

# Нарушения кишечного микробиоценоза: расширение сферы применения пробиотиков

Д.И. Трухан, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

## Резюме

Проблема взаимодействия человека и кишечного микробиома окружена множеством тайн и загадок. Бактериальная флора желудочно-кишечного тракта оказывает локальное и системное воздействие не только на органы пищеварения, но и на весь организм в целом. Многочисленные исследования доказали патогенетическую связь состояния кишечного биоценоза не только с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, но и с патологическими процессами со стороны других органов и систем организма. По своей роли в поддержании гомеостаза кишечная микрофлора не уступает любому другому жизненно важному органу. В представленном обзоре рассмотрены актуальные аспекты терминологии и клиники нарушений кишечного микробиоценоза. Важное место в комплексной терапии нарушений микробиоценоза кишечника и соответствующих им клинических проявлений занимают пробиотики. В рамках обзора рассмотрены основные механизмы взаимодействия «пробиотик/хозяин», неиммунологические и иммунологические эффекты пробиотиков и предъявляемые к ним требования, основные направления применения представителей нормальной микрофлоры *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Приведены данные метаанализов и системных обзоров, свидетельствующих о расширении показаний к назначению пробиотиков, рассмотрены возможности пробиотиков в комплексной терапии хеликобактерной инфекции, синдрома повышенной эпителиальной проницаемости кишечника, профилактики респираторных инфекций. В заключении обзора приводятся результаты поиска в базе данных PubMed о возможности применения пробиотиков в профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Наличие в арсенале практического врача (прежде всего терапевта и врача общей практики) современных, эффективных и безопасных пробиотиков и их применение способствуют оптимизации лекарственной терапии не только у пациентов гастроэнтерологического профиля, но и у пациентов с другой соматической патологией, в т. ч. и с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

**Ключевые слова:** микробиоценоз кишечника, дисбиоз, дисбактериоз, клиника, профилактика, пробиотик, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, COVID-19

**Для цитирования:** Трухан Д.И. Нарушения кишечного микробиоценоза: расширение сферы применения пробиотиков. *Медицинский совет.* 2022;16(7):132–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143>.

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

# Disorders of intestinal microbiocenosis: expanding the application of probiotics

Dmitry I. Trukhan, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

## Abstract

The problem of interaction between a person and the intestinal microbiome is surrounded by many secrets and mysteries. The bacterial flora of the gastrointestinal tract has a local and systemic effect not only on the digestive system, but also on the entire body as a whole. Numerous studies have proved the pathogenetic relationship of the state of the intestinal biocenosis not only with diseases of the gastrointestinal tract, but also with pathological processes from other organs and systems of the body. In terms of its role in maintaining homeostasis, the intestinal microflora is not inferior to any other vital organ. In the presented review, the current aspects of the terminology and clinic of disorders of intestinal microbiocenosis are considered. Probiotics occupy an important place in the complex therapy of intestinal microbiocenosis disorders and the corresponding clinical manifestations. The review considers the main mechanisms of probiotic / host interaction, non-immunological and immunological effects of probiotics and the requirements for them, the main directions of use of representatives of the normal microflora *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*. The data of meta-analyses and systematic reviews, testifying to the expansion of indications for the appointment of probiotics, are considered the possibilities of probiotics in the complex therapy of *Helicobacter pylori* infection, syndrome of increased epithelial intestinal permeability, and the prevention of respiratory infections.

The review concludes with the results of a search in the PubMed database on the possibility of using probiotics in the prevention and treatment of a new coronavirus infection COVID-19. The availability of modern, effective and safe probiotics in the arsenal of a practical doctor (primarily a general practitioner and general practitioner), and their use, contributes to the optimization of drug therapy not only in gastroenterological patients, but also in patients with other somatic pathologies, including those with new coronavirus infection COVID-19.

**Keywords:** intestinal microbiocenosis, dysbiosis, dysbiosis, clinical picture, prevention, probiotic, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, COVID-19

**For citation:** Trukhan D.I. Disorders of intestinal microbiocenosis: expanding the application of probiotics. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(7):132–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143>.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что более 400 различных видов и подвидов микроорганизмов находятся в кишечнике человека, при этом количество микробных клеток на порядок превосходит количество собственных клеток хозяина, а общая биомасса микроорганизмов достигает 2,5–3 кг, что превосходит вес печени взрослого человека. Впервые бактерии в фекалиях человека обнаружил в конце XVII в. нидерландский натуралист и изобретатель микроскопа A. van Leeuwenhoek. Однако и в настоящее время проблема взаимодействия человека и кишечного микробиома по-прежнему окружена множеством загадок и тайн [1].

## РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

К настоящему времени установлено, что кишечная микрофлора выполняет ряд важнейших функций, участвует в процессе пищеварения, синтезе витаминов, гормонов, а также биологически активных веществ, необходимых для жизнедеятельности макроорганизмов. Кишечная микрофлора определяет здоровье человека в целом, его иммунный ответ на различные неблагоприятные факторы окружающей среды и участвует в формировании механизмов первичной профилактики различных заболеваний начиная с перинатального периода.

Микробиом человека представляет собой многочисленные сообщества бактерий, вирусов и грибов. Современные достижения медицинской науки позволяют рассматривать микробиотоп кишечника как новый орган или систему организма, отвечающую основным признакам систем, таким как целостность и делимость, наличие устойчивых связей, организация и эмерджентность. По своей роли в поддержании гомеостаза макроорганизма кишечная микрофлора не менее значима, чем любой другой жизненно важный орган/система [2–5].

Бактериальная флора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оказывает локальное и системное воздействие не только на органы пищеварения, но и на весь организм в целом. В многочисленных исследованиях продемонстрирована патогенетическая связь состояния кишечного микробиоценоза не только с заболеваниями кишечника, но и с такими заболеваниями, как желчнокаменная болезнь и патология печени, атеросклероз и артериальная гипертензия, мочекаменная болезнь и пиелонефрит [6, 7].

Нормальная микрофлора, являясь симбионтной, выполняет ряд функций, имеющих существенное значение для жизнедеятельности макроорганизма [6, 8]:

1. Осуществляет неспецифическую защиту, которая базируется на микробном антагонизме, от патогенных бактерий, вызывающих кишечные инфекции.

2. Участвует в выработке секреторного иммуноглобулина A (IgA) и других антител.

3. Поддерживает «созревание» и функционирование лимфоидно-макрофагальной системы.

4. Выполняет витамин-синтезирующую функцию, в частности витаминов B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, K, PP, фолиевой и пантотеновой кислот.

5. Содействует всасыванию железа, кальция и витамина D.

6. Принимает участие в обмене/циркуляции желчных кислот и образовании в толстой кишке стеркобилина, копростерина, дезоксихолевой кислоты.

7. Участвует в ферментативном расщеплении белков, жиров и высокомолекулярных углеводов, а также способствует расщеплению целлюлозы.

8. Вносит значимый вклад в образование продуктов распада белка (фенола, индола, скатола), обеспечивающих нормальную перистальтику кишечника.

9. Оказывает влияние на структуру слизистой оболочки кишечника и ее целостность, а также на всасывательную способность и кишечную проницаемость.

## ТЕРМИНОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Количественные и качественные изменения нормальной микрофлоры кишечника происходят в результате разнообразных неблагоприятных воздействий на человека, формирования различных патологических нарушений и состояний. Кратковременные изменения, самопроизвольно исчезающие после устранения неблагоприятного внешнего фактора, относят к категории «дисбактериальных реакций». Понятие «дисбактерия» кишечника является более широким, при этом качественные и количественные изменения нормальной микрофлоры кишечника более выраженные и стойкие [6].

