

## Актуально ли применение пробиотиков в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19?

**М.А. Шевяков**, <https://orcid.org/0000-0002-1440-3017>, [shevyakov@inbox.ru](mailto:shevyakov@inbox.ru)

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

### Резюме

В обзоре представлены современные взгляды на роль пробиотиков в лечении и профилактике осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19. Осложнения этой инфекции могут быть представлены, например, развитием диареи при применении антибактериальных препаратов в случае присоединения бактериальных осложнений, экстрапульмональными вирусными поражениями, вирусемией и т. н. «цитокиновым штормом». Акцент сделан на таком потенциально полезном действии пробиотиков, как профилактика антибиотик-ассоциированной диареи, профилактика прямого вирусного поражения кишечника, профилактика синдрома повышенной кишечной проницаемости и иммуномодуляция при коронавирусной инфекции COVID-19. Показано, что применение пробиотика совместно с антибактериальными препаратами существенно снижает риск развития антибиотик-ассоциированной диареи, в т. ч. такого ее тяжелого варианта, как псевдомембранозный колит.

Применение пробиотика в период респираторных вирусных заболеваний снижает вероятность тяжелого течения болезни за счет позитивной модуляции воспаления и прямых противовирусных эффектов. Отдельные данные указывают на способность пробиотиков положительно влиять на стабильность плотных контактов кишечника, тем самым потенциально защищать от вирусемии и проникновения во внутреннюю среду организма иммуногенных молекул. Для решения этих задач пробиотик должен соответствовать целому ряду требований в отношении качества продукта, безопасности, доказательств эффективности, состава и изученности штаммов. В качестве примера, демонстрирующего терапевтический потенциал современных пробиотиков как неспецифических иммуномодулирующих средств профилактики острых респираторных заболеваний, приведены данные об успешном использовании мультиштаммового иммунопробиотика.

**Ключевые слова:** пробиотики, коронавирусная инфекция COVID-19, антибиотик-ассоциированная диарея, повышенная кишечная проницаемость, иммуномодуляция

**Для цитирования:** Шевяков М.А. Актуально ли применение пробиотиков в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19? *Медицинский совет*. 2021;(21-1):165–172. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-165-172>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Probiotics: relevant during the coronavirus (COVID-19) infection pandemic?

**Mikhail A. Shevyakov**, <https://orcid.org/0000-0002-1440-3017>, [shevyakov@inbox.ru](mailto:shevyakov@inbox.ru)

North-Western State Medical University the name after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

### Abstract

The review presents modern views on the role of probiotics in the treatment and prevention of complications of the novel coronavirus COVID-19 infection. This infection can be complicated, for example, by the development of diarrhea after the use of antibacterial drugs in case of secondary bacterial infection, extrapulmonary viral infections, viremia, and the so-called «cytokine storm». The emphasis has been placed on such potentially beneficial effects of probiotics as a prevention of antibiotic-associated diarrhea, prevention of intestinal damage induced directly by viral replication, prevention of leaky gut syndrome and immunomodulation in case of coronavirus COVID-19 infection. It has been shown that the use of probiotics alongside antibiotic therapy significantly reduces the risk of developing antibiotic-associated diarrhea, including such a severe variant as pseudomembranous colitis. The use of a probiotic during a viral respiratory disease reduces the risk of a severe disease course due to the positive modulation of inflammation and direct antiviral effects. Selected data showed the positive effect of probiotics on the tight junction stability of the intestine, which potentially protects against viremia and the penetration of immunogenic molecules into the internal environment of the body. In order to address the challenges adequately, a probiotic should meet certain requirements in terms of product quality, safety, evidence of efficacy, composition and understanding of the strains. The article presents data on the successful use of a multi-strain immuno-probiotic as an example demonstrating the therapeutic potential of modern multi-strain probiotics as a nonspecific immunomodulatory agent for the prevention of acute respiratory diseases.

**Keywords:** probiotics, coronavirus COVID-19 infection, antibiotic-associated diarrhea, increased intestinal permeability, immunomodulation

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 кардинально повлияла на практическое и научное мировое здравоохранение. Научно-исследовательские коллективы всего мира интенсивно ищут средства борьбы с новой пандемией: инициированы тысячи научных исследований, целью которых является в т. ч. попытка ответить на вопрос о месте пробиотиков в лечении коронавирусной инфекции и профилактике ее осложнений.

Пробиотики – живые микроорганизмы, приносящие пользу хозяину при введении в адекватных количествах. Суммируя цели большинства изученных публикаций, мы можем выделить основные вопросы, стоящие перед медицинским научным сообществом:

Является ли пищеварительная система мишенью для коронавируса COVID-19? Если да, то каков в этом случае защитный потенциал у нормальной микробиоты, которую мы традиционно рассматриваем как фактор антимикробной резистентности человека?

Антибактериальные препараты либо стереотипно, либо по показаниям широко применяются у пациентов с пневмонией коронавирусной этиологии. Имеется ли повышенный риск антибиотик-ассоциированной диареи у пациентов с инфекцией COVID-19? Целесообразно ли профилактически применять пробиотики в этом случае?

Для некоторых пробиотических штаммов показана способность стимулировать у человека пролиферацию и клинически значимое функционирование клона Т-регуляторных лимфоцитов. Можно ли этот феномен использовать для профилактики и лечения такой опасной иммунной дисфункции, как «коронавирусный цитокиновый шторм»?

Нормальная микробиота участвует в стабилизации т. н. «плотных контактов» кишечника. Не является ли разрушение последних под воздействием коронавируса COVID-19 и возникновение повышенной кишечной проницаемости для вирусов и провоспалительных биомолекул одной из причин осложнений этой инфекции? Какова роль пробиотиков в профилактике и лечении синдрома повышенной кишечной проницаемости у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19?

## МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ИНФЕКЦИЯ COVID-19

Уже первые ретроспективные наблюдения 2020 г. показали, что коронавирусная инфекция COVID-19 поражает кишечник у половины пациентов с клинической симптоматикой [1]. Более 60% пациентов с инфекцией COVID-19 испытывают желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, тошнота и рвота [2]. Такие пациенты

более склонны к тяжелому и критическому течению заболевания [3]. Зарегистрировано множество случаев отсутствия респираторных симптомов инфекции COVID-19 при наличии пищеварительных. При этом пациенты с симптомами поражения пищеварительной системы обращались за медицинской помощью в среднем позже, чем пациенты с респираторными симптомами инфекции COVID-19 [4].

Изменения в микробиоме кишечника наблюдаются даже у пациентов с исключительно респираторными симптомами инфекции COVID-19. У госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 в течение всего времени нахождения в больнице при бактериологическом исследовании стула в большинстве случаев выявлен рост условно-патогенной микробиоты кишечника с одновременным уменьшением содержания бактерий родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Изменения микробиоты кишечника коррелируют с выявлением антигена коронавируса в кишечном отделяемом и тяжестью течения инфекции COVID-19. Дисбиоз кишечника у этих пациентов может сохраняться даже после излечения инфекции COVID-19 (лабораторного и клинического) [5].

Большинство подобных сообщений в начале пандемии поступало из Китайской Народной Республики, видимо, поэтому в Руководстве (версия №5) Национальной комиссии здравоохранения КНР содержится рекомендация использовать пробиотики при лечении пациентов с COVID-19 для поддержания баланса кишечной микрофлоры и предотвращения вторичной бактериальной инфекции [6].

## ПРОБИОТИКИ И АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ

До пандемии COVID-19 антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) представляла собой серьезную глобальную проблему здравоохранения: только в США наблюдают около полумиллиона случаев ААД в год. Особо опасный возбудитель ААД – *Clostridium difficile*. Это анаэробная, грамположительная, спорообразующая энтеротоксин-продуцирующая бактерия, передающаяся фекально-оральным путем, способная вызвать летальный колит. С 1996 г. частота *Clostridium difficile*-ААД в США удвоилась, в настоящее время по этой причине американские врачи отмечают 29 000 смертельных исходов в год (почти 80 случаев в день). Серьезность проблемы увеличилась из-за стремительного распространения в мире особо вирулентного штамма *Clostridium difficile* NAP1/B1/027. Бессимптомными носителями *Clostridium difficile* (без диареи) являются около 20% госпитализированных пациентов больниц США. Если им применяют антибиотики, то это

служит возможной отправной точкой развития кишечного дисбиоза с развитием серьезной диареи. Цефалоспорины чаще всего описывают как причину *Clostridium difficile*-ААД, поскольку их и используют более часто. Все же антибиотик с наибольшим уровнем риска – клиндамицин: не менее 10% случаев его применения осложняются ААД. Среди других антибиотиков, применение которых чаще осложняется диареей, называют ампициллин, фторхинолоны, амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой. Дополнительными факторами риска считают длительную госпитализацию, пожилой возраст пациента, абдоминальную хирургическую операцию, некоторые сопутствующие состояния (злокачественная опухоль, почечная недостаточность, ослабленный общий статус пациента, необходимость энтеральной нутритивной поддержки через зонд). Сочетание антибиотикотерапии со средствами, подавляющими кислотность желудка (ингибиторы протонной помпы или H<sub>2</sub>-блокаторы), повышает вероятность ААД в 1,7 раза [7].

Все национальные стандарты лечения ААД рекомендуют отменить антибиотикотерапию, обеспечить пациенту регидратацию и назначить пробиотик. Если этого недостаточно (чаще это случаи *Clostridium difficile*-ААД), взрослым применяют метронидазол не менее 1,5 г/сут или ванкомицин не менее 500 мг/сут курсами не менее 10 дней с дальнейшим пересмотром тактики в зависимости от состояния пациента. При отсутствии результата альтернативными препаратами являются тейкопланин 200 мг внутрь или внутримышечно по 1 флакону 2 р/сут курсом 10 дней (ориентировочная стоимость курса лечения на момент написания статьи 20 тыс. руб.) или фидаксомицин 200 мг по 1 таблетке 2 р/сут курсом 10 дней (ориентировочная стоимость курса лечения на момент написания статьи 156 тыс. руб.). Если нет результата при лечении данной жизнеугрожающей инфекции антиклостридиальными антибиотиками, возможно применение безлтоксумаба. Безлтоксумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело к цитотоксину В, предназначенное для профилактики рецидивов инфекций *Clostridium difficile* (40 мл внутримышечно, ориентировочная стоимость 1 инъекции на момент написания статьи 303 тыс. руб.). Альтернативным методом лечения *Clostridium difficile*-колита является фекальная трансплантация донорской микробиоты, однако этот метод сертифицирован для применения только в отдельных странах [7].

Необходимо помнить, что даже при отсутствии *Clostridium difficile*-ААД после перенесенного острого гастроэнтероколита у 7–33% пациентов в срок от 3–4 мес. развивается СПК-подобное состояние, в т. ч. с симптомами диареи [8, 9].

Вышесказанное говорит о том, что ААД представляет собой актуальную, серьезную клиническую и экономическую проблему. В этой связи целесообразно проводить профилактику антибиотик-ассоциированных осложнений в группе пациентов с поражениями коронавируса COVID-19. Существуют надежные доказательства того, что профилактическое применение пробиотиков может существенно снизить риск ААД. Например,

метаанализ, опубликованный в 2011 г., показал, что применение пробиотиков в течение всего курса антибиотикотерапии позволяет снизить риск ААД на 44%, а риск непосредственно *Clostridium difficile*-ААД – на 71% [10]. Еще один метаанализ 16 исследований, опубликованный в 2011 г., показывает, что мультиштаммовые пробиотики обычно оказываются более эффективными, чем одноштаммовые [11].

