают их DC, которые взаимодействуют с Т- и В-клетками. В PP и ILF есть плазматические клетки, которые обычно продуцируют и выделяют IgA [11].

## КИШЕЧНАЯ ФЛОРА: ВЛИЯНИЕ НА ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КИШЕЧНИКА

Микробиота кишечника создает индивидуальную среду для съеденной пищи, а кишечник хозяина обеспечивает уникальный генетический фон для роста определенных бактерий. В желудочно-кишечном тракте человека обитают от  $1 \times 10^{13}$  до  $1 \times 10^{14}$  микроорганизмов, от 500 до 1 000 видов [12, 13] и более 7 000 штаммов [14]. Баланс между этим сложным сообществом кишечных бактерий, питательными веществами пищи, кишечной геномикой и физиологическим участком все больше признается в качестве основного фактора, влияющего на здоровье человека. При определенных расстройствах, связанных с факторами окружающей среды, играет роль в патогенезе заболеваний дисбаланс между комменсальными бактериями с патогенным потенциалом (которые мы называем патобионтами) и комменсальными бактериями с полезным потенциалом (симбионты).

До конца XIX в. микробы рассматривались как вредные патогены, вызывающие инфекции, а иммунная система хозяина считалась разработанной для распознавания и искоренения этих захватчиков [15]. Теперь мы знаем, что развитие иммунной системы во многом зависит от колонизации комменсальными микробами [16]. Несмотря на то что существует несколько путей взаимодействия бактерий со своим хозяином, рецепторы распознавания паттернов (Toll-подобные рецепторы) на клетках-хозяевах играют ключевую роль. Сегодня известны 10 видов TLR, которые присутствуют в клетках врожденной иммунной системы человека и распознают характерные молекулярные паттерны [17]. Эти рецепторы являются воротами к врожденной иммунной системе и являются первым шагом в каскаде, ведущем к производству цитокинов. Они также повсеместно распределены на нейронах, что позволяет им реагировать на бактериальные и вирусные компоненты [18]. В то время как кишечный эпителий и слой слизи в значительной степени действуют как барьер для транслокации микроорганизмов во внутреннюю среду, нервная система подготовлена и способна реагировать на такие взаимодействия [19].

Созревание иммунной системы хозяина зависит от взаимодействия с микробиотой и требует определенных штаммов микробов, которые находятся в среде с воспалительными процессами [20, 21]. Хотя остается много вопросов, считается, что эти специфические бактерии активируют иммунный прайминг слизистой оболочки для процесса отбора проб бактерий, чтобы свести к минимуму их воздействие на системную иммунную систему путем временного нарушения эпителиального барьера, тем самым стимулируя выработку антимикробных молекул и усиливая иммунную защиту – воспалительные и регуляторные иммунные белки [22]. Первоначальный тесный строго регулируемый контакт приносит пользу хозяину, усиливая барьерную функцию кишечника и защиту от последующего вторжения патогенов.

После первоначального праймирования кишечной микробиотой иммунная система непрерывно стимулируется

несколькими структурными компонентами микробных клеток через TLR и отвечает, создавая широкий спектр лимфоцитов и цитокинов. В отсутствие стрессоров микробиота кишечника вызывает хроническое состояние сверхнизкой активации иммунной системы, при котором бактериальные компоненты стимулируют макрофаги и Т-клетки для создания провоспалительных цитокинов, таких как IL-1  $\beta$ , фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и IL-18 [23, 24]. Эти факторы генерируют базальное состояние иммунной активации, начиная с поверхности слизистой оболочки кишечника, но в конечном итоге поражая весь организм. Подсчитано, что у взрослого человека содержится 1 г липополисахаридов, и воздействие на иммунные клетки клеточных стенок этих молекул важно для поддержания гомеостаза слизистой оболочки [25]. Одним из важных факторов является регуляция хемокина CXCL16, который важен для миграции и гомеостаза естественных киллеров (iNK) Т-клеток. Эта хемокиновая регуляция происходит посредством эпигенетических изменений, включающих снижение паттерна метилирования гена CXCL16 и уменьшение количества инвариантных NK Т-клеток в собственной пластинке толстой кишки [26].

Млекопитающие имеют определенные кишечные бактерии, чтобы расщепить неперевариваемые пищевые компоненты, такие как растительные волокна [14]. Одним из доминирующих метаболитов, образующихся в результате этого процесса, являются короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) – продукты бактериальной ферментации, широко представленные в толстой кишке [27]. Хотя роль SCFA в контроле различных аспектов иммунных ответов была признана давно [28], их связь с функцией лимфоцитов была оценена только недавно. Примечательно, что SCFA, и в частности бутират, регулируют размер и функцию регуляторной Т-клеточной сети, способствуя индукции и приспособленности регуляторных Т-клеток в толстой кишке [29, 30]. Хорошо известно, что бутират регулирует экспрессию генов эпигенетически, ингибируя гистоновые деацетилазы (HDACs) [31], это свойство в настоящее время предлагается в качестве основного механизма для усиленной генерации T-reg в кишечнике. Действие SCFA, вероятно, является результатом манипулирования различными клетками, участвующими в индукции регуляторных ответов, и, действительно, действие SCFA как на Т-клетки, так и на дендритные клетки связано с этим процессом [29, 30].

Защита хозяина от экзогенных патогенов с помощью комменсальных бактерий – явление, называемое устойчивостью к колонизации, было описано более пяти десятилетий назад [32]. Одна из основных форм взаимодействия между микробиотой и вторгающимися микробами связана с необходимостью для обеих форм организмов конкурировать за одну и ту же экологическую нишу. Было показано, что комменсалы ограничивают колонизацию патогенов посредством конкуренции за определенные метаболиты в процессе, называемом резистентностью к колонизации [33]. Изменение доступности питательных веществ микробиотой хозяина также может иметь серьезные последствия для экспрессии генов вирулентности и скорости роста патогенов, таких как энтерогеморрагические микрорган-

низмы *E. coli* или *Clostridia difficile* [34, 35]. В тандеме с прямым действием на инвазивные микробы способность микробиоты контролировать инфекцию также связана с ее замечательной способностью стимулировать и калибровать как врожденный, так и адаптивный иммунитет [36]. Действительно, комменсалы играют фундаментальную роль как в тренировке иммунной системы, так и в ее функциональной настройке, тем самым действуя как адъюванты для иммунной системы в целом. Адъювантные свойства микробиоты также были выявлены на модели оральной вакцинации в наблюдении, которое может помочь объяснить некоторые неудачи оральной вакцинации в развивающихся странах, в которых недоедание и инфекция серьезно повлияли на микробиоту [37, 38]. В дополнение к плейотропным эффектам консервативных микробных лигандов или метаболитов в образовании и функционировании иммунной системы становится ясно, что уникальные микробы или группы бактерий могут доминирующим образом влиять на развитие и функционирование иммунной системы в устойчивом состоянии и в условиях воспаления. На языке экологических систем эти важнейшие организмы называют «ключевыми видами» [39].