Если качественные изменения стабильные и выраженные и при этом сопровождаются появлением клинических симптомов, то микрофлора кишечника обозначается «дисбиотической». Дисбиоз характеризует состояние всех групп микроорганизмов, включая бактерии, вирусы, грибы, простейшие, а также гельминты.

Дисбиозами страдают пациенты практически всех клиник и стационаров, жители экологически неблагоприятных регионов, рабочие вредных производств. Нарушения нормальной микрофлоры этих категорий населения формируются в результате воздействия на организм физических, химических, радиационных и других факторов.

Дисбактериоз отражает состояние дисбаланса бактериальных форм представителей микрофлоры, чаще

характеризуется уменьшением общего числа микробов, иногда до полного исчезновения отдельных видов нормальной микрофлоры с одновременным преобладанием видов, которые в норме присутствуют в минимальных количествах. Это преобладание может возникать периодически или быть длительным.

Различные проявления дисбактериоза в разных сочетаниях обнаруживаются практически у всех пациентов с хроническими заболеваниями кишечника, а также при некоторых изменениях питания и воздействии ряда факторов окружающей среды, приеме антибактериальных препаратов, длительном применении антисекреторных препаратов и ряда других лекарственных средств, поэтому дисбактериоз кишечника является бактериологическим понятием.

Таким образом, дисбактериоз – это состояние, характеризующееся нарушением подвижного равновесия кишечной микрофлоры, в норме заселяющей нестерильные полости и кожные покровы, возникновением качественных и количественных изменений в микрофлоре кишечника. В соответствии с отраслевым стандартом ОСТ 91500.11.0004–2003, дисбактериоз кишечника рассматривается как клинко-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, характеризующийся изменением качественного и/или количественного состава нормальной микрофлоры, метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части больных клиническими проявлениями [6].

Для характеристики изменений микробиоценоза в тонком кишечнике иногда применяют термин «микробная тонкокишечная контаминация». Синдром тонкокишечной микробной контаминации (СТМК) характеризуется увеличением в проксимальных отделах тощей кишки микроорганизмов с доминированием эшерихий, энтерококков, бактерий рода *Klebsiella*. При этом синдроме содержание микробов в тонкой кишке повышается до  $10^{11}$ /г и более (при норме  $10^4$ – $10^7$ /г) [9].

В зарубежной литературе широко используется объединяющий термин «синдром избыточного размножения бактерий» или синдром «избыточного бактериального роста» (bacterial overgrowth syndrome), т. е. увеличение популяционного уровня условно-патогенных микробов (стафилококков, энтеробактерий, грибов рода *Candida* и др.) в тонком и толстом кишечнике [10, 11].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА

Клинические симптомы дисбактериоза кишечника могут быть разделены на кишечные и системные [1, 6, 7].

Специфические проявления дисбиоза/дисбактериоза кишечника отсутствуют. Однако, анализируя клиническую картину различных заболеваний пищеварительного тракта, можно выделить кишечные симптомы, появление которых вызвано дисбалансом микрофлоры (синдромом избыточного бактериального роста):

а) синдром кишечной диспепсии: метеоризм, вздутие живота, урчание; чувство тяжести и распирания, ощущение дискомфорта; боль (спастическая или тупая, ноющая

в нижней половине живота); неустойчивый стул (диарея или запор, чередование диареи и запора)

б) синдром нарушения пищеварения: стеаторея; нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (D, K); нарушение водно-электролитного баланса; диспепсические явления (горечь во рту, отрыжка, тошнота)

в) астеновегетативный синдром (обусловлен гиповитаминозом, хронической интоксикацией и медленным текущим воспалением).

Возможно уменьшение массы тела, развитие анемии, гиповитаминоза, остеомалации, нарушений свертывания крови, гипопроотеинемии.

К системным проявлениям нарушения микробиоценоза относятся: бактериемия, септицемия, сепсис; аллергия; канцерогенез; гиперхолестеринемия; артериальная гипертензия; ожирение; артриты; оксалатурия и мочекаменная болезнь; болезнь Альцгеймера; реакция «трансплантат против хозяина». Связь нарушений микробиоценоза кишечника с перечисленными системными заболеваниями объясняется продукцией микроорганизмами веществ, вызывающих определенные биологические эффекты, в том числе изменения кишечной проницаемости и барьерной функции кишечника, аутоиммунные нарушения и т. д.

## КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Для стабилизации нормальной микрофлоры применяются различные препараты, которые принято подразделять на пробиотики, пребиотики и синбиотики.

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина (World Gastroenterology Organisation, 2008) [12].

Механизм взаимодействия «пробиотик/хозяин» включает неиммунологические и иммунологические эффекты [13, 14].

*Неиммунологические эффекты:*

- переваривание пищи
- конкуренция за питательные вещества с патогенными микроорганизмами
- изменение локальной pH для создания невыгодного местного окружающего пространства для развития патогенных микроорганизмов
- производство бактериоцинов для подавления патогенов
- конкуренция с патогенными микроорганизмами за адгезию
- модификация патогенных токсинов
- устранение супероксидных радикалов
- стимуляция продукции эпителиального муцина
- усиление барьерной функции кишечника
- регуляция эпителиальной проницаемости.

*Иммунологические эффекты:*

- активация локальных макрофагов для увеличения презентации антигенов В-лимфоцитам и увеличения производства секреторного иммуноглобулина A (IgA) местно и системно

- модулирование цитокиновых профилей
- формирование гиперергического ответа на пищевые аллергены.

В связи с этим в настоящее время пробиотики рассматриваются не только как средства коррекции нарушений кишечного микробиоценоза, но и как перспективные инструменты иммуномодуляции. В последние десятилетия существенно увеличилась доказательная база их эффективности в профилактике и лечении иммуноассоциированных заболеваний, уточнены описанные ранее и раскрыты новые механизмы иммунокорригирующего действия пробиотических бактерий.

К пробиотикам относятся лечебно-профилактические препараты, конструируемые на основе живых бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Aerococcus* или апатогенных спорообразующих микроорганизмов и сахаромикет, которые при естественном способе введения положительно влияют на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма человека через стабилизацию функции его нормальной микрофлоры.

При этом пробиотики должны соответствовать следующим требованиям:

- высокая жизнеспособность и биологическая активность
- высокая адгезивность
- содержание пробиотических штаммов  $10^6$ – $10^9$
- антагонизм по отношению к условно-патогенной и патогенной флоре
- устойчивость к физико-химическим факторам (кислотность, осмотический шок, температура, действие желчных кислот и т. п.)
- сохранение стабильности на протяжении срока хранения
- антибиотикоустойчивость
- клинически доказанная эффективность
- безопасность.

Современные пробиотики могут решать существенно более широкий круг задач [6, 12], среди которых:

- селективная стимуляция иммунной системы (активация или супрессия, например, за счет поляризации «наивных» Т-лимфоцитов по про- или противовоспалительному пути, селективной индукции выработки нейтрофилами дефенсинов и т. д.)
- воздействие на ключевое звено (звенья) патогенеза болезни (токсины, адгезию, инвазию, транслокацию и др.)
- влияние на определенный ключевой механизм действия лекарственного препарата (например, улучшение антимикробного эффекта действия антибиотиков при антихеликобактерной терапии)
- дополнение эффектов лекарственных препаратов (например, гиполипидемические средства, антигистаминные препараты, регуляторы моторики при синдроме раздраженного кишечника и др.)
- «переключение» ответа макроорганизма на воздействие патогенетического фактора (воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), иммунозависимые состояния)
- профилактика реинфекции.