Один из мультипробиотиков, применяемых при лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей, – это Бак-Сет® Беби и Бак-Сет® Форте (производство ADM Protexin, Великобритания). Препарат содержит в себе 7 (*L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*) и 14 (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *St. thermophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. fermentum*) видов живых пробиотических бактерий в высоких концентрациях. Пробиотические штаммы Бак-Сет® являются кислотоустойчивыми (при pH = 2 в течение 2 ч), что было подтверждено в ряде исследований [12]. Особая технология производства препарата Бак-Сет® – фильтрация вместо центрифугирования с последующей лиофилизацией – позволяет избежать разрушения оболочки бактерий, что повышает их выживаемость и устойчивость в кислой среде, это позволяет им достигать толстого кишечника без потери активности и жизнеспособности. Результаты сравнительного клинического наблюдения эффективности и безопасности мультипробиотика Бак-Сет® в комплексной терапии инфекционной диареи у детей показали, что у пациентов, получавших Бак-Сет®, достоверно сокращались продолжительность диспепсического и диарейного синдромов (на 2,14 дня меньше), сроки восстановления активности облигатной микрофлоры толстого кишечника [13]. У детей, получавших вместе со стандартной терапией Бак-Сет® Беби, отмечался более низкий уровень тошноты и рвоты (p = 0,02), а также диареи (p = 0,039) в отсутствие серьезных нежелательных явлений [14].

Последнее исследование мультипробиотика Бак-Сет®, проведенное с использованием самых современных методов оценки состояния микробиоты, в т. ч. 16s-секвенирования, показало, что в группе без пробиотика происходило сокращение микробного разнообразия к окончанию АБТ: активный рост патогенной флоры и драматическое падение доли бифидобактерий, в то время как в основной группе, принимавшей Бак-Сет®, микробиота поддерживалась в исходном состоянии. Примечательно, что данные изменения микробиоты положительно коррелировали с клиническими проявлениями: на момент окончания АБТ в группах сравнения у 80% пациентов было зафиксировано учащение стула, в то время как в группах, принимавших Бак-Сет®, учащение стула было зафиксировано лишь у единичных пациентов. К тому же в течение первых суток проводимой терапии в группе Бак-Сет® доля пациентов с нормализовавшейся температурой была в 2 раза выше, чем в группе сравнения, также в основной группе отмечалась нормализация аппетита [15, 16].

## ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ ПРОБИОТИКАМИ

Одним из тяжелых осложнений коронавирусной инфекции COVID-19 является т. н. «цитокиновый шторм» (от англ. cytokine storm – цитокиновый шторм). В ходе пандемии COVID-19 стало очевидно, что SARS-CoV-2 генерирует много факторов, которые вызывают чрезмерные и фатальные цитокинемию и хемокинемию в результате активации реакций врожденного иммунитета [17]. Конечно, необходимы дополнительные исследования для выяснения природы и функций этих факторов. Разумеется, лечение «цитокинового шторма» представляет сложную задачу интенсивной терапии. В то же время появились результаты экспериментальных работ, обнадеживающих в плане перспективы использования пробиотиков в лечении цитокинового шторма.

Так, экспериментальная работа М.Т. Pham et al., проведенная в 2021 г., была посвящена потенциальной роли пробиотиков как инструмента иммуномодуляции. Известно, что мембранный гликопротеин является наиболее распространенным белком коронавируса SARS-CoV-2, но его роль в возникновении COVID-19 полностью не охарактеризована. Мыши, интраназально инокулированные мембранным гликопротеином, значительно увеличили содержание интерлейкина IL-6, отличительного признака «цитокинового шторма», в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, по сравнению с мышами контрольной группы. Высокий уровень IL-6, индуцированный мембранным гликопротеином, значительно снижался у мышей с подавлением фосфодиэстеразы-4 (PDE4B), демонстрируя существенную роль PDE4B в передаче сигналов IL-6. Известно, что пробиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus EH8* синтезирует масляную кислоту, которая может подавлять экспрессию PDE4B и секрецию IL-6 в макрофагах. Эксперимент показал, что двухнедельное введение мышам *L. rhamnosus* значительно снизило индуцированную мембранными гликопротеинами экспрессию PDE4B и секрецию IL-6. Авторы высказывают предположение, что использование пробиотиками оси «кишечник – легкие» для подавления передачи сигналов фосфодиэстеразы-4 и IL-6 может представлять перспективу для лечения цитокинового шторма при COVID-19 [18].

Определенный потенциал пробиотиков состоит в их возможности оказывать благоприятное влияние на дифференцировку наивных Т-клеток с «переключением» дифференцировки с Th1- и Th17-лимфоцитов («провоспалительное направление») на стимуляцию преимущественно Т-регуляторных клеток ThReg, что подтверждается увеличением уровней регуляторных цитокинов IL-10 и «трансформирующего фактора роста бета» (*TGF-beta*) в крови пациентов, получающих пробиотики [19].