Хотя общепризнано, что изменения в составе и плотности кишечной микробиоты могут влиять на местные иммунные реакции, становится очевидным, что эти изменения также могут влиять на иммунитет и воспаление в органах, удаленных от кишечника [40]. Например, уменьшение кишечных комменсалов с помощью антибиотиков широкого спектра действия приводит к притуплению Т- и В-клеточного ответа на интраназальную инфекцию гриппа. Этот эффект микробиоты связан с ее способностью стимулировать опосредованную инфламасомами индукцию секреции IL-1 $\beta$  и IL-18. В этих условиях ректальное введение агонистов TLR восстанавливает защитные иммунные ответы, указывая на то, что микробные продукты способны к системной диффузии либо активация инфламасом не обязательно должна происходить в месте инфекции [41]. Лечение антибиотиками также нарушает адаптивные и врожденные противовирусные реакции после воздействия системного вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV) и вируса гриппа [42].

Таким образом, воздействие микробных лигандов формирует системный иммунитет как в стабильном состоянии, так и в контексте воспаления. Базовая настройка иммунной системы, связанная с постоянным восприятием микробных продуктов или лигандов, подразумевает, что тонкие изменения в этом кондиционировании могут иметь долгосрочные последствия для способности хозяина вызывать системные иммунные реакции и развивать воспалительные заболевания. Механизм, лежащий в основе этого явления, остается не совсем понятным, но мы можем предположить, что сигналы, полученные от комменсальных бактерий, могут влиять на профили экспрессии генов иммунных клеток посредством эпигенетических модификаций генов, участвующих во врожденных ответах, тем самым создавая состояние транскрипции, которое обеспечивает базальную экспрессию факторов защиты хозяина и быстрое реагирование при встрече с патогенами [43].

## МЕХАНИЗМЫ КОРРЕКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ С ПОМОЩЬЮ ПРОБИОТИКОВ

Первоначально пробиотики были определены как «живые микробные пищевые добавки, которые благотворно влияют на хозяина, улучшая микробный баланс его кишечника» [44]. Это определение было пересмотрено, и в настоящее время пробиотики определяются как «живые микроорганизмы, которые при введении в соответствующих дозах приносят пользу для здоровья хозяина» [45]. Многие пробиотические бактерии являются членами кишечной микробиоты, некоторые из которых все чаще включаются в пищевые продукты для улучшения здоровья кишечника за счет поддержания баланса микробов в желудочно-кишечном тракте [46].

Пробиотики играют роль в балансировании защитного механизма хозяина, включая врожденные и адаптивные иммунные ответы. Пробиотики должны быть безопасными для использования и по определению приносить пользу слизистой оболочке толстой кишки и системному иммунитету [47, pp. 133–161]. Пробиотики могут способствовать выработке бактериоцинов и короткоцепочечных жирных кислот, снижению pH кишечника, полному доступу питательных веществ в толстой кишке, интерференции сайтов колонизации, колонизации и конкуренции за сайты связывания на эпителиальных клетках кишечника, стимулированию барьерной функции слизистой оболочки и модулированию иммунной системы [48]. Существуют многочисленные исследования, которые продемонстрировали, что пробиотики стимулируют врожденный и приобретенный иммунный ответ, вызывают секреторную и системную секрецию IgA, способствуют фагоцитозу, модифицируя ответы Т-клеток, поддерживают гомеостаз активности Th1 и Th2 путем усиления ответов Th1 и ослабления ответов Th2 [49–51]. Клинические исследования показали, что различные штаммы *Lactobacillus* изменяли ответы Th1 за счет индукции IFN- $\gamma$ , IL-2 и TNF- $\beta$  [52–55]. Несколько исследований на животных продемонстрировали снижение уровня IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13 при пероральном кормлении или внутрибрюшинной инъекции *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium animalis* или *Bifidobacterium breve* [56, 57]. Несколько клинических исследований выявили индукцию сывороточных IgA- и IgA-секретирующих клеток штаммами *Lactobacillus* или *Bifidobacterium* [58, 59].

Многочисленные исследования показывают, что пробиотики безопасны и эффективны для клинического применения при заболеваниях человека, таких как диарея, связанная с антителами [60, 61], воспалительное заболевание кишечника [62, 63], опухоли ЖКТ [64], аллергия и экзема [65–67], вирусная инфекция [68].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало снижение частоты и продолжительности симптомов простуды и глоточных симптомов, сопровождающих простуду, при употреблении *Lactobacillus plantarum* HEAL9 и *Lactobacillus paracasei* 8700 [69]. *Lactobacillus acidophilus* использовались в качестве живого носителя для пероральной иммунизации против вируса куриной анемии [70]. Исследование на



мышцах показало, что молоко, ферментированное *Lactobacillus casei* и *Lactobacillus acidophilus*, можно использовать в качестве профилактического средства против желудочно-кишечных инфекций, вызванных *Shigella* [71]. Также йогурт с добавлением *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium SPP* стимулировали слизистые и системные IgA-ответы на иммуноген холерного токсина [72].

## ПРОБИОТИКИ ОБЛАДАЮТ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Пробиотики выбраны в качестве альтернативы, поскольку они действуют как естественные усилители иммунной системы [73]. Пробиотики и их метаболиты также могут косвенно влиять на вирусы, изменяя состояние клеток, стимулируя врожденный и/или адаптивный иммунитет. Они проявляют противовирусную активность за счет 1) прямого взаимодействия «пробиотик – вирус»; 2) выработки метаболитов, активирующих противовирусные препараты; 3) стимуляции иммунной системы. Молочнокислые бактерии (LAB) и их бактериоцины служат в качестве противовирусных агентов [74]. Известно, что LAB синтезируют экзополисахариды (EPS), которые могут иметь такие преимущества для здоровья людей, как иммуномодулирующее, противоопухолевое, антибиотикопленочное и антиоксидантное действие. Один из таких штаммов – *Lb. plantarum* CRL1506 при пероральном приеме продемонстрировал противовирусные свойства за счет уменьшения воспалительного поражения тканей [75]. Анализ *Lb. plantarum* показал значительное присутствие сахаров, указывая на то, что основными противовирусными активными веществами являются полисахариды. Предыдущие исследования также продемонстрировали, что колонизация эпителия лактобактериями стерически препятствует адгезии вируса к поверхности. L.N. Callahan et al. сообщили, что сульфатированные экзополисахариды ингибируют прикрепление вируса иммунодефицита (ВИЧ) к клеткам-мишеням, тем самым блокируя проникновение вируса к хозяину [76]. Аналогичным образом было обнаружено, что *Bacillus subtilis* OKB105 и сурфактин обладают противовирусной активностью против гастроинтестинального коронавируса (TGEV), проникающего в эпителиальные клетки кишечника свиней, путем адсорбции вирусных частиц и блокирования прикрепления вирусов путем конкурентного ингибирования [77].