Важным является характер основного заболевания, при котором развивается нарушение микробиоценоза кишечника. Так, при вирусных заболеваниях более целесообразно использовать лактосодержащие препараты, при бактериальных – бифидо- и лактосодержащие.

Бифидосодержащие препараты применяются с целью нормализации микробиоценоза ЖКТ, повышения неспецифической резистентности организма, стимуляции функциональной деятельности пищеварительной системы, для профилактики госпитальных инфекций в родильных домах и больницах.

К числу наиболее изученных видов рода бифидобактерий относятся *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*.

*Bifidobacterium bifidum* являются антагонистами широкого спектра патогенных (сальмонеллы, шигеллы, золотистый стафилококк и др.) и условно-патогенных микроорганизмов (протей, клебсиеллы и др.) [15], что обуславливает их антидиарейный эффект [16]. С другой стороны, в физиологических условиях отмечается стимулирующее действие *B. bifidum* на моторику кишечника и, соответственно, ускорение кишечного транзита [17].

*B. bifidum* являются естественным энтеросорбентом, аккумулирующим в значительном количестве эндо- и экзогенные токсические вещества [18]. *B. bifidum* активизируют пристеночное пищеварение кишечника, синтез аминокислот и витаминов, усиливают защитную функцию кишечника и иммунную защиту всего организма [19, 20].

Результатами многочисленных исследований доказана эффективность *B. bifidum* в лечении и профилактике рецидивирующих инфекций желудочно-кишечного и урогенитального трактов [15], верхних дыхательных путей [21], аллергических заболеваний [22, 23], антибиотико-ассоциированной диареи [24, 25] и диареи путешественников [16].

Получены убедительные данные о позитивной роли *B. bifidum* и *B. longum* в лечении заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), как с позиции повышения эффективности антихеликобактерной терапии, так и в предотвращении повторного инфицирования, обусловленного конкуренцией за рецепторы адгезии желудочного эпителия [26–29].

*Bifidobacterium longum* активно участвуют в биосинтезе витаминов [30]. Применение *B. longum* эффективно у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и функциональными запорами [31, 32].

Подвид *Bifidobacterium longum infantis* (*B. infantis*) характеризуется уникальной среди кишечных бактерий способностью расщеплять и переваривать любую структуру олигосахаридов грудного молока, что является результатом большого разнообразия бактериальных генов, кодирующих множество гликозидаз и переносчиков олигосахаридов, не обнаруженных у других бактерий [33, 34].

В ряде исследований показано, что *in vitro* *B. infantis* растет лучше, чем другие штаммы бактерий, в присутствии олигосахаридов грудного молока, проявляет противовоспалительную активность в отношении незрелых клеток кишечника и снижает кишечную проницаемость [35].

*B. infantis* снижает риск развития некротического энтероколита у недоношенных детей [36–38]. Продemonстрирована эффективность *B. infantis* у пациентов с СРК в педиатрической практике и у взрослых пациентов [39–41].

В одном из метаанализов, проведенных американскими исследователями из нескольких университетов США [42], отмечено, что композиционные пробиотики, содержащие *B. infantis*, являются эффективным терапевтическим вариантом для пациентов с СРК, позволяющим существенно облегчить симптомы СРК (боли/неприятные ощущения в животе; вздутие/метеоризм; расстройства стула – диарея/запор; чувство неполного опорожнения кишечника и неотхождения газов; натуживание и ряд других проявлений, в т. ч. и негастроэнтерологических) без возможных побочных эффектов.

К дополнительным плюсам штаммов *B. infantis* можно отнести способность пробиотика индуцировать иммуномодулирующие эффекты [43, 44]. В ирландском исследовании [43] отмечено, что пероральное введение одного из штаммов *B. infantis* в течение 6–8 нед. снижает повышенный уровень маркера воспаления – С-реактивного белка у пациентов 3 групп (язвенный колит, синдром хронической усталости и псориаз). Кроме этого, прием *B. infantis* вызвал снижение уровня воспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) у пациентов с псориазом и синдромом хронической усталости и интерлейкина 6 (IL-6) у пациентов с язвенным колитом и синдромом хронической усталости. В швейцарском исследовании [44] у здоровых добровольцев показано, что применение *B. infantis* уменьшает микровоспаление, нормализуя баланс противо- и провоспалительных цитокинов – соотношение интерлейкинов IL-10/IL-12. Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства *B. infantis* актуальны для пациентов с СРК, поскольку современные данные подтверждают наличие микровоспаления слизистой оболочки кишечника, которое и может служить причиной развития висцеральной гиперчувствительности, а также поддерживать избыточную рецепторную чувствительность слизистой оболочки кишечника. Кроме этого, эти свойства позволяют предполагать эффективность *B. infantis* не только при СРК, но и при болезни Крона, язвенном колите и других воспалительных заболеваниях кишечника.

Таким образом, бифидобактерии способны оказывать положительное действие на организм человека: 1) являются антагонистами патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих кишечные инфекции, препятствуют заселению ЖКТ чужеродными микробами; 2) поддерживают нормальную микрофлору ЖКТ; 3) могут оказывать положительное влияние на иммунную систему организма.

К числу наиболее изученных лактобактерий относится *Lactobacillus rhamnosus* [45, 46]. *L. rhamnosus* обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом [47]. Эффективность применения различных штаммов *L. rhamnosus* для профилактики и лечения продемонстрирована при антибиотико-ассоциированной диарее [48–50] и диарее путешественников [51], урогенитальных инфекциях [52], респираторных инфекциях [53, 54].

Эффективность *L. rhamnosus* отмечена и при функциональных гастроинтестинальных расстройствах (ФГИР) [55, 56]. В международном метаанализе отмечено улучшение результатов эрадикации *H. pylori* для 4 пробиотиков, в т. ч. и *L. rhamnosus* [57]. На сегодняшний день имеется доказательная база в отношении различных штаммов лактобактерий, использование которых позволяет профилактировать колонизацию *H. pylori*, а при ее наличии контролировать количество микробных тел на поверхности слизистой оболочки желудка [58].

## РАСШИРЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРОБИОТИКОВ

Приведенные выше данные метаанализов и системных обзоров свидетельствуют о расширении показаний к назначению пробиотиков. В настоящее время пробиотики широко используются в комплексной терапии СРК и других ФГИР, при диарее путешественников, острых кишечных инфекциях, антибиотико-ассоциированной диарее, инфекциях урогенитального тракта, аллергических заболеваниях.

В Маастрихтский консенсус V впервые был включен специальный раздел, озаглавленный «*H. pylori* и микробиота желудка», констатирующий признание существования микробиоты желудка [59]. В консенсусе также отмечено, что некоторые пробиотики, в т. ч. различные штаммы рода *Lactobacillus*, штаммы *Bifidobacterium* и *S. boulardii*, могут быть эффективны в снижении частоты побочных эффектов, связанных с эрадикационной терапией *H. pylori*. При этом указывается, что специфические штаммы следует подбирать с учетом доказанной клинической эффективности. Это положение обосновывается данными метаанализов и систематических обзоров [59–66].

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) слизистой оболочки ЖКТ, в первую очередь кишечника, является одним из наиболее изучаемых патогенетических синдромов в XXI в. [67–70]. В англоязычной литературе для его обозначения широко используется термин «the leaky gut syndrome» («синдром протекающей или дырявой кишки» [71]. К средствам, оказывающим позитивное влияние на СПЭП и уменьшающим кишечную проницаемость, относятся пробиотики и ребамипид [72–74].