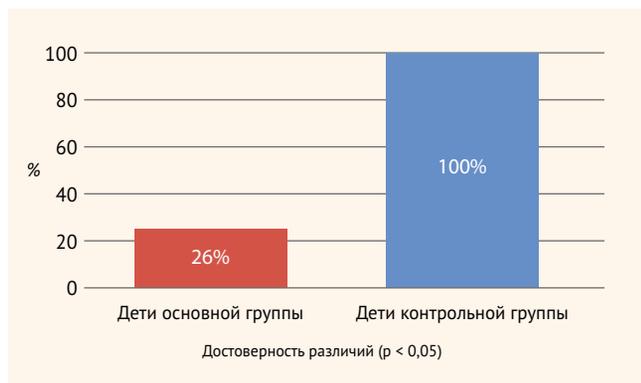
A. Darbandi et al., авторы систематического обзора, опубликованного в 2021 г., подчеркивают, что эффекты пробиотиков являются специфичными и зависят от видов и штаммов микроорганизмов. Предполагается несколько механизмов действия пробиотиков, которые определяют их свойствами и целевыми заболеваниями. Допуска-

ется, что в целом пробиотики имеют схожий механизм действия, в связи с чем многие противовоспалительные эффекты пробиотиков в кишечнике могут быть экстраполированы на дыхательные пути. Во многих клинических исследованиях было показано, что пробиотики стимулируют ответ антител на противовирусную вакцину. На основании обзора литературы авторы пришли к выводу, что положительный эффект пробиотиков и синбиотиков в качестве профилактического и дополнительного лечения пациентов с респираторными инфекциями является многообещающей стратегией, направленной на уменьшение тяжести симптомов, сокращение продолжительности заболевания, улучшение качества жизни [20].

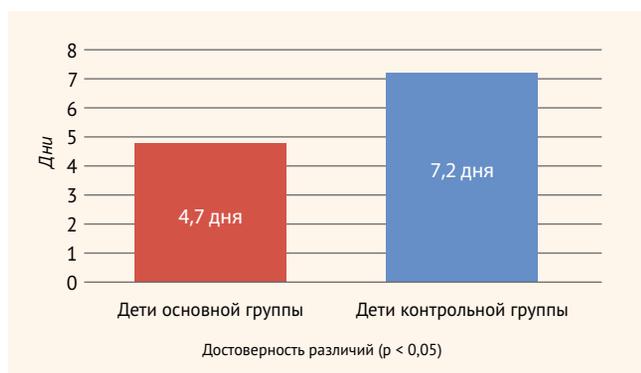
Целью исследования Л.Д. Пановой, проведенного в 2021 г., была оценка эффективности мультиштаммового иммунопробиотика в реабилитации часто болеющих детей в организованных коллективах в период эпидемиологического неблагополучия по острым респираторным заболеваниям. В исследовании был использован мультиштаммовый иммунопробиотик, содержащий 17 видов пробиотических штаммов в количестве не менее 4 млрд микроорганизмов ( $4 \times 10^9$ ) КОЕ в одной капсуле: *Lactobacillus casei BPL0004*, *Lactobacillus plantarum PXN 47*, *Lactobacillus rhamnosus PXN 54*, *Lactobacillus acidophilus PXN 35*, *Lactobacillus helveticus PXN 45*, *Lactobacillus salivarius PXN 57*, *Lactobacillus fermentum PXN 44*, *Lactobacillus paracasei PXN 37*, *Lactobacillus reuteri PXN 49*, *Bifidobacterium bifidum PXN 23*, *Bifidobacterium breve PXN 25*, *Bifidobacterium longum PXN 30*, *Bifidobacterium infantis PXN 27*, *Bifidobacterium lactis BPL 93*, *Lactobacillus bulgaricus PXN 39*, *Lactococcus lactis PXN 63*, *Streptococcus thermophilus PXN 66*).

В открытом сравнительном проспективном клиническом наблюдении в период высокого риска заболеваний респираторными инфекциями (ноябрь–декабрь) приняли участие 93 ребенка старше 3 лет. Дети наблюдались в течение 1,5 мес. в период приема мультиштаммового пробиотического комплекса и 1 мес. после отмены препарата. Участники были рандомизированы в две группы: основная (60 детей) получала мультиштаммовый комплекс в максимальной возрастной дозировке (дети с 3 до 12 лет – по 1 капсуле, с 12 лет – по 2 капсулы) 1 раз в день утром в течение 14 дней и группа сравнения (33 ребенка), не получавшая мультипробиотик за этот же период. Было установлено, что среди детей основной группы заболели во время приема мультипробиотика только 26% детей, в группе сравнения за этот же временной промежуток в течение 14 дней заболели острой респираторной инфекцией все 100% детей (рис. 1) ( $\chi^2 = 38,9$ ,  $p = 0,0005$ ). Средняя продолжительность заболевания в основной группе детей составила 4,7 дня, а в группе сравнения – 7,2 дня (рис. 2). Ни один ребенок, получавший мультипробиотик, не нуждался во время болезни в антибактериальной терапии за все время наблюдения. Кроме того, частота заболеваемости респираторными инфекциями в основной группе наблюдения в течение месяца после отмены пробиотика была в 4,6 раза ниже, чем в группе сравнения (рис. 3).

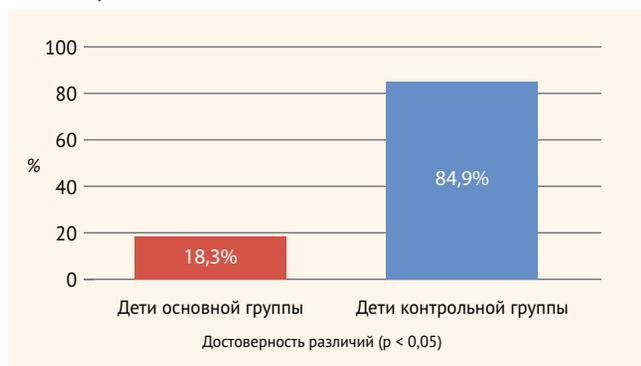
- **Рисунок 1.** Частота заболевших ОРВИ во время приема мультипробиотика
- **Figure 1.** Incidence of acute respiratory viral infection during administration of the multi-probiotic



- **Рисунок 2.** Средняя продолжительность ОРВИ среди детей основной и контрольной групп
- **Figure 2.** Average duration of ARVI among children in the treatment and control groups



- **Рисунок 3.** Частота ОРВИ среди детей основной и контрольной групп в течение месяца после отмены иммунопробиотика
- **Figure 3.** Incidence of ARVI among children in the treatment and control groups within a month after discontinuation of the immuno-probiotic



Полученные результаты позволили автору рекомендовать использование мультиштаммового иммунопробиотика Бак-Сет Колд/Флю в качестве неспецифического иммуномодулирующего средства с целью сезонной профилактики острых респираторных инфекций, особенно у часто болеющих детей, имеющих высокий риск заражения [21].