Пробиотики *Lb. plantarum* или *Lb. reuteri* при вирусной пневмонии уменьшали рекрутирование гранулоцитов и экспрессию множества провоспалительных цитокинов, подавляя репликацию вируса. Это указывает на то, что противовирусный механизм действия пробиотиков может быть независимым от TLR [68]. Исследование, проведенное Т. Kokubo et al., показало, что *Lactococcus lactis* LC влияют на активацию плазмацитоидных дендритных клеток [78]. Это ослабляет гены дегенерации и концентрацию контролируемого цитокина, трансформирующего  $\beta$ -фактор роста. *Lb. rhamnosus* M21 после лечения пневмонии у мышей показал повышенные уровни интерферона- $\gamma$  и

интерлейкина-2, которые являются репрезентативными цитокинами хелперных Т-клеток I типа [79].

Пробиотики, такие как *Bifidobacteria* и *Lactobacillus*, оказывают благоприятное воздействие при поражении дыхательных путей вирусом гриппа [80]. В одном из обзоров более 8 000 недоношенных новорожденных, включенных в рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), получавших энтеральное введение пробиотиков, показали снижение развития некротического энтероколита, нозокомиального сепсиса и общей смертности [81]. Обзор 12 испытаний, в которых приняли участие 3 720 участников, включая детей, взрослых (в возрасте около 40 лет) и пожилых людей, продемонстрировал, что пробиотики были лучше, чем плацебо, в сокращении количества пациентов с эпизодами острых инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП), средней продолжительности эпизодов острых ИВДП, снижали потребность в использовании антибиотиков и пропуски уроков в школе из-за простуды. Это указывает на то, что пробиотики могут быть более полезными, чем плацебо, для предотвращения острых ИВДП [82]. РКИ с участием > 4000 новорожденных в Индии показало снижение частоты сепсиса и инфекции дыхательных путей (ИДП) у младенцев, получавших штамм *Lactobacillus plantarum* в сочетании с пребиотиками [83]. Также задокументировано влияние пробиотиков на профилактику ИДП верхних отделов дыхательных путей, вызываемых определенными вирусами. РКИ с участием 94 недоношенных новорожденных показало, что смесь галактоолигосахаридов и полидекстрозы и пребиотиков (1:1) или пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* GG, введенные между 3 и 60 днями жизни, в 2–3 раза снижали частоту клинически определяемых вирус-ассоциированных ИДП по сравнению с плацебо [84]. Частота эпизодов, связанных с риновирусом, которые составляли 80% всех ИДП в этом исследовании, также значительно снизилась с помощью пробиотиков и пребиотиков. Заболеваемость ИДП и гриппом снизилась после употребления *Lactobacillus brevis* в открытом исследовании с участием 1 783 школьников [85]. Эти положительные результаты, относящиеся к эпидемии, затронувшей в большей степени взрослых, чем детей, были подтверждены в рандомизированном контролируемом исследовании, в котором участвовали 27 пожилых людей, получавших *Bifidobacterium longum* или плацебо [86]. Кроме того, молочнокислые бактерии, из которых получено множество пробиотиков, являются частью микробиоты верхних дыхательных путей у здоровых людей, а некоторые штаммы рассматриваются для предотвращения рецидивирующего среднего отита. Это делает заслуживающим внимания использование пробиотиков для замедления прогрессирования пандемии коронавируса [87, 88].

Hong Zhang et al. провели одноцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое проспективное исследование влияния пробиотических добавок на взрослых добровольцев, которые за последний год болели простудой четыре или более раз. Субъекты получали пробиотический напиток, содержащий *Lactobacillus paracasei* (не менее  $3 \times 10^7$  колониеобразующих единиц (КОЕ) в мл), *Lactobacillus casei* 431 (не менее  $3 \times 10^7$  КОЕ в мл) и

*Lactobacillus fermentium* PCC (не менее  $3 \times 10^6$  КОЕ в мл) или аналогичное плацебо без пробиотиков в течение 12 нед. Потребление пробиотиков значительно снизило частоту инфекций верхних дыхательных путей ( $p < 0,023$ ) и гриппоподобных симптомов с температурой во рту выше  $38^\circ\text{C}$  ( $p < 0,034$ ) по сравнению с группой плацебо. Субъекты, которые принимали пробиотики, продемонстрировали значительно более высокий уровень IFN- $\gamma$  в сыворотке ( $p < 0,001$ ) и sIgA в кишечнике ( $p < 0,010$ ) по сравнению с группой плацебо и значительно более высокий уровень IFN- $\gamma$  в сыворотке ( $p < 0,001$ ) и кишечного sIgA ( $p < 0,001$ ) по сравнению с их исходными результатами тестов [89].

Irene Lenoir-Wijkoop et al. провели анализ общего потребления пробиотиков населением США за 2017–2018 гг. Своевременное назначение пробиотиков позволило сэкономить для плательщиков медицинских услуг 6 млн долл. по метаанализу YNES и 373 млн долл. по Кокрановскому метаанализу благодаря предотвращению 19 млн курсов и 54,5 млн больничных дней по заболеваниям верхних дыхательных путей соответственно по сравнению с теми пациентами, которым не назначались пробиотики. Назначение антибиотиков уменьшилось на 1,39–2,16 млн курсов, тогда как отсутствие на работе сократилось на 3,58–4,2 млн дней при применении метаанализов YNES и Кокрейн соответственно. С учетом потери производительности общая экономия для общества составила 784 млн, или 1,4 млрд долл., для метаанализов YNES и Кокрейн соответственно. Анализ подгрупп продемонстрировал дополнительную пользу пробиотиков в группах риска, что может иметь значение для целевых вмешательств. Анализ чувствительности продемонстрировал надежность результатов модели и положительное влияние пробиотиков на здоровье людей и экономическое бремя вирусных инфекций дыхательных путей [90].

Рандомизированное параллельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что потребление *L. plantarum* HEAL9 и *L. paracasei* 8700 в течение 12-недельного периода уменьшило риск заражения простудными инфекциями у здоровых людей. Частота возникновения одного или нескольких эпизодов простуды снизилась с 67% в контрольной группе до 55% в группе пробиотиков ( $p < 0,05$ ). Кроме того, количество дней с симптомами простуды наблюдалось значительно ( $p < 0,05$ ) реже: от 8,6 дней в контрольной группе до 6,2 дней в группе пробиотиков в течение 12-недельного периода. Общий балл симптомов снизился в течение периода исследования со среднего значения 44,4 для контрольной группы до 33,6 для группы пробиотиков. Уменьшение орофарингеальных симптомов наблюдалось значительно реже ( $p < 0,05$ ). Кроме того, пролиферация В-лимфоцитов значительно повысилась в группе пробиотиков ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой [69].