В настоящее время показано, что пробиотики могут модулировать иммунные реакции не только на уровне желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и за его пределами – на уровне всего организма в целом [75]. Эксперты Национального института аллергии и инфекционных заболеваний (США) предлагают рассматривать пробиотики как эффективный инструмент коррекции иммунных расстройств, а исследование взаимосвязей микробиоты и иммунной системы предполагает получение новой информации для разработки иммуномодуляторов<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Treating infectious diseases in a microbial world: report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: National Academies Press; 2006. <https://doi.org/10.17226/11471>.

<sup>2</sup> Promising Approaches to the Development of Immunomodulation for the Treatment of Infectious Diseases. Report of a Workshop. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19846/>.

Базисные механизмы взаимодействия пробиотических бактерий с иммунной системой хозяина рассматриваются в настоящее время в контексте их влияния на баланс Th1/Th2/Th17/Treg-субпопуляций лимфоцитов [76, 77] и взаимодействия лиганд-рецепторных систем, обеспечивающих иммунную толерантность и противоинфекционный ответ макроорганизма [78].

Именно бактерии, относящиеся к симбионтам/комменсалам, обладают свойством потенцировать противoinфекционную защиту и одномоментно блокировать избыточные иммунные реакции, которые лежат в основе аутоиммунных и аллергических заболеваний [79].

Исследователи из Пенсильванского университета (США) проводили лабораторным мышам курс антибиотикотерапии для снижения количества кишечной флоры, после чего заражали их вирусом гриппа. У подопытных мышей развивался крайне слабый иммунный ответ на внедрение вируса, отмечались серьезные поражения органов дыхательной системы и болезнь зачастую заканчивалась летальным исходом. В дальнейшем ученые отметили выраженное снижение в макрофагах активности генов, отвечающих за противовирусный иммунитет и выработку интерферонов. Полученные результаты, по мнению авторов, наглядно свидетельствуют, что симбионты/комменсалы посылают особые сигналы иммунной системе при появлении в организме вирусов, и под влиянием этих сигналов ускоряется созревание клеток иммунной системы и повышается их чувствительность к вирусам. Без этих сигналов полноценный иммунный ответ организма на вирусную инфекцию не может развиваться [80].

Респираторные вирусы особенно досаждают малышам, и в педиатрической практике выделена особая группа – «часто болеющие дети» [81]. Однако и часто болеющие взрослые – не такое уж редкое явление в практике терапевта и врача общей практики [82].

Наиболее проблемно ОРВИ протекают у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями (сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая патология печени и др.), что наглядно продемонстрировала новая коронавирусная инфекция (COVID-19) [83].

Это обусловлено широким распространением вторичных иммунодефицитов, особенно т. н. спонтанных, при которых отсутствует явная причина нарушений иммунной реактивности. В результате в России около 40% взрослого населения имеют проявления иммунного дисбаланса, приводящего к атипичному, затяжному и рецидивирующему течению различных инфекций, включая ОРВИ [84].

В ряде клинических и экспериментальных исследований была продемонстрирована эффективность применения *L. rhamnosus* для профилактики и комплексной терапии респираторных инфекций бактериальной и вирусной этиологии. Так, метаанализ пробиотических исследований свидетельствует, что у пациентов отделений интенсивной терапии без нарушений кишечного микробиоценоза на 25% ниже частота развития вентилятор-

ассоциированной пневмонии и на 18% ниже уровень развития других инфекционных осложнений [85].

В совместном исследовании американских и бельгийских ученых [86] изучались прямые антипатогенные эффекты видов *Lactobacillus*, включая несколько хорошо документированных пробиотических штаммов, на одного из частых возбудителей бактериальных инфекций респираторного тракта (*Moraxella catarrhalis*) с использованием агаровых анализов, анализа временного курса, анализов биопленки и тестирования минимальной ингибирующей концентрации (MIC). Исследователи отметили, что штаммы *Lactobacillus*, включая пробиотик *L. rhamnosus*, проявляли сильную и прямую активность против *M. catarrhalis*. Кроме того, *L. rhamnosus* также уменьшал адгезию *M. catarrhalis* в культурах эпителиальных клеток человека Calu-3, экспрессию муцина MUC5AC, уровень провоспалительных цитокинов интерлейкина 8 (IL-8), IL-1 $\beta$  и фактор некроза опухоли альфа не менее чем в 1,2 раза. По мнению авторов исследования, *L. rhamnosus* и ее ключевой метаболит – молочная кислота являются наиболее вероятными кандидатами на пробиотические терапевтические вмешательства при инфекциях респираторного тракта.

В финском рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании у взрослых пациентов на фоне приема пробиотической комбинации, включавшей *L. rhamnosus*, было отмечено снижение общей заболеваемости респираторными и желудочно-кишечными инфекциями [87], а при экспериментальной риновирусной инфекции на фоне приема *L. rhamnosus* отмечено уменьшение выраженности клинических симптомов инфекции [88]. В экспериментальном канадском рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пожилых пациентов в домах сестринского ухода [89] изучалась эффективность *L. rhamnosus* в аспекте снижения заболеваемости гриппом и другими ОРВИ. Участники были рандомизированы на 2 группы: 1) 100 человек, принимавших 2 капсулы *L. rhamnosus* (приблизительно 10 млрд КОЕ на капсулу) и 2) 96 человек, принимавших плацебо (карбонат кальция), ежедневно в течение 6 мес. Лабораторно подтвержденные респираторные вирусные инфекции наблюдались у 15,0% в пробиотической группе и 22,9% в группе плацебо (отношение рисков = 0,65, 95% доверительный интервал = 0,32–1,31).

В систематическом обзоре ученых из Дании и Хорватии [90] авторы оценивали профилактическое действие пробиотиков на респираторные инфекции у организованных детей, в метаанализ были включены 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с 5 121 ребенком (в возрасте от 3 мес. до 7 лет). Продemonстрировано, что применение *L. rhamnosus* по сравнению с плацебо существенно уменьшало продолжительность респираторных инфекций, тогда как при использовании других пробиотиков никакого эффекта не было обнаружено.

В последних метаанализах отмечается, что пробиотики рассматриваются в качестве безопасных средств для

борьбы с хроническими заболеваниями и вирусными инфекциями благодаря их пользе для здоровья и биотерапевтическим эффектам [91]. Взаимодействие между осью «микрофлора – кишечник – мозг» оказывает глубокое влияние на функцию мозга, тем самым влияя на общее самочувствие человека. В настоящее время активно изучается роль пробиотиков и пребиотиков в смягчении последствий различных заболеваний и патологических состояний, таких как новая коронавирусная инфекция (COVID-19), врожденные пороки сердца, диарея, воспалительные заболевания кишечника, артериальная гипертензия, инфекции мочеполового тракта, рак толстой кишки, минеральная абсорбция, аллергические расстройства и атопический дерматит [92].

### ПРОБИОТИКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – тяжелое респираторное заболевание, которое стало серьезной проблемой для здоровья во всем мире. Исход заболевания неоднороден, а тяжесть, вероятно, зависит от иммунитета инфицированных лиц и сопутствующих мультиморбидных заболеваний. Хотя симптомы заболевания в первую очередь связаны с респираторным трактом, сообщается о дополнительных инфекциях или недостаточности других жизненно важных органов. Появляющиеся сообщения предполагают довольно частое сосуществование гастроэнтерологических симптомов в дополнение к респираторным симптомам у многих пациентов с COVID-19, а у некоторых больных инфекция проявляется только симптомами со стороны ЖКТ. Возможная причина гастроэнтерологических симптомов может быть связана с прямой инфекцией эпителиальных клеток кишечника, что подтверждается тем фактом, что кишечный эпителий экспрессирует высокий уровень ангиотензинпревращающего фермента 2 и трансмембранной протеазы серина 2 – белка, необходимого для проникновения в клетки коронавируса и развития тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома при SARS-CoV-2 [93].