## ПРОБИОТИКИ И ПОВЫШЕННАЯ КИШЕЧНАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ

Сегодня изучение любого заболевания, относящегося к разряду системного или иммунозависимого, невозможно без оценки влияния на него синдрома повышенной кишечной проницаемости или т. н. синдрома «дырявого кишечника» (от англ. leaky gut – дырявый кишечник).

Условно слизисто-эпителиальный барьер пищеварительного тракта можно представить в виде трех основных уровней защиты:

1. Презэпителиальная защита – слой слизи, покрывающей эпителий, при этом кишечная микробиота также рассматривается как часть слизисто-эпителиального барьера.

2. Эпителиальная защита, к которой относятся адекватный баланс десквамации и регенерации эпителия, а также плотные межклеточные контакты.

3. Постэпителиальная защита – клетки иммунной системы и кровеносные сосуды.

Одними из главных структур, обеспечивающих адекватную проницаемость кишечника, считаются т. н. «плотные контакты» (от англ. tight junctions – плотные контакты). К белкам, образующим эти межэпителиальные контакты, относят клаудин-1, клаудин-2, зонулин, цингулин, окклюдин, E-кадгерин,  $\beta$ -катенин, десмоглеин-2. Наиболее часто в специальной литературе упоминают зонулин – белок, регулирующий проницаемость кишечного барьера, который, связываясь с рецепторами плотных контактов, вызывает сокращение цитоскелета эпителиоцитов, открывая коридоры между клетками эпителия. Анализ кала на содержание зонулина принято считать лабораторным маркером нарушения проницаемости кишечного барьера.

Функция плотных контактов заключается в том, что в физиологических условиях плотные контакты «сшивают» соседние клетки кишечного эпителия и тем самым препятствуют внеклеточному транспорту крупных молекул: аминокислот, сахаров, жирных кислот, бактериальных липополисахаридов (токсинов), иммуноглобулинов, желчных кислот, иммуногенных и непереваренных компонентов пищи, а также вирусов, бактерий и микромицетов.

Разрушение плотных контактов и расширение межклеточных пространств способствуют интоксикации, чрезмерной антигенной стимуляции и воспалительному процессу в стенке кишки, что усиливает проявления, например, воспалительных заболеваний кишечника. При этом маркером воспаления является повышенный уровень кальпротектина в кале.

Как было сказано выше, у большей части пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 наблюдаются желудочно-кишечные симптомы. РНК коронавируса SARS-CoV-2 была обнаружена в образцах стула примерно у 50% людей с COVID-19. Цель работы V. Zerbato et al., опубликованной в 2021 г., состояла в том, чтобы изучить, коррелирует ли фекальный кальпротектин с выделением из кишечника SARS-CoV-2 у пациентов с пневмонией, вызванной коронавирусной инфекцией COVID-19. Образцы фекалий 51 пациента были собраны и проана-

лизированы для количественного определения фекального кальпротектина (нормальное значение <50 мг/кг) и присутствия РНК SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). В результате было показано, что ПЦР SARS-CoV-2 в стуле в реальном времени дала положительный результат у 39 пациентов (76%), у всех пациентов с диареей (100%) и у более чем 2/3 (29 из 41, 71%) пациентов без диареи. Ожирение было одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний (13 пациентов, 25%). Все пациенты с ожирением (100%) ( $p = 0,021$ ) дали положительный результат на фекальный SARS-CoV-2. Медиана уровня кальпротектина в кале составляла 60 мг/кг (межквартильный размах (IQR) 21; 108). Более высокие уровни кальпротектина в кале были обнаружены в группе с SARS-CoV-2 в стуле (74 мг/кг, IQR 29; 132,5) по сравнению с группой без SARS-CoV-2 (39 мг/кг, IQR 14; 71) ( $p < 0,001$ ). Авторы сделали заключение, что высокий уровень кальпротектина в кале у пациентов с COVID-19 коррелирует с обнаружением SARS-CoV-2 в стуле, подтверждая гипотезу о том, что вирус может приводить к воспалению кишечника и синдрому «дырявого кишечника» [22].

К. Megyeri et al. в исследовании, проведенном в 2021 г., суммируя ключевые элементы, вовлеченные в патогенез и эпидемиологию диареи, связанной с COVID-19, утверждают, что, во-первых, вирус SARS-CoV-2 может инфицировать и размножаться в клетках пищевода и энтероцитах, что приводит к прямому повреждению кишечного эпителия (это подтверждают морфологические исследования). Во-вторых, инфекция COVID-19 изменяет состав микробиоты кишечника человека. Прямые цитопатические эффекты SARS-CoV-2, дисбиоз кишечника и aberrантный иммунный ответ приводят к повышенной проницаемости кишечника, что может усугубить существующие симптомы и ухудшить прогноз. Наконец, присутствие SARS-CoV-2 в фекалиях может способствовать распространению COVID-19 фекально-оральным путем и загрязнять окружающую среду. Таким образом, желудочно-кишечная инфекция SARS-CoV-2 имеет важное эпидемиологическое значение [23].