M. de Vrese et al. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в течение 3 мес., в т. ч. за два зимне-весенних периода. Ежедневно 479 здоровых взрослых (в возрасте 18–67 лет) получали витамины и минералы с пробиотическими бактериями *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium*

*longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 в дозе  $5 \times 10^7$  КОЕ или плацебо. Параметры клеточного иммунитета оценивались в случайно выбранной подгруппе из 122 добровольцев до и после 14 дней приема добавок. Общая оценка симптомов, продолжительность эпизодов простуды и количество дней с лихорадкой во время эпизода были ниже в группе, получавшей пробиотики, чем в контрольной группе:  $79,3 \pm 7,4$  против  $102,5 \pm 12,2$  балла ( $p = 0,056$ );  $7,0 \pm 0,5$  против  $8,9 \pm 1,0$  дня ( $p = 0,045$ );  $0,24 \pm 0,1$  против  $1,0 \pm 0,3$  дня ( $p = 0,017$ ). В группе, получавшей пробиотики, наблюдалось значительное усиление цитотоксических Т-супрессорных клеток (CD8 +) и Т-хелперных клеток (CD4 +). Значительно увеличилось количество фекальных лактобацилл и бифидобактерий после приема пробиотиков [91].

Потребление пробиотиков повышает уровень интерферонов типа I, антигенпрезентирующих клеток, NK-клеток, а также Т- и В-клеток в иммунной системе легких. Введение пробиотиков также может улучшить про- и противовоспалительные цитокины, помогая избежать от вирусной инфекции, сводя к минимуму повреждение клеток в легких [92]. Этот предложенный механизм также может быть использован для предотвращения осложнений, связанных с COVID-19. Недавние исследования показывают, что поражения кишечника при COVID-19 протекают активнее и продолжительнее по сравнению с легкими [93]. Это делает их использование для замедления прогрессирования пандемии коронавируса заслуживающим внимания.

Китайские исследователи провели анализ метагеномного секвенирования образцов фекалий 15 пациентов с коронавирусной болезнью–2019 (COVID-19) в Гонконге с 5 февраля по 17 марта 2020 г. Они обнаружили стойкие изменения в фекальном микробиоме во время госпитализации по сравнению с контрольной группой. Изменения фекальной микробиоты были связаны с фекальными уровнями SARS-CoV-2 и COVID-19. Эксперты сделали выводы, что стратегии изменения кишечной микробиоты могут снизить тяжесть заболевания [94].

В своем обзоре A. Sundararaman et al. всесторонне обсуждают профилактическую и поддерживающую терапевтическую роль пробиотиков в лечении COVID-19. Они описывают уникальную роль пробиотиков в модулировании микрофлоры кишечника, укреплении его гомеостаза и выработки интерферона как противовирусного механизма. Кроме того, рассматривают и обсуждают регулируемую роль пробиотиков в системе «кишечник – легкие» и иммунной системе слизистых оболочек для потенциальных противовирусных механизмов [95]. Большое количество публикаций на сегодняшний день демонстрирует, что пероральные пробиотические штаммы могут снизить частоту и тяжесть вирусных инфекций дыхательных путей. В то время, когда врачи используют препараты, у которых мало данных по борьбе с COVID-19, пробиотические штаммы, задокументированные для противовирусной и респираторной активности, должны стать частью арсенала, чтобы снизить бремя и тяжесть этой инфекции [96–105].

Сегодня на пробиотическом отечественном рынке серьезную нишу занимает «семейство» из Великобритании: Бак-Сет® Форте, Бак-Сет® Беби и Бак-Сет® Колд/Флю. Авторы статьи провели микробиологический анализ Бак-Сет® Форте. Представляем отчет этого исследования.

Объект исследования – мультипробиотик Бак-Сет® Форте, дата производства 25.12.16, лот 41111261. Исследование пробиотических штаммов вели согласно МУ 2.3.2.2789-10 «Методические указания по санитарно-эпидемиологической оценке безопасности и функционального потенциала пробиотических микроорганизмов, используемых для производства пищевых продуктов».

Первоначально готовили взвесь из капсулы и проводили микроскопическое исследование мазков, окрашенных по методу Грама. Микроскопию осуществляли с помощью бинокулярного микроскопа «Микмед-5» под масляной иммерсией с объективом  $\times 100$ . Установлено наличие грамположительных палочек нескольких морфотипов и грамположительных кокков. В мазке отмечали наличие тонких, длинных, слегка изогнутых палочек с зернистой цитоплазмой, расположенных короткими цепочками, а также коротких тонких прямых палочек, расположенных в виде китайских иероглифов (род *Lactobacillus*). Представители рода *Bifidobacterium* отличались полиморфностью. В мазках наблюдали крупные прямые с закругленными концами палочки, расположенные в виде коротких цепочек и одиночно (один морфотип); также средней длины толстые палочки с закругленными концами, расположенные одиночно (второй морфотип), толстые палочки в виде кегли (третий морфотип), короткие овоидной формы толстые палочки, расположенные цепочками (четвертый морфотип). Среди палочек наблюдали грамположительные кокки, неправильной шаровидной формы, крупные, расположенные одиночно (род *Streptococcus*).

Содержание микроорганизмов в 1 капсуле исследовали методом разведений. Из содержимого капсулы готовили первое разведение в физиологическом растворе (1:10), затем титровали взвесь и получали разведения 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-7</sup>, 10<sup>-9</sup>. Делали высевы на жидкие питательные среды – Бифидум среда (г. Оболенск) и среда MRS (HiMedia, Индия). В разведении 10<sup>-5</sup> отмечали по всей толще среды рост до 10 отдельных колоний в виде пушистых комочков ваты, а также придонный рост микроорганизмов. Таким образом, содержание микроорганизмов в одной капсуле составило  $2 \times 10^9$  КОЕ. При этом установлено, что консорциум микроорганизмов восстанавливался из лиофилизированного состояния при посеве на жидкие питательные среды в течение 24 ч.

Посторонней микрофлоры (энтеробактерий, стафилококков, в т. ч. золотистого, плесеней и грибов) в препарате не обнаружено. Кислотообразующая способность всего консорциума бактерий составила 146,50 Т (градусов Тернера). В целом адгезивная способность была средней, индекс адгезии равен 2,9. Установлено отсутствие у представителей консорциума гемолитической, уреазной и протеолитической активности (тест на мочевины и

индол – отрицательные). Пробиотические бактерии мультипробиотика Бак-Сет® Форте проявляли антагонизм к следующим условно-патогенным бактериям: *Staphylococcus xylosus* (зона задержки роста – 33Р = 20 мм), *Staphylococcus aureus* (33Р = 25 мм), *Candida albicans* (33Р = 20 мм), *Escherichia coli* Hly+ (33Р = 23 мм).

Пробиотический консорциум в то же время не обладал антагонизмом к следующим представителям нормальной микрофлоры – бактериям, выделенным из кишечника детей: *Escherichia coli* lac+, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium dentium*, *Lactobacillus acidophilus*. Таким образом, возможные эффекты «пробиотик против хозяина» или «аутофлора против пробиотика» при приеме мультипробиотика Бак-Сет® Форте будут исключены.

В исследовании было определено, что бактерии были резистентны к следующим антибиотикам: амикацину, амоксициллину, цефазолину, цефтазидиму, офлоксацину, ципрофлоксацину, норфлоксацину. Консорциум бактерий чувствителен к гентамицину, имипенему, меропенему; имеет промежуточную устойчивость к цефтриаксону.