Примерно у половины пациентов с тяжелым течением COVID-19 вирусная РНК обнаруживается в фекалиях и различных частях желудочно-кишечного тракта; SARS-CoV-2 может напрямую инфицировать эпителиальные клетки кишечника *in vitro* (эпителиальные клетки кишечника и органоиды) и *in vivo* (макаки-резусы). Желудочно-кишечный тракт, по-видимому, является местом активных врожденных и адаптивных иммунных реакций на SARS-CoV-2, поскольку клинически образцы стула пациентов с COVID-19 содержат провоспалительные цитокины (IL-8), кальпротектин (активность нейтрофилов) и антитела к иммуноглобулину А. Помимо прямой иммунной активации вирусом, нарушение целостности эпителия ЖКТ может вызывать иммунный ответ под влиянием системных цитокинов, гипоксии и изменения кишечной микробиоты вследствие инфицирования дыхательной системы, что подтверждается наблюдением, что не все пациенты

с симптомами желудочно-кишечного тракта являются вирусными РНК-положительными [93–95].

Литературный поиск в базе данных PubMed на 02.04.2022 на запрос «probiotic covid-19» выдал 282 источника. Следует отметить, что по сравнению с нашим предыдущим поиском литературных источников по этой проблеме в июле-августе 2021 г., более 40% публикаций относятся к последним 6 мес. [96–98].

Как было отмечено выше, микробиота кишечника играет решающую роль в созревании, развитии и функциях как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, а также способствует развитию фенотипа ожирения. Экология микробиоты кишечника в пищеварительном тракте связана с транспортной функцией рецептора хозяина, известного как ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), что позволяет предположить, что COVID-19 может быть тесно связан с микробиотой кишечника [99].

В публикациях последних лет показано, что микробиота кишечника влияет на здоровье легких посредством жизненно важного перекрестного взаимодействия между микробиотой кишечника и легких, называемого «осью кишечник – легкие». Эта ось взаимодействует посредством двунаправленного пути, по которому эндотоксины или микробные метаболиты могут влиять на легкие через кровь, а когда в легких возникает воспаление, это, в свою очередь, может повлиять на микробиоту кишечника [100].

Наличие «оси кишечник – легкие» связано с тем, что эпителий бронхолегочной системы и кишечный эпителий имеют единое общее эмбриональное происхождение из энтодермы. Они представлены однослойным цилиндрическим эпителием, включающим слизистые (бокаловидные) клетки. И тот и другой функционально сходны, имеют контакт с внешней средой и осуществляют функцию первичной защиты от чужеродных антигенов, токсинов, бактерий и вирусов, выполняя ключевую роль во врожденном и приобретенном иммунитете [101–103].

Связь микробиоты кишечника и дыхательных путей уже очевидна при вирусных инфекциях дыхательных путей, включая SARS-CoV2 [104]. Исследования показали, что COVID-19 сопровождается нарушением кишечного микробиоценоза, сохраняющимся даже после успешной конверсии вируса (отрицательный результат ПЦР). В одном из исследований показано, что тяжесть течения COVID-19 может быть связана с микробиотой кишечника, при этом нарушение кишечного микробиоценоза может способствовать т. н. цитокиновому шторму [105].

По мнению иранских и российских экспертов, уравнивание «оси кишечник – легкие» может помочь управлять показателями смертности и заболеваемости, связанными с инфекцией SARS-CoV-2 [106]. Бразильские ученые провели библиометрический анализ 84 исследований, опубликованных в базе данных Scopus с начала пандемии до декабря 2021 г., и высказали предположение, что модуляция микробиома кишечника/легкие является многообещающей в качестве адъюванта для профилактики/лечения пациентов с COVID-19 благодаря иммуномодулирующим свойствам, связанным с пробиотиками и пребиотиками [107].

Китайские исследователи впервые рассмотрели микробные характеристики COVID-19 с точки зрения микробиома кишечника, микробиома легких и микробиома полости рта. Было выявлено, что у пациентов с COVID-19 происходят значительные изменения как в микробиоме кишечника, так и в микробиоме дыхательных путей, которые характеризуются увеличением количества условно-патогенных бактерий и уменьшением количества полезных бактерий. По мнению авторов, трансплантация фекальных бактерий, пребиотики и пробиотики могут сыграть положительную роль в лечении COVID-19 и уменьшить фатальные последствия заболевания [108].

Иранские ученые провели поиск в PubMed, EMBASE, Google Scholar, Science Direct, Scopus и Web of Science по февраль 2021 г., чтобы выявить интервенционные и обсервационные исследования, документирующие влияние штаммов пробиотиков на интерлейкины, титры вирусов и выработку антител, что позволило им сделать вывод о позитивном эффекте некоторых пробиотических штаммов при вирусных инфекциях, в т. ч. и COVID-19 [109].

Греческие ученые рассматривают иммуномодулирующий потенциал пробиотиков в отношении сборки инфламмасомы NLRP3, а также патофизиологические механизмы, поддерживающие использование пробиотических бактерий для лечения инфекции SARS-CoV-2, представляя данные доклинических исследований последнего десятилетия: *in vivo*, *ex vivo* и смешанные испытания. Показано, что потребление пробиотиков связано с ослаблением воспаления NLRP3 и более низкими уровнями маркеров воспаления, что подчеркивает благотворное влияние пробиотиков на воспаление. Кроме того, пробиотики могут воздействовать на SARS-CoV-2 как путем блокирования инвазии и репликации вируса, так и путем стимуляции иммунного ответа посредством регуляции воспаления NLRP3 [110].

В ряде обзоров обсуждаются исследования, в которых описаны противовоспалительные и противовирусные эффекты пробиотиков *in vitro*, на животных моделях и на людях, которые могут предоставить косвенные доказательства и/или основанный на гипотезах подход для исследования использования пробиотиков в качестве дополнительной терапии для профилактики и/или облегчения симптомов COVID-19 [111–113]. В бразильском обзоре особо выделяется противовоспалительное действие пробиотиков в отношении основных признаков и симптомов, связанных с COVID-19 [114].

Тяжелые и критические случаи заболевания COVID-19 характеризуются нарушением микробиоценоза кишечника, регуляции иммунной системы, гипervоспалением и гиперцитокинемией (циткиновым штормом). Пробиотики являются стратегией, направленной на патофизиологические процессы, которая оказывает благотворное влияние путем манипулирования микробиотой кишечника, подавления условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике, уменьшения транслокации условно-патогенных организмов, активации иммунитета слизистых оболочек и модуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа. Пробиотики являются потенциальными

кандидатами для тестирования в умеренных и тяжелых случаях COVID-19 из-за ряда полезных эффектов, включая доступность, простоту применения, безопасность и экономичность в использовании [115].

Пробиотики при инфекции COVID-19 могут оказывать поддержку пациентам путем ингибирования рецептора ACE2, т. е. проникновения вируса в клетку, а также могут быть эффективными в подавлении иммунного ответа, вызванного каскадом провоспалительных цитокинов [116].

Иранские ученые провели полный поиск в базах данных SCOPUS, PubMed и Google Scholar, чтобы собрать доказательства связи между пробиотиками и вирусными инфекциями, чтобы распространить эту связь на COVID-19 [117]. Полученные результаты метаанализа свидетельствуют, что пробиотики напрямую противодействуют SARS-CoV в ЖКТ и дыхательных путях. Кроме того, пробиотики подавляют тяжелые иммунные реакции и предотвращают цитокиновые бури, подавляя патологические воспалительные процессы в организме посредством модуляции иммунных реакций. В заключении авторы отмечают, что согласно имеющимся данным, основанным на их противовирусной и респираторной активности, использование пробиотиков может быть адъювантной терапией для снижения бремени и тяжести инфекции COVID-19 [117]. В нескольких систематических обзорах показано позитивное влияние пробиотиков на вентилятор-ассоциированную пневмонию и другие инфекции [118].