В системе лечения иммунозависимых заболеваний восстановлению нормальной кишечной проницаемости придается большое значение. В последнее время появились т. н. «мукопротекторы». Современные фармакологические подходы к мукопротекции подразумевают, во-первых, использование средств для редукции воспаления: кортикостероиды, аминосалицилаты и блокаторы ТНФ; во-вторых, необходима стимуляция синтеза муцина и белков плотных контактов пробиотиками и метапробиотиками, и наконец, разрабатывается собственно мукопротекция, в т. ч. новыми средствами, например, такими, как желатина таннат и ксилоглюкан (последние находятся на стадии клинического изучения) [24].

В эксперименте было показано, что нормальная кишечная микрофлора участвует в синтезе и стабилизации прочных контактов. В частности, в научной работе S. Karimi et al., опубликованной в 2018 г., было показано, что штаммы *Lactobacillus reuteri* обладают иммуномодуля-

торным действием и восстанавливают целостность слизистой оболочки. Используя модель инфекции на линии клеток кишечника свиней, авторы продемонстрировали, что обработка энтероцитов штаммами *L. reuteri* человеческого происхождения дозозависимо снижает деструктивные эффекты энтеропатогенной *E. coli* (ETEC). Результаты показали, что ETEC усиливает синтез провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF $\alpha$  и снижает экспрессию изоформы зонулина ZO-1 и E-кадгерина. Напротив, пробиотик на основе *L. reuteri* подавляет экспрессию IL-6 и TNF $\alpha$ , приводит к увеличению продукции изоформы зонулина ZO-1 и поддерживает экспрессию E-кадгерина [25].

Роль пробиотиков при синдроме повышенной проницаемости кишечника, по мнению Y.L. Tsai et al., сводится к коррекции дисбиоза, т. е. нейтрализации и эрадикации патогенных микроорганизмов, разрушающих плотные контакты, участию в синтезе ключевых молекул, необходимых для построения плотных контактов, а также к регуляции местного иммунного статуса кишечника, т. е. контроля воспаления [26].

Метаанализ S. Patra et al., осуществленный в 2021 г., позволяет суммировать сведения обо всех противовирусных эффектах нормальной микробиоты, а также указывает на возможный прямой противовирусный эффект пробиотиков в отношении генома вируса SARS-CoV-2 [27].

Необходимо признать, что пока научные данные в отношении роли пробиотиков в лечении больных коронавирусной инфекцией COVID-19 носят незавершенный и противоречивый характер. Впрочем, пока это имеет отношение почти ко всем аспектам изучения этой инфекции. Сегодня хорошо известно, что разные пробиотические штаммы обладают различными клиническими эффектами. И все же попробуем суммировать актуальные сведения о терапевтическом потенциале современных пробиотиков:

- Пробиотики могут быть использованы для профилактики ААД.
- Пробиотики стимулируют позитивную иммуномодуляцию.
- Пробиотики могут быть использованы для профилактики и лечения синдрома повышенной кишечной проницаемости.
- Пробиотики, возможно, имеют прямой противовирусный потенциал.

Разумеется, для решения этих задач пробиотик должен отвечать следующим требованиям<sup>1</sup>:

- Защищенность от воздействия пищеварительных ферментов человека.
- Синергизм клинического действия штаммов, входящих в состав препарата.
- Хорошее качество изготовления препарата (лиофилизация, очистка, генетическая стабильность).
- Использование пробиотических штаммов человеческого происхождения.
- Использование пробиотических штаммов с доказанной клинической эффективностью.

<sup>1</sup> World Gastroenterology Organisation. Global Guardian of Digestive Health. Serving the World. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/forms/mailling-list.php>.

■ Использование только безопасных пробиотических штаммов с подтвержденными статусами QPS (Qualified Presumption of Safety – «квалифицированная презумпция безопасности») и GRAS (Generally Regarded As Safe – «общепризнан как безопасный»).

■ Комбинирование пробиотика с пребиотиком, улучшающее эффективность коррекции дисбиоза.

В настоящий момент одним из немногих существующих на рынке пробиотиков, которые отвечают всем данным требованиям, является Бак-Сет®. Мультипробиотик Бак-Сет® имеет максимально приближенный к естественной микробиоте состав, все его пробиотические штаммы включены в перечень European Qualified Presumption of Safety, все штаммы оригинального происхождения и хранятся в банке культур Соединенного Королевства, синергизм клинического действия штаммов имеет подтверждение в исследованиях *in vitro*, надежный зарубежный производитель гарантирует качество на всех стадиях изготовления. Данный мультипробиотик вызывает особое доверие благодаря исследованиям, которые демонстрируют его клиническую эффективность при многих показа-

ниях, и может быть рекомендован как для профилактики и коррекции желудочно-кишечных расстройств и нарушений микробиоценоза на фоне АБТ у детей, так и для стимуляции позитивной иммуномодуляции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, целый ряд положительных свойств пробиотиков может быть использован для коррекции различных осложнений инфекции COVID-19. Особо перспективным нужно считать эффект активации пула цитокинов, имеющих низкий провоспалительный потенциал, т. к. нормобиота является инициатором создания контролируемого хронического воспаления, гарантирующего высокую готовность врожденного иммунитета к немедленной защите от посторонних микроорганизмов [28]. В заключение подчеркнем, что для полного понимания роли пробиотиков в лечении инфекции COVID-19 необходимы дальнейшие исследования.