Бак-Сет® на данный момент является единственным пробиотиком на территории РФ, эффективность которого с 1-го дня антибактериальной терапии (АБТ) доказана методом 16S-секвенирования и подтверждена клинической картиной. Об этом говорят результаты завершившегося в 2019 г. рандомизированного контролируемого клинического исследования, в котором оценивалась способность Бак-Сет® нивелировать риск развития желудочно-кишечных расстройств и нарушений микробиоценоза у детей в возрасте от года до семи лет на фоне АБТ по поводу бактериальных осложнений ОРИ. Добавление мультипробиотического препарата Бак-Сет® с первого дня на фоне АБТ нивелирует негативное влияние на микробиом, а также протективно влияет на частоту развития желудочно-кишечных расстройств. Это показано клинически и подтверждено с помощью инновационного метода секвенирования гена 16S рРНК образцов кала. Таким образом, высокая эффективность, отсутствие побочных реакций, а также хорошая переносимость позволяют рекомендовать Бак-Сет® Беби как препарат первого выбора у детей раннего возраста, получающих АБТ, и Бак-Сет® Форте у детей с 3 лет для эффективной профилактики нарушений желудочно-кишечного тракта [106–108].

Дополнительно мультипробиотический комплекс Бак-Сет® может быть использован в комплексе с другими препаратами: при интоксикации, вызванной отравлением или кишечной инфекцией; для купирования симптомов нарушения пищеварения, к которым относятся метеоризм, болевой синдром в эпигастриальной области, спазмы; при atopическом дерматите и высыпаниях на кожных покровах, вызванных пищевой аллергией; при запорах и диарее.

Сегодня на отечественном рынке появился очень актуальный на фоне эпидемии COVID-19 новый набор основных полезных штаммов, которые доказали свою

эффективность при нарушениях иммунитета и при различных инфекционных, в т. ч. респираторных, заболеваниях: Бак-Сет® Колд/Флю. 17 видов полезных бактерий Бак-Сет® Колд/Флю в дозировке 4 млрд в одной капсуле вызывают активизацию топического и системного иммунитета. Благоприятное воздействие Бак-Сет® Колд/Флю на иммунитет выражается в сокращении количества эпизодов респираторных инфекций (ОРВИ) в течение простудного сезона у часто болеющих детей, взрослых, пожилых людей. При приеме Бак-Сет® Колд/Флю с первых суток ОРВИ возможно существенное сокращение продолжительности и тяжести заболевания.

Бак-Сет® Колд/Флю разрешен в период беременности, грудного вскармливания и детям с 2-летнего возраста, при лактазной недостаточности, у него нет побочных эффектов. Бак-Сет® Колд/Флю имеет удобный прием – 1 раз в день утром, хорошую переносимость и не требует хранения в холодильнике. Бак-Сет® Колд/Флю показан к применению при первых признаках простуды и гриппа; для укрепления иммунитета накануне и во время сезона простудных заболеваний: при контакте с заболевшим ОРВИ и гриппом; детям за две недели до начала посещения школы или детского сада. Дозы регламентируются от 1 до 4 капс/сут в зависимости от возраста, времени года и эпидемической ситуации. Длительность приема – 1–2 нед., при необходимости возможно проведение повторных курсов до достижения эффекта – снижения частоты и продолжительности ОРВИ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня происходит взрыв открытий, связанных с растущим пониманием роли сообществ микробов, ключевых видов бактерий, продуктов или метаболитов, производных от комменсалов, и, в частности, связи между некоторыми из этих компонентов и болезненными состояниями у людей. Это дает ученым и клиницистам уникальную возможность разработать комплексное исследование здоровья человека, которое включает экологов, диетологов, генетиков, микробиологов, биохимиков и иммунологов. В этой междисциплинарной области исследований лежит ключ к фундаментальным открытиям, направленным на изменение или восстановление определенных аспектов диалога «иммунная система – микробиота» с целью улучшения или восстановления здоровья человеческого метаорганизма. Использование пробиотиков при лечении различных вирусных инфекций является, пожалуй, наиболее перспективным направлением в самом ближайшем будущем. На данный момент в России Бак-Сет Колд/Флю содержит самый широкий спектр штаммов<sup>1</sup>, подтвердивших свою активность в улучшении иммунного ответа на проникновение вирусов в организм, а также в повышении барьерной функции слизистой кишечника, что, в свою очередь, может помочь сохранить здоровье и улучшить качество жизни нашим соотечественникам. MC

Поступила / Received 02.09.2020  
Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2020  
Принята в печать / Accepted 21.09.2020

<sup>1</sup> Экспертное заключение ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» №410/Э-694/6-19 от 14.11.19 г.

## Список литературы / References

- Sanderson I.R., Walker W.A. Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders (an update). *Gastroenterology*. 1993;104(2):622–639. doi: 10.1016/0016-5085(93)90436-g.
- Perin N.M., Clandinin M.T., Thomson A.B.R. Importance of milk and diet on the ontogeny and adaptation of the intestine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(4):419–425. doi: 10.1097/00005176-199704000-00011.
- Grand R.J., Watkins J.B., Torti F.M. Development of the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 70(5 PT.1):790–810. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/770227/>.
- Bolte G., Knauss M., Metzendorf I., Stern M. Postnatal maturation of rat small intestinal brush border membranes correlates with increase in food protein binding capacity. *Dig Dis Sci*. 1998;43(1):148–155. doi: 10.1023/a:1018844608861.
- Van der Heijden, Bianchi A.T.J., Dol M., Pals J.W., Stok W., Bokhout B.A. Manipulation of intestinal immune responses against ovalbumin by cholera toxin and its B subunit in mice. *Immunology*. 1991;72(1):89–93. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1705237/>.
- Maynard C.L., Elson C.O., Hattori R.D., Weaver C.T. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012;489(7415):231–241. doi: 10.1038/nature11551.
- Collins S.M., Surette M., Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(11):735–742. doi: 10.1038/nrmicro2876.
- Goto Y., Ivanov I.I. Intestinal epithelial cells as mediators of the commensal-host immune crosstalk. *Immunol Cell Biol*. 2013;91(3):204–214. doi: 10.1038/icb.2012.80.
- Lavelle E.C., Murphy C., O'Neill L.A.J., Creagh E.M. The role of TLRs, NLRs, and RLRs in mucosal innate immunity and homeostasis. *Mucosal Immunol*. 2010;3(1):17–28. doi: 10.1038/mi.2009.124.
- Cani P.D., Everard A., Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(6):935–940. doi: 10.1016/j.coph.2013.09.008.
- Kamada N., Seo S., Chen G., Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(5):321–335. doi: 10.1038/nri3430.
- Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821.
- Dimitrov D.V. The human gutome: nutrigenomics of the host-microbiome interactions. *OMICS*. 2011;15(7–8):419–430. doi: 10.1089/omi.2010.0109.
- Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124(4):837–848. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.017.
- Surana N.K., Kasper D.L. Deciphering the tete-a-tete between the microbiota and the immune system. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4197–4203. doi: 10.1172/JCI72332.
- Kostic A.D., Howitt M.R., Garrett W.S. Exploring host-microbiota interactions in animal models and humans. *Genes Dev*. 2013;27(7):701–718. doi: 10.1101/gad.212522.112.
- Frieri M., Stampfl H. Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016;15(1):16–21. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.007.
- Reis W.L., Yi C.X., Gao Y., Tschopp M.H., Stern J.E. Brain innate immunity regulates hypothalamic arcuate neuronal activity and feeding behavior. *Endocrinology*. 2015;156(4):1303–1315. doi: 10.1210/en.2014-1849.
- Johansson M.E., Sjövall H., Hansson G.C. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):352–361. doi: 10.1038/nrgastro.2013.35.
- Chung H., Pamp S.J., Hill J.A., Surana N.K., Edelman S.M., Troy E.B. et al. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. *Cell*. 2012;149(7):1578–1593. doi: 10.1016/j.cell.2012.04.037.
- El Aidy S., Derrien M., Aardema R., Hooiveld G., Richards S.E., Dane A. et al. Transient inflammatory-like state and microbial dysbiosis are pivotal in establishment of mucosal homeostasis during colonisation of germ-free mice. *Benef Microbes*. 2014;5(1):67–77. doi: 10.3920/BM2013.0018.
- Galindo-Villegas J., Garcia-Moreno D., de Oliveira S., Meseguer J., Mulero V. Regulation of immunity and disease resistance by commensal microbes and chromatin modifications during zebrafish development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(39):E2605–E2614. doi: 10.1073/pnas.1209920109.
- Heumann D., Barras C., Severin A., Glauser M.P., Tomasz A. Gram-positive cell walls stimulate synthesis of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by human monocytes. *Infect Immun*. 1994;62(7):2715–2721. doi: 10.1128/IAI.62.7.2715-2721.1994.
- Ulevitch R.J., Tobias P.S. Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annu Rev Immunol*. 1995;13:437–457. doi: 10.1146/annurev.iy.13.040195.002253.