Идентификация различных моделей микробиоты, связанных с тяжестью или инфекционностью у пациентов с COVID-19, прокладывает путь для потенциального использования маркеров нарушения кишечного микробиоценоза для прогнозирования и влияния на результаты лечения пациентов в отделениях интенсивной терапии, поскольку коррекция нарушений кишечного микробиоценоза в настоящее время является возможной [119].

Важным компонентом кишечного барьера является межклеточный соединительный комплекс, имеющий решающее значение для поддержания целостности барьера. Пробиотики способны уменьшать выраженность синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП), вызванной цитокинами [120].

В июньской публикации 2021 г. китайские авторы отметили, что в четырех клинических исследованиях подтверждено использование пробиотиков в качестве дополнительного лечения COVID-19, еще шесть клинических испытаний, направленных на изучение положительных эффектов приема пробиотиков при лечении COVID-19, в настоящее время проводятся во всем мире [121].

К настоящему времени опубликованы результаты еще несколько клинических испытаний, в которых показана эффективность пробиотиков и их метаболитов при лечении пациентов с SARS-CoV-2 [122].

В российском рандомизированном контролируемом одноцентровом открытом исследовании используемый мультиштаммовый пробиотик был эффективен при лечении диареи, связанной с COVID-19, а также в профилактике внутрибольничной диареи у пациентов с COVID-19, получавших один антибиотик [123].

В мексиканском одноцентровом четверном слепом рандомизированном исследовании у взрослых амбулаторных пациентов с симптомами коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) добавление пробиотика (пробиотической смеси) значительно увеличило специфические IgM и IgG против тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV2, по сравнению с плацебо. Пробиотическая добавка хорошо переносилась и снижала вирусную нагрузку в носоглотке, легочные инфилтраты и продолжительность как пищеварительных, так и непищеварительных симптомов COVID-19 по сравнению с плацебо [124].

В японском однокрупном двойном слепом проспективном исследовании для оценки иммунологической эффективности пробиотических молочнокислых бактерий против COVID-19 показано, что *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*) продемонстрировали превосходную иммуномодулирующую способность и имитировали цитокиновую среду крови, продуцируемую ранним иммунным ответом на вирусную инфекцию. Ежедневное потребление *L. plantarum* в качестве пробиотика против COVID-19 может быть возможным вариантом профилактики COVID-19 во время пандемии [125].

В исследовании, проведенном в центре по инфекционным заболеваниям в Гонконге, показано, что использование новой синбиотической формулы (SIM01), полученной из кишечной микробиоты, ускоряет образование антител против SARS-CoV-2, снижает вирусную нагрузку в носоглотке, снижает провоспалительные иммунные маркеры и восстанавливает кишечную микрофлору у госпитализированных пациентов с COVID-19 [126].

Микробиоценоз кишечника пациентов с COVID-19 не возвращается к нормальному уровню даже через

шесть месяцев после выздоровления, однако отмечено, что дополнительное лечение пробиотиками способствует его восстановлению [121, 127]. В обзоре египетских авторов показано, что использование пробиотиков в качестве адьюванта оказывает благотворное влияние как на гомеостаз железа, так и на иммунитет при COVID-19 и в рамках постCOVID-синдрома [128].

В рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ученых из Индии и США было показано, что 14-дневный прием пробиотического комплекса (ProbioSEB CSC3) снимает мышечную усталость и уменьшает когнитивные нарушения после COVID-19 и может улучшить функциональное состояние и качество жизни пациентов [129].

Необходимо отметить, что пробиотики рассматриваются и в качестве адьюванта в вакцинации COVID-19 для усиления иммунного ответа [130].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор позволяет сделать вывод, что наличие в арсенале практического врача (прежде всего терапевта и врача общей практики) современных, эффективных и безопасных пробиотиков и их применение способствует оптимизации лекарственной терапии не только у пациентов гастроэнтерологического профиля, но и у пациентов с другой соматической патологией, в т. ч. и с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Поступила / Received 01.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2022

Принята в печать / Accepted 05.04.2022

## Список литературы / References

1. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение*. СПб.: 2013. 144 с.  
Tarasova L.V., Trukhan D.I. *Intestinal diseases. Clinic, diagnosis and treatment*. St Petersburg: 2013. 144 p. (In Russ.)
2. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(1):55–63. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63>.  
Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Borzakova S.N. Human microbiota: how a new scientific paradigm changes medical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(1):55–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63>.
3. Юдина Ю.В., Корсунский А.А., Аминова А.И., Абдуллаева Г.Д., Продвус А.П. Микробиота кишечника как отдельная система организма. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;(4):36–43. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019804-05136>.  
Yudina Yu.V., Korsunsky A.A., Aminova A.I., Abdullaeva G.D., Prodvs A.P. Gut microbiota as a separate body system. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;(4):36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019804-05136>.
4. Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;(2):42–55. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142>.  
Kaybysheva V.O., Zharova M.E., Filimendikova K.Yu., Nikonov E.L. Human microbiome: age-related changes and functions. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;(2):42–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142>.
5. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. *Педиатрическая фармакология*. 2020;(1):18–24. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i1.2078>.  
Komarova O.N., Khavkin A.I. Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. *Pediatric Pharmacology*. 2020;(1):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v17i1.2078>.
6. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(5):13–50. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/disbioz-disbakterioz-kishechnika-sovremennoe-sostoyanie-problemy-kompleksnaya-diagnostika-i-lechebnaya-korreksiya>.  
Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N. et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(5):13–50. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/disbioz-disbakterioz-kishechnika-sovremennoe-sostoyanie-problemy-kompleksnaya-diagnostika-i-lechebnaya-korreksiya>.
7. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов*. М.: 2016. 168 с.  
Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Differential diagnosis of major gastroenterological syndromes and symptoms*. Moscow: 2016. 168 p. (In Russ.)
8. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Заболевания кишечника: клиника, диагностика и лечение*. Новокузнецк: 2017. 223 с.  
Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Intestinal diseases: clinic, diagnosis and treatment*. Novokuznetsk: 2017. 223 p. (In Russ.)
9. Bouhnik Y., Alain S., Attar A., Flourie B., Raskine L., Sanson-Le Pors M.J., Rambaud J.C. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1527–1531. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01016.x>.
10. Stein J.M., Schneider A.R. Bacterial overgrowth syndrome. *Z Gastroenterol*. 2007;45(7):620–628. <https://doi.org/10.1055/s-2007-963045>.
11. Quigley E.M. Small intestinal bacterial overgrowth: what it is and what it is not. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(2):141–146. <https://doi.org/10.1097/MOG.000000000000040>.
12. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A. et al. *Пробиотики и пребиотики. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации*. 2008. 37 с. Режим доступа: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.  
Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A. et al. *Probiotics and prebiotics. Global practical recommendations of the World*