Поступила / Received 22.10.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 17.11.2021  
Принята в печать / Accepted 23.11.2021

## Список литературы

- Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002–1009. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>.
- Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69(6):997–1001. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321013>.
- Ng S.C., Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut*. 2020;69(6):973–974. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321195>.
- Han C., Duan C., Zhang S., Spiegel B., Shi H., Wang W. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):916–923. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000664>.
- Zuo T., Zhan H., Zhang F., Liu Q., Tso E.Y.K., Lui G.C.Y. et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1302–1310.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.048>.
- Qiu T., Liang S., Dabbous M., Wang Y., Han R., Toumi M. Chinese guidelines related to novel coronavirus pneumonia. *J Mark Access Health Policy*. 2020;8(1):1818446. <https://doi.org/10.1080/20016689.2020.1818446>.
- Ferris F. *Clinical Advisor*. Elsevier; 2021. 2176 p.
- McKendrick M.W., Read N.W. Irritable bowel syndrome--post salmonella infection. *J Infect*. 1994;29(1):1–3. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(94\)94871-2](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(94)94871-2).
- Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P., Hebden J.M., Wright T., Skinner M., Neal K.R. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*. 2000;47(6):804–811. <https://doi.org/10.1136/gut.47.6.804>.
- Avadhani A., Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults—a meta-analysis. *J Am Acad Nurse Pract*. 2011;23(6):269–274. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2011.00617.x>.
- Chapman C.M., Gibson G.R., Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr*. 2011;50(1):1–17. <https://doi.org/10.1007/s00394-010-0166-z>.
- Минушкин О.Н. Новые представления о функциональных расстройствах кишечника и место современных пробиотиков в их лечении. *Медицинский совет*. 2018;(21):126–131. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-126-131>.
- Субботина М.Д., Чернова Т.М. Преимущества мультипробиотического комплекса Бак-Сет в коррекции микробиологических нарушений при ОКИ у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;(16):6–11. Режим доступа: [https://umedp.ru/upload/iblock/1a9/bak\\_set.pdf](https://umedp.ru/upload/iblock/1a9/bak_set.pdf).
- Мартынова Г.П., Соловьева И.А., Меньщикова М.Л., Ерохина Е.С., Белкина А.Б., Безруких Н.А. Пробиотическая коррекция в комплексном лечении ротавирусной инфекции у детей первых лет жизни. *Практическая медицина*. 2016;08(16):143–147. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/probioticheskaya-korrekcija-v-kompleksnom-lechenii-rotavirusnoj-infekcii-u-detej-pervyx-let-zhizni/>.
- 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):208–216. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-208-216>.
- Горелов А.В., Мелехина Е.В., Сидельникова Э.С. Профилактика нарушений биоценоза у детей с острыми респираторными инфекциями, получающих антибактериальную терапию. *PMЖ*. 2019;(10):26–31. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/infekcionnye\\_bolezni/Profilaktika\\_narusheniy\\_biocenoza\\_u\\_detej\\_s\\_ostrymi\\_respiratornymi\\_infekcijami\\_poluchayuschih\\_antibakterialnyuyu\\_terapiyu/](https://www.rmj.ru/articles/infekcionnye_bolezni/Profilaktika_narusheniy_biocenoza_u_detej_s_ostrymi_respiratornymi_infekcijami_poluchayuschih_antibakterialnyuyu_terapiyu/).
- Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса. *Инфекционные болезни*. 2020;9(4):13–25. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>.
- Pham M.T., Yang A.J., Kao M.S., Gankhuyag U., Zayabaatar E., Jin S.C., Huang C.M. Gut probiotic Lactobacillus rhamnosus attenuates PDE4B-mediated interleukin-6 induced by SARS-CoV-2 membrane glycoprotein. *J Nutr Biochem*. 2021;98:108821. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108821>.
- Bozkurt H.S., Quigley E.M. The probiotic Bifidobacterium in the management of Coronavirus: A theoretical basis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2020;34:2058738420961304. <https://doi.org/10.1177/2058738420961304>.
- Darbandi A., Asadi A., Ghanavati R., Afifirad R., Darb Emamie A., Kakanj M., Talebi M. The effect of probiotics on respiratory tract infection with special emphasis on COVID-19: Systemic review 2010-20. *Int J Infect Dis*. 2021;105:91–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.011>.
- Панова Л.Д. Роль мультиштаммового иммунопробиотика в неспецифической сезонной профилактике острых респираторных инфекций у часто болеющих детей в организованных коллективах. *Медицинский совет*. 2021;(1):220–226. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-220-226>.
- Zerbato V., Di Bella S., Giuffrè M., Jaracz A.W., Gobbo Y., Luppino D. et al. High fecal calprotectin levels are associated with SARS-CoV-2 intestinal shedding in COVID-19 patients: A proof-of-concept study. *World J Gastroenterol*. 2021;27(22):3130–3137. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i22.3130>.
- Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z.II, Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2021;27(23):3208–3222. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i23.3208>.
- Eutamene H., Beaufrand C., Harkat C., Theodorou V. The role of mucoprotectants in the management of gastrointestinal disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(1):83–90. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1378573>.
- Karimi S., Jonsson H., Lundh T., Roos S. Lactobacillus reuteri strains protect epithelial barrier integrity of IPEC-J2 monolayers from the detrimental effect of enterotoxigenic Escherichia coli. *Physiol Rep*. 2018;(6):2):e13514. <https://doi.org/10.14814/phy2.13514>.

26. Tsai Y.L., Lin T.L., Chang C.J., Wu T.R., Lai W.F., Lu C.C., Lai H.C. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):3. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0493-6>.
27. Patra S., Saxena S., Sahu N., Pradhan B., Roychowdhury A. Systematic Network and Meta-analysis on the Antiviral Mechanisms of Probiotics: A Preventive and Treatment Strategy to Mitigate SARS-CoV-2 Infection. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2021;13(4):1138–1156. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09748-w>.
28. Бурмистрова А.Л. (ред.), *Антибиотики и антибиотикорезистентность. Проблемы и решения.* Челябинск: Челябинский дом печати; 1997. 178 с.