25. Bested A.C., Logan A.C., Selhub E.M. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part II-contemporary contextual research. *Gut Pathog.* 2013;5(1):3. doi: 10.1186/1757-4749-5-3.
26. Olszak T., An D., Zeissig S., Vera M.P., Richter J., Franke A. et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science.* 2012;336(6080):489–493. doi: 10.1126/science.1219328.
27. Cummings J.H., Pomare E.W., Branch W.J., Naylor C.P., Macfarlane G.T. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut.* 1987;28(10):1221–1227. doi: 10.1136/gut.28.10.1221.
28. Meijer K., de Vos P., Priebe M.G. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(6):715–721. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833eebe5.
29. Arpaia N., Campbell C., Fan X., Dikiy S., van der Veeken J., de Roos P. et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature.* 2013;504(7480):451–455. doi: 10.1038/nature12726.
30. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bohlooly Y.M. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013;341(6145):569–573. doi: 10.1126/science.1241165.
31. Davie J.R. Review Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr.* 2003;133(7 Suppl):2485S–2493S. doi: 10.1093/jn/133.7.2485S.
32. Buffie C.G., Pamer E.G. Review Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(11):790–801. doi: 10.1038/nri3535.
33. Kamada N., Chen G.Y., Inohara N., Núñez G. Review Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol.* 2013;14(7):685–690. doi: 10.1038/ni.2608.
34. Ng K.M., Ferreyra J.A., Higginbottom S.K., Lynch J.B., Kashyap P.C., Gopinath S. et al. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. *Nature.* 2013;502(7469):96–99. doi: 10.1038/nature12503.
35. Pacheco A.R., Curtis M.M., Ritchie J.M., Munera D., Waldor M.K., Moreira C.G., Sperandio V. Fucose sensing regulates bacterial intestinal colonization. *Nature.* 2012;492(7427):113–117. doi: 10.1038/nature11623.
36. Molloy M.J., Bouladoux N., Belkaid Y. Review Intestinal microbiota: shaping local and systemic immune responses. *Semin Immunol.* 2012;24(1):58–66. doi: 10.1016/j.smim.2011.11.008.
37. Hall J.A., Bouladoux N., Sun C.M., Wohlfert E.A., Blank R.B., Zhu Q. et al. Commensal DNA limits regulatory T cell conversion and is a natural adjuvant of intestinal immune responses. *Immunity.* 2008;29(4):637–649. doi: 10.1016/j.immuni.2008.08.009.
38. Korpe P.S., Petri W.A. Jr. Review Environmental enteropathy: critical implications of a poorly understood condition. *Trends Mol Med.* 2012;18(6):328–336. doi: 10.1016/j.molmed.2012.04.007.
39. Belkaid Y., Hand T. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157(1):121–141. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
40. Belkaid Y., Naik S. Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nat Immunol.* 2013;14(7):646–653. doi: 10.1038/ni.2604.
41. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H., Murray T.S., Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(13):5354–5359. doi: 10.1073/pnas.1019378108.
42. Abt M.C., Osborne L.C., Monticelli L.A., Doering T.A., Alenghat T., Sonnenberg G.F. et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity.* 2012;37(1):158–170. doi: 10.1016/j.immuni.2012.04.011.
43. Ahern P.P., Maloy K.J. Understanding immune-microbiota interactions in the intestine. *Immunology.* 2020;159(1):4–14. doi: 10.1111/imm.13150.
44. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol.* 1989;66:365–378. Available at: <http://www.performanceprobiotics.com/Downloads/Articles/Fuller%201989%20Probiotics%20in%20man%20and%20animals.pdf>.
45. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
46. Maldonado Galdeano C., Cazorla S.I., Lemme Dumit J.M., Vélez E., Perdigon G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(2):115–124. doi: 10.1159/000496426.
47. Famularo G., Moretti S., Marcellini S., De Simone C. Stimulation of immunity by probiotics. In: Fuller R. (ed). *Probiotics: therapeutic and other beneficial effects.* Chapman and Hall, London; 1997.
48. Shah N.P. Functional cultures and health benefits. *Int Dairy J.* 2007;17(11):1262–1277. doi: 10.1016/j.idairyj.2007.01.014.
49. Guarner F., Malagelada J.R. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003;361(9356):512–519. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
50. McNaught C.E., MacFie J. Probiotics in clinical practice: a critical review of the evidence. *Nutr Res.* 2001;21(1–2):343–353. doi: 10.1016/S0271-5317(00)00286-4.
51. Isolauri E., Sütas Y., Kankaanpää P., Arvilommi H., Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl):444–450. doi: 10.1093/ajcn/73.2.444s.
52. Clancy R. Immunobiotics and the probiotic evolution. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;38(1):9–12. doi: 10.1016/S0928-8244(03)00147-0.
53. Spanhaak S., Havenaar R., Schaafsma G. The effect of consumption of milk fermented by *Lactobacillus casei* strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52:899–907. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600663.
54. Shida K., Makino K., Morishita A., Takamizawa K., Hachimura S., Ametani A. et al. *Lactobacillus casei* inhibits antigen-induced IgE secretion through regulation of cytokine production in murine splenocyte cultures. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998;115(4):278–287. doi: 10.1159/000069458.