- Gastroenterological Organization. (WGO). 2008. 37 p. (In Russ.) Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.
13. Manzanares W., Lemieux M., Langlois P.L., Wischmeyer P.E. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;19:262. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1434-y>.
  14. Sebastian Domingo J.J. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(6):417–429. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.12.003>.
  15. Hütt P., Shchepetova J., Löivukene K., Kullisaar T., Mikelsaar M. Antagonistic activity of probiotic lactobacilli and bifidobacteria against entero- and uropathogens. *J Appl Microbiol*. 2006;100(6):1324–1332. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.02857.x>.
  16. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis*. 2007;5(2):97–105. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2005.10.003>.
  17. Singhi S.C., Baranwal A. Probiotic use in the critically ill. *Indian J Pediatr*. 2008;75(6):621–627. <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0119-1>.
  18. Turróni F., Duranti S., Milani C., Lugli G.A., van Sinderen D., Ventura M. Bifidobacterium bifidum: A Key Member of the Early Human Gut Microbiota. *Microorganisms*. 2019;7(11):544. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110544>.
  19. Dongarrà M.L., Rizzello V., Muccio L., Fries W., Cascio A., Bonaccorsi I., Ferlazzo G. Mucosal immunology and probiotics. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(1):19–26. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0313-0>.
  20. Arboleya S., Watkins C., Stanton C., Ross R.P. Gut Bifidobacteria Populations in Human Health and Aging. *Front Microbiol*. 2016;7:1204. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01204>.
  21. Kalyuzhin O.V., Afanasyev S.S., Bykov A.S. Probiotics as stimulators of immune response against pathogens in the respiratory tract. *Ter Arkh*. 2016;88(5):118–124. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016885118-124>.
  22. Melli L.C., do Carmo-Rodrigues M.S., Araújo-Filho H.B., Solé D., de Moraes M.B. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(2):177–188. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.01.013>.
  23. Tan-Lim C.S.C., Esteban-Ipae N.A.R., Mantaring J.B.V. 3<sup>rd</sup>, Chan Shih Yen E., Recto M.S.T., Sison O.T., Alejandria M.M. Comparative effectiveness of probiotic strains for the treatment of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(1):124–136. <https://doi.org/10.1111/pai.13305>.
  24. Xie C., Li J., Wang K., Li Q., Chen D. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2015;13(2):128–134. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2015.03.001>.
  25. McFarland L.V. Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of C. difficile Infections: A Meta-analysis and Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2015;4(2):160–178. <https://doi.org/10.3390/antibiotics4020160>.
  26. Hamilton-Miller J.M. The role of probiotics in the treatment and prevention of Helicobacter pylori infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22(4):360–366. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(03\)00153-5](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(03)00153-5).
  27. Cruchet S., Furnes R., Maruy A., Hebel E., Palacios J., Medina F. et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatr Drugs*. 2015;17(3):199–216. <https://doi.org/10.1007/s40272-015-0124-6>.
  28. Feng J.R., Wang F., Qiu X., McFarland L.V., Chen P.F., Zhou R. et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of Helicobacter pylori in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(10):1199–1208. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2291-6>.
  29. Eslami M., Yousefi B., Kokhaei P., Jazayeri Moghadas A., Sadighi Moghadam B., Arabkari V., Niazi Z. Are probiotics useful for therapy of Helicobacter pylori diseases? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2019;64:99–108. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2019.02.010>.
  30. Martínez-Martínez M.I., Calabuig-Tolsá R., Cauli O. The effect of probiotics as a treatment for constipation in elderly people: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;71:142–149. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.04.004>.
  31. Ortiz-Lucas M., Tobias A., Saz P., Sebastián J.J. Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: A bring up to date meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(1):19–36. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082013000100005>.
  32. Шульпекова Ю.О., Курбатова А.А., Седова А.В. Запор функционального происхождения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;5(5):105–112. Режим доступа: <https://www.gastro-jr.ru/jour/article/view/186/160>.
  33. Shulpekova Yu.O., Kurbatova A.A., Sedova A.V. Functional constipation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;5(5):105–112. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-jr.ru/jour/article/view/186/160>.
  34. Sela D.A. Bifidobacterial utilization of human milk oligosaccharides. *Int J Food Microbiol*. 2011;149(1):58–64. <https://doi.org/10.1016/j.jifoodmicro.2011.01.025>.
  35. Chichlowski M., Shah N., Wampler J.L., Wu S.S., Vanderhoof J.A. Bifidobacterium longum Subspecies infantis (B. infantis) in Pediatric Nutrition: Current State of Knowledge. *Nutrients*. 2020;12(6):1581. <https://doi.org/10.3390/nu12061581>.
  36. Underwood M.A., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A. Bifidobacterium longum subspecies infantis: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res*. 2015;77(1–2):229–235. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.156>.
  37. Ganguli K., Walker W.A. Probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(Suppl.):S133–138. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318228b799>.
  38. Ritchie M.L., Romanuk T.N. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e34938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034938>.
  39. Kutylowski J., Yahia N. Types, Frequency, Duration, and Dosage of Probiotics to Prevent Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants Among Countries. *Adv Neonatal Care*. 2019;19(3):188–197. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000605>.
  40. Brenner D.M., Moeller M.J., Chey W.D., Schoenfeld P.S. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):1033–1049; quiz 1050. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19277023>.
  41. Schmulson M., Chang L. Review article: the treatment of functional abdominal bloating and distension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;63(Suppl. 1):S25–S26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04637.x>.
  42. Giannetti E., Staiano A. Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: Clinical Data in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(Suppl. 1):S25–26. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27380595>.
  43. Yuan F., Ni H., Asche C.V., Kim M., Walayat S., Ren J. Efficacy of Bifidobacterium infantis 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(7):1191–1197. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1292230>.
  44. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E.F., Bourke J.F., Dinan T.G., Kiely B. et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*. 2013;4(4):325–339. <https://doi.org/10.4161/gmic.25487>.
  45. Konieczna P., Groeger D., Ziegler M., Frei R., Ferstl R., Shanahan F. et al. Bifidobacterium infantis 35624 administration induces Foxp3 T regulatory cells in human peripheral blood: potential role for myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Gut*. 2012;61(3):354–366. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300936>.
  46. Goldstein E.J., Tyrrell K.L., Citron D.M. Lactobacillus species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clin Infect Dis*. 2015;60(Suppl. 2):S98–S107. <https://doi.org/10.1093/cid/civ072>.
  47. Hill D., Sugrue I., Tobin C., Hill C., Stanton C., Ross R.P. The Lactobacillus casei Group: History and Health Related Applications. *Front Microbiol*. 2018;9:2107. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02107>.
  48. Ashraf R., Shah N.P. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(7):938–956. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.619671>.
  49. Goldstein E.J.C., Johnson S.J., Maziade P.J., Evans C.T., Sniffen J.C., Millette M., McFarland L.V. Probiotics and prevention of Clostridium difficile infection. *Anaerobe*. 2017;45:114–119. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.12.007>.
  50. Blaabjerg S., Artzi D.M., Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2017;6(4):21. <https://doi.org/10.3390/antibiotics6040021>.
  51. Valdés-Varela L., Guelimonde M., Ruas-Madiedo P. Probiotics for Prevention and Treatment of Clostridium difficile Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1050:161–176. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-72799-8\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-72799-8_10).
  52. McFarland L.V., Goh S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2019;27:11–19. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.09.007>.
  53. Ng Q.X., Peters C., Venkatanarayanan N., Goh Y.Y., Ho C.Y.X., Yeo W.S. Use of Lactobacillus spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Med Hypotheses*. 2018;114:49–54. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.03.001>.
  54. Amaral M.A., Guedes G.H.B.F., Epifanio M., Wagner M.B., Jones M.H., Mattiello R. Network meta-analysis of probiotics to prevent respiratory infections in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(6):833–843. <https://doi.org/10.1002/ppul.23643>.
  55. Capurso L. Thirty Years of Lactobacillus rhamnosus GG: A Review. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(1 Suppl.):S1–S41. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001170>.
  56. Wojtyniak K., Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. *Eur J Pediatr*. 2017;176(9):1155–1162. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2972-2>.
  57. Hojsak I. Probiotics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1125:121–137. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2018\\_321](https://doi.org/10.1007/5584_2018_321).
  58. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for Helicobacter pylori eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(4):546–561. <https://doi.org/10.1177/2050640615617358>.
  59. Han Y.M., Park J.M., Jeong M., Yoo J.H., Kim W.H., Shin S.R. et al. Dietary, non-microbial intervention to prevent Helicobacter pylori-associated gastric diseases. *Ann Transl Med*. 2015;3(9):122. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.50>.
  60. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of Helicobacter pylori infection –