## References

- Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020;69(6):1002–1009. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>.
- Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020;69(6):997–1001. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321013>.
- Ng S.C., Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut.* 2020;69(6):973–974. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321195>.
- Han C., Duan C., Zhang S., Spiegel B., Shi H., Wang W. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(6):916–923. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000664>.
- Zuo T., Zhan H., Zhang F., Liu Q., Tso E.Y.K., Lui G.C.Y. et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1302–1310.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.048>.
- Qiu T., Liang S., Dabbous M., Wang Y., Han R., Toumi M. Chinese guidelines related to novel coronavirus pneumonia. *J Mark Access Health Policy.* 2020;8(1):1818446. <https://doi.org/10.1080/20016689.2020.1818446>.
- Ferris F. *Clinical Advisor.* Elsevier; 2021. 2176 p.
- McKendrick M.W., Read N.W. Irritable bowel syndrome--post salmonella infection. *J Infect.* 1994;29(1):1–3. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(94\)94871-2](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(94)94871-2).
- Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P., Hebden J.M., Wright T., Skinner M., Neal K.R. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut.* 2000;47(6):804–811. <https://doi.org/10.1136/gut.47.6.804>.
- Avadhani A., Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults—a meta-analysis. *J Am Acad Nurse Pract.* 2011;23(6):269–274. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2011.00617.x>.
- Chapman C.M., Gibson G.R., Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr.* 2011;50(1):1–17. <https://doi.org/10.1007/s00394-010-0166-z>.
- Minushkin O.N. New ideas about functional intestinal disorders and the place of modern probiotics in their treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;21:126–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-126-131>.
- Subbotina M.D., Chernova T.M. Advantages of multi-strain bac-set probiotic complex in microecological disorders' correction in acute diarrhea in children. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2016;(16):6–11. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/upload/iblock/1a9/bak\\_set.pdf](https://umedp.ru/upload/iblock/1a9/bak_set.pdf).
- Martynova G.P., Solovyova I.A., Menshikova M.L., Erohina E.S., Belkina A.B., Bezrukih N.A. Probiotic correction in complex treatment of rotavirus infection in children in the first years. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2016;08(16):143–147. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/probioticheskaya-korrekcija-v-kompleksnom-lechenii-rotavirusnoj-infekcii-u-detej-pervyx-let-zhizni/>.
- Gorelov A.V., Melekina 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):208–216. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-208-216>.
- Gorelov A.V., Melekina E.V., Sidelnikova E.S. Prevention of violations biocenosis in children with acute respiratory infections, receiving antibiotic therapy. *RMJ.* 2019;(10):26–31. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye\\_bolezni/Profilaktika\\_narusheniy\\_biocenoza\\_u\\_detej\\_s\\_ostrymi\\_respiratornymi\\_infekciyami\\_poluchayuschih\\_antibakterialnyuyu\\_terapiyu/](https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Profilaktika_narusheniy_biocenoza_u_detej_s_ostrymi_respiratornymi_infekciyami_poluchayuschih_antibakterialnyuyu_terapiyu/).
- Yokota Sh., Kuroywa Y., Nishioka K. Novel coronavirus disease (COVID-19) and cytokine storms. For more effective treatments from the viewpoints of an inflammatory pathophysiology perspective. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases.* 2020;9(4):13–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>.
- Pham M.T., Yang A.J., Kao M.S., Gankhuyag U., Zayabaatar E., Jin S.C., Huang C.M. Gut probiotic Lactobacillus rhamnosus attenuates PDE4B-mediated interleukin-6 induced by SARS-CoV-2 membrane glycoprotein. *J Nutr Biochem.* 2021;98:108821. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108821>.
- Bozkurt H.S., Quigley E.M. The probiotic Bifidobacterium in the management of Coronavirus: A theoretical basis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2020;34:2058738420961304. <https://doi.org/10.1177/2058738420961304>.
- Darbandi A., Asadi A., Ghanavati R., Afifrad R., Darb Emamie A., Kakanj M., Talebi M. The effect of probiotics on respiratory tract infection with special emphasis on COVID-19: Systemic review 2010–20. *Int J Infect Dis.* 2021;105:91–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.011>.
- Panova L.D. The role of multistrain probiotics in non-specific seasonal prevention of acute respiratory infections in children with recurrent URTI in organized teams. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(1):220–226. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-220-226>.
- Zerbato V., Di Bella S., Giuffrè M., Jaracz A.W., Gobbo Y., Luppino D. et al. High fecal calprotectin levels are associated with SARS-CoV-2 intestinal shedding in COVID-19 patients: A proof-of-concept study. *World J Gastroenterol.* 2021;27(22):3130–3137. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i22.3130>.
- Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z.II, Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. *World J Gastroenterol.* 2021;27(23):3208–3222. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i23.3208>.
- Eutamene H., Beaufrand C., Harkat C., Theodorou V. The role of mucoprotectants in the management of gastrointestinal disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(1):83–90. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1378573>.
- Karimi S., Jonsson H., Lundh T., Roos S. Lactobacillus reuteri strains protect epithelial barrier integrity of IPEC-J2 monolayers from the detrimental effect of enterotoxigenic Escherichia coli. *Physiol Rep.* 2018;6(2):e13514. <https://doi.org/10.14814/phy2.13514>.
- Tsai Y.L., Lin T.L., Chang C.J., Wu T.R., Lai W.F., Lu C.C., Lai H.C. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):3. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0493-6>.
- Patra S., Saxena S., Sahu N., Pradhan B., Roychowdhury A. Systematic Network and Meta-analysis on the Antiviral Mechanisms of Probiotics: A Preventive and Treatment Strategy to Mitigate SARS-CoV-2 Infection. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2021;13(4):1138–1156. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09748-w>.
- Burmistrova A.L. (ed.). *Antibiotics and antibiotic resistance.* Chelyabinsk: Chelyabinsk Printing House; 1997. 178 p. (In Russ.)

### Информация об авторе:

**Михаил Александрович Шевяков**, д.м.н., профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; shevyakov@inbox.ru

### Information about the author:

**Mikhail A. Shevyakov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; shevyakov@inbox.ru