55. Yan F., Polk D.B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem.* 2002;277:50959–50965. doi: 10.1074/jbc.M207050200.
56. Ezendam J., DeKlerk A., Gremmer E.R., van Loveren H. Effects of Bifidobacterium animalis administered during lactation on allergic and autoimmune responses in rodents. *Clin Exp Immunol.* 2008;154(3):424–431. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03788.x.
57. Hougee S., Vriesema A.J.M., Wijering S.C., Knippels L.M.J., Folkerts G., Nijkamp F.P. et al. Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin sensitized mice: a bacterial strain comparative study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;151(2):107–117. doi: 10.1159/000236000.
58. Gill H.S. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17(5):755–773. doi: 10.1016/s1521-6918(03)00074-x.
59. De Vrese M., Rautenberg P., Laue C., Koopmans M., Herremans T., Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr.* 2005;44:406–413. doi: 10.1007/s00394-004-0541-8.
60. Shah N.P. Probiotics and prebiotics. *Agro Food Ind Hi-Tech.* 2004;15:13–16.
61. Weichselbaum E. Probiotics and health: a review of the evidence. *Nutr Bull.* 2009;34(4):340–373. doi: 10.1111/j.1467-3010.2009.01782.x.
62. Amit-Romach E., Uni Z., Reifan R. Multistep mechanism of probiotic bacterium, the effect on innate immune system. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(2):277–284. doi: 10.1002/mnfr.200800591.
63. Amit-Romach E., Uni Z., Reifan R. Therapeutic potential of two probiotics in inflammatory bowel disease as observed in the trinitrobenzene sulfonic acid model of colitis. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:1828–1836. doi: 10.1007/s10350-008-9394-1.
64. Commane D., Hughes R., Shortt C., Rowland I. The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. *Mutat Res.* 2005;591(1–2):276–289. doi: 10.1016/j.mrfmm.2005.02.027.
65. Cukrowska B., Biera J.B., Zakrzewska M., Klukowski M., Maciorkowska E. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of Bifidobacterium breve and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life. *Nutrients.* 2020;12(4):946. doi: 10.3390/nu12040946.
66. Roessler A., Friedrich U., Vogelsang H., Bauer A., Kaatz M., Hipler U.C. et al. The immune system in healthy adults and patients with atopic dermatitis seems to be affected differently by a probiotic intervention. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(1):93–102. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02876.x.
67. Wickens K., Black P.N., Stanley T.V., Mitchell E., Fitzharris P., Tannock G.W. et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):788–794. doi: 10.1016/j.jaci.2008.07.011.
68. Gabryszewski S.J., Bachar O., Dyer K.D., Percopo C.M., Killoran K.E., Domachowski J.B., Rosenberg H.F. Lactobacillus-mediated priming of the respiratory mucosa protects against lethal pneumovirus infection. *J Immunol.* 2011;186(2):1151–1161. doi: 10.4049/jimmunol.1001751.
69. Berggren A., Lazou Ahren I., Larsson N., Onning G. Randomised, double-blind and placebo controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections. *Eur J Nutr.* 2011;50:203–210. doi: 10.1007/s00394-010-0127-6.
70. Moeini H., Rahim R.A., Omar A.R., Shafee N., Yusoff K. Lactobacillus acidophilus as a live vehicle for oral immunization against chicken anemia virus. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2011;90:77–88. doi: 10.1007/s00253-010-3050-0.
71. Nader De Macias M.E., Apella M.C., Romero N.C., Gonzalez N.S., Oliver G. Inhibition of *Shigella sonnei* by *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. *J Appl Bacteriol.* 1992;73(5):407–411. doi: 10.1111/j.1365-2672.1992.tb04996.x.
72. Tejada-Simon M.V., Lee J.H., Ustunol Z., Pestka J.J. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* to potentiate immunoglobulin a responses to cholera toxin in mice. *J Dairy Sci.* 1999;82:649–660. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(99)75281-1.
73. Lakshmi B., Viswanath B., Sai Gopal D.V.R. Probiotics as antiviral agents in shrimp aquaculture. *J Pathogens.* 2013;2013:1–13. doi: 10.1155/2013/424123.
74. Al Kassaa I., Hober D., Hamze M., Chihbi N.E., Drider D. Antiviral potential of lactic acid bacteria and their bacteriocins. *Probiot Antimicrob Proteins.* 2014;6:177–185. doi: 10.1007/s12602-014-9162-6.
75. Yang Y., Song H., Wang L., Dong W., Yang Z., Yuan P. et al. Antiviral effects of a probiotic metabolic products against transmissible gastroenteritis coronavirus. *J Prob Health.* 2017;5:3. doi: 10.4172/2329-8901.1000184.
76. Callahan L.N., Phelan M., Mallinson M., Norcross M.A. Dextran sulfate blocks antibody binding to the principal neutralizing domain of human immune-deficiency virus type 1 without interfering with gp120-CD4 interactions. *J Virol.* 1991;65(3):1543–1550. doi: 10.1128/JVI.65.3.1543-1550.1991.
77. Wang X., Hu W., Zhu L., Biosci Y.Q. Bacillus subtilis and surfactin inhibit the transmissible gastroenteritis virus from entering the intestinal epithelial cells. *Biosci Rep.* 2017;37(2):BSR20170082. doi: 10.1042/BSR20170082.
78. Kokubo T., Komano Y., Tsuji R., Fujiwara D., Fujii T., Kanauchi O. The effects of plasmacytoid dendritic cell-stimulative lactic acid bacteria, *Lactococcus lactis* strain plasma, on exercise-induced fatigue and recovery via immunomodulatory action. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2019;29(4):354–358. doi: 10.1123/jjs-nem.2018-0377.

79. Song J.A., Kim H.J., Hong S.K., Lee D.H., Lee S.W., Song C.S. et al. Oral intake of *Lactobacillus rhamnosus* M21 enhances the survival rate of mice lethally infected with influenza virus. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49(1):16–23. doi: 10.1016/j.jmii.2014.07.011.
80. Zelaya H., Alvarez S., Kitazawa H., Villena J. Respiratory antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects on inflammation-coagulation interaction during influenza virus infection. *Front Immunol.* 2016;7:633. doi: 10.3389/fimmu.2016.00633.
81. Dermyshe E., Wang Y., Yan C., Hong W., Qiu G., Gong X. et al. The "golden age" of probiotics: a systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies in preterm infants. *Neonatology.* 2017;112:9–23. doi: 10.1159/000454668.
82. Hao Qi., Dong B.R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.
83. Panigrahi P., Parida S., Nanda N.C., Satpathy R., Pradhan L., Chandel D.S. et al. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature.* 2017;548:407–412. doi: 10.1038/nature23480.
84. Luoto R., Ruuskanen O., Waris M., Kalliomaki M., Salminen S., Isolauri E. Probiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):405–413. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.020.
85. Waki N., Matsumoto M., Fukui Y., Suganuma H. Effects of probiotic *Lactobacillus brevis* KB290 on incidence of influenza infection among schoolchildren: an open-label pilot study. *Lett Appl Microbiol.* 2014;59(6):565–571. doi: 10.1111/lam.12340.
86. Namba K., Hatano M., Yaeshima T., Takase M., Suzuki K. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 administration on influenza infection, influenza vaccine antibody titer, and cell-mediated immunity in the elderly. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2010;74(5):939–945. doi: 10.1271/bbb.90749.
87. Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2009;101(11):1722–1726. doi: 10.1017/S0007114508116282.
88. Cárdenas N., Martín V., Arroyo R., López M., Carrera M., Badiola C. et al. Prevention of recurrent acute otitis media in children through the use of *Lactobacillus salivarius* PS7, a target-specific probiotic strain. *Nutrients.* 2019;11(2):376. doi: 10.3390/nu11020376.
89. Zhang H., Yeh C., Jin Z., Ding L., Liu B.Y., Zhang L., Dannellye H.K. Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. *Synth Syst Biotechnol.* 2018;3(2):113–120. doi: 10.1016/j.synbio.2018.03.001.
90. Lenoir-Wijnkoop I., Merenstein D., Korchagina D., Broholm C., Sanders M.E., Tancredi D. Probiotics Reduce Health Care Cost and Societal Impact of Flu-Like Respiratory Tract Infections in the USA: An Economic Modeling Study. *Front Pharmacol.* 2019;10:980. doi: 10.3389/fphar.2019.00980.
91. de Vrese M., Winkler P., Rautenberg P., Harder T., Noah C., Laue C. et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr.* 2005;24(4):481–491. doi: 10.1016/j.clnu.2005.02.006.
92. Baud D., Agri V.D., Gibson G.R., Reid G., Giannoni E. Using probiotics to flatten the curve of coronavirus disease COVID-2019 pandemic. *Front Public Health.* 2020;8:186. doi: 10.3389/fpubh.2020.00186.
93. Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26:502–505. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4.
94. Gu S., Chen Y., Wu Z., Chen Y., Gao H., Lv L. et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa709. doi: 10.1093/cid/ciaa709.
95. 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. doi: 10.1007/s00253-020-10832-4.
96. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res.* 2020;S1931-5244(20)30199-7. doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.004.
97. Shinde T., Hansbro P.M., Sohal S.S., Dingle P., Eri R., Stanley R. Microbiota Modulating Nutritional Approaches to Countering the Effects of Viral Respiratory Infections Including SARS-CoV-2 through Promoting Metabolic and Immune Fitness with Probiotics and Plant Bioactives. *Microorganisms.* 2020;8(6):921. doi: 10.3390/microorganisms8060921.
98. Morais H.A., Passos T.S., Maciel B.L.L., da Silva-Maia J.K. Ana settings Open AccessReview Can Probiotics and Diet Promote Beneficial Immune Modulation and Purine Control in Coronavirus Infection? *Nutrients.* 2020;12(6):1737. doi: 10.3390/nu12061737.
99. 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.
100. Aguila E.J.T., Lontok M.A.D.C., Aguila E.J.T. Letter: role of probiotics in the COVID-19 pandemic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(5):931–932. doi: 10.1111/apt.15898.
101. Anwar F., Altayb H.N., Al-Abbasi F.A., Al-Malki A.L., Kamal M.A., Kumar V. Antiviral effects of probiotic metabolites on COVID-19. *J Biomol Struct Dyn.* 2020;1–10. doi: 10.1080/07391102.2020.1775123.
102. Antunes A.E.C., Vinderola G., Xavier-Santos D., Sivieri K. Potential contribution of beneficial microbes to face the COVID-19 pandemic. *Food Res Int.* 2020;136:109577. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109577.
103. Giannoni E., Baud D., Agri V.D., Gibson G.R., Reid G. Probiotics and COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):720–721. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30195-3.
104. Mak J.W.Y., Chan F.K.L., Ng S.C. Probiotics and COVID-19 – Authors' reply. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):722–723. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30197-7.
105. Ceccarelli G., Scagnolari C., Pugliese F., Mastroianni C.M., d'Ettorre G. Probiotics and COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):721–722. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30196-5.
106. Горелов А.В., Каннер Е.В., Мелехина Е.В., Сидельникова Э.С. Совершенствование превентивной микробиомсберегающей терапии при применении антибиотиков у детей с острыми респираторными инфекциями. *Вопросы практической педиатрии.* 2020;15(2):41–50. doi: 10.20953/1817-7646-2020-2-41-50. Gorelov A.V., Kanner E.V., Melekhina E.V., Sidelnikova E.S. Improving preventive microbiome-sparing therapy in children with acute respiratory infections receiving antibiotics. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2020;15(2):41–50. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2020-2-41-50.
107. Горелов А.В., Мелехина Е.В., Сидельникова Э.С. Разработка патогенетически обоснованных подходов к терапии детей раннего возраста, больных острыми респираторными инфекциями, требующих назначения антибактериальных препаратов. *Медицинский совет.* 2019;17(2):208–216. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-208-216. Gorelov A.V., Melekhina E.V., Sidelnikova E.S. Development of pathogenetically justified approaches to therapy of young children with acute respiratory infections requiring antibacterial drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;17(2):208–216. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-208-216.
108. Горелов А.В., Мелехина Е.В., Сидельникова Э.С. Профилактика нарушения биоценоза у детей с острыми респираторными инфекциями, получающих антибактериальную терапию. *РМЖ.* 2019;27(10):26–31. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye\\_bolezni/Profilaktika\\_narusheniy\\_biotsenoza\\_u\\_detey\\_s\\_ostrymi\\_respiratornymi\\_infektsiyami\\_poluchayuschiy\\_antibakterialnyuyu\\_terapiyu/](https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Profilaktika_narusheniy_biotsenoza_u_detey_s_ostrymi_respiratornymi_infektsiyami_poluchayuschiy_antibakterialnyuyu_terapiyu/). Gorelov A.V., Melekhina E.V., Sidelnikova E.S. Prevention of biocenosis imbalance in children with acute upper respiratory tract infection receiving antibacterial treatment. *RMZH = RMJ.* 2019;27(10):26–31. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye\\_bolezni/Profilaktika\\_narusheniy\\_biotsenoza\\_u\\_detey\\_s\\_ostrymi\\_respiratornymi\\_infektsiyami\\_poluchayuschiy\\_antibakterialnyuyu\\_terapiyu/](https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Profilaktika_narusheniy_biotsenoza_u_detey_s_ostrymi_respiratornymi_infektsiyami_poluchayuschiy_antibakterialnyuyu_terapiyu/).

### Информация об авторах:

**Плотникова Екатерина Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и ВСО, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Федеральное государственное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: eka-pl@rambler.ru

**Захарова Юлия Валерьевна**, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии, Федеральное государственное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: yvz@bk.ru

### Information about the authors:

**Ekaterina Yu. Plotnikova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Training of Doctors and HNE, Head of Clinical Gastroenterology Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: eka-pl@rambler.ru

**Yuliya V. Zakharova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: yvz@bk.ru