- the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
60. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., Zhang C.X., Xiao S.D. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):155–168. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x>.
61. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(1):25–32. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182666fcf>.
62. Zheng X., Lyu L., Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(8):445–453. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082013000800002>.
63. Zhu R., Chen K., Zheng Y.-Y., Zhang H.W., Wang J.S. Xia Y.J. et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):18013–18021. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.18013>.
64. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e111030. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111030>.
65. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707–716. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2174>.
66. Zhang M.-M., Qian Y.-Y., He J., Zhou J.H. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4345–4357. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4345>.
67. Arrieta M.C., Bistriz L., Meddings J.B. Alterations in intestinal permeability. *Gut*. 2006;55(10):1512–1520. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.085373>.
68. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(11):799–809. <https://doi.org/10.1038/nri2653>.
69. Odenwald M.A., Turner J.R. Intestinal permeability defects: Is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1075–1083. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.07.001>.
70. Graziani C., Talocco C., De Sire R., Petito V., Lopetuso L.R., Gervasoni J. et al. Intestinal Permeability in Physiological and Pathological Conditions: Major Determinants and Assessment Modalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(2):795–810. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201901\\_16894](https://doi.org/10.26355/eurrev_201901_16894).
71. Sturgeon C., Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016;4(4):e1251384. <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>.
72. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Megraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl. 1):55–62. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x>.
73. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis*. 2016;1(3):135–145. <https://doi.org/10.1159/000447252>.
74. Otani K., Tanigawa T., Watanabe T., Shimada S., Nadatani Y., Nagami Y. et al. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage. *Digestion*. 2017;95(1):22–28. <https://doi.org/10.1159/000452356>.
75. Wells J.M. Immunomodulatory mechanisms of *Lactobacilli*. *Microb Cell Fact*. 2011;10 Suppl. 1 (Suppl. 1):S17. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-10-S1-S17>.
76. Cong Y., Feng T., Fujishashi K., Schoeb T.R., Elson C.O. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(46):19256–19261. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812681106>.
77. Smith P.M., Garrett W.S. The gut microbiota and mucosal T cells. *Front Microbiol*. 2011;2:111. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00111>.
78. Taverniti V., Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr*. 2011;6(3):261–274. <https://doi.org/10.1007/s12263-011-0218-x>.
79. Калужин О.В. Пробиотические штаммы лактобацилл как иммуномодуляторы: в фокусе – *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Медицинский совет*. 2017;9(1):108–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-108-115>.
80. Kalyuzhin O.V. Probiotic strains of *Lactobacilli* as immunomodulators: in focus – *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Meditsinskiy sovet*. 2017;9(1):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-108-115>.
81. 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. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.04.011>.
82. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ушакова В.В. Современное состояние проблемы часто болеющих детей. *Педиатрическая фармакология*. 2007;(2): 48–52. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/643>.
83. Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Ushakova V.V. Current status of problem: children with recurrent respiratory infections. *Pediatric Pharmacology*. 2007;(2): 48–52. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/643>.
84. Трухан Д.И., Викторова И.А. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза в аспекте профилактики респираторных инфекций дыхательных путей: возможности *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Consilium Medicum*. 2018;(2):39–44. Режим доступа: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2018/gastro2018\\_pril/gastro2018\\_2\\_pril/korreksiya-naruseniy-kishechnogo-mikrobiotsenoza-v-aspekte-profilaktiki-respiratornykh-infektsiy-d/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2018/gastro2018_pril/gastro2018_2_pril/korreksiya-naruseniy-kishechnogo-mikrobiotsenoza-v-aspekte-profilaktiki-respiratornykh-infektsiy-d/).
85. Trukhan D.I., Viktorova I.A. Correction of intestinal microbiocenosis disorders in the aspect of prevention of respiratory infections of the respiratory tract: the possibilities of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Consilium Medicum*. 2018;(2):39–44. (In Russ.) Available at: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2018/gastro2018\\_pril/gastro2018\\_2\\_pril/korreksiya-naruseniy-kishechnogo-mikrobiotsenoza-v-aspekte-profilaktiki-respiratornykh-infektsiy-d/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2018/gastro2018_pril/gastro2018_2_pril/korreksiya-naruseniy-kishechnogo-mikrobiotsenoza-v-aspekte-profilaktiki-respiratornykh-infektsiy-d/).
86. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошицин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;(4):2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
87. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2020;(4):2630. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
88. Князевская Н.П. Иммунотерапия хронических заболеваний легких. *Consilium Medicum*. 2014;(3):42–48. Режим доступа: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014\\_3\\_pulmo/immunoterapiya-khronicheskikh-zabolevaniy-legkih/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014_3_pulmo/immunoterapiya-khronicheskikh-zabolevaniy-legkih/).
89. Knyazheskaya N.P. Immunotherapy of chronic lung diseases. *Consilium Medicum*. 2014;(3):42–48. (In Russ.) Available at: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014\\_3\\_pulmo/immunoterapiya-khronicheskikh-zabolevaniy-legkih/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014_3_pulmo/immunoterapiya-khronicheskikh-zabolevaniy-legkih/).
90. Johnstone J., Meade M., Marshall J., Heyland D.K., Surette M.G., Bowdish D.M. et al. Probiotics: Prevention of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization Trial-PROSPECT: protocol for a feasibility randomized pilot trial. *Pilot Feasibility Stud*. 2015;1:19. <https://doi.org/10.1186/s40814-015-0013-3>.
91. van den Broek M.F.L., De Boeck I., Claes I.J.J., Nizet V., Lebeer S. Multifactorial inhibition of *Lactobacilli* against the respiratory tract pathogen *Moraxella catarrhalis*. *Benef Microbes*. 2018;9(3):429–439. <https://doi.org/10.3920/BM2017.0101>.
92. Kalima K., Lehtoranta L., He L., Pitkaniemi J., Lundell R., Julkunen I. et al. Probiotics and respiratory and gastrointestinal tract infections in Finnish military conscripts – a randomised placebo-controlled double-blinded study. *Benef Microbes*. 2016;7(4):463–471. <https://doi.org/10.3920/BM2015.0172>.
93. Tapiovaara L., Kumpu M., Mäkiuokko H., Waris M., Korpela R., Pitkäranta A., Winther B. Human rhinovirus in experimental infection after peroral *Lactobacillus rhamnosus* GG consumption, a pilot study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(8):848–853. <https://doi.org/10.1002/alar.21748>.
94. Wang B., Hylwka T., Smieja M., Surrette M., Bowdish D.M.E., Loeb M. Probiotics to Prevent Respiratory Infections in Nursing Homes: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(7):1346–1352. <https://doi.org/10.1111/jgs.15396>.
95. Laursen R.P., Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2018;177(7):979–994. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3167-1>.
96. Youssef M., Ahmed H.Y., Zongo A., Korin A., Zhan F., Hady E. et al. Probiotic Supplements: Their Strategies in the Therapeutic and Prophylactic of Human Life-Threatening Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11290. <https://doi.org/10.3390/ijms222011290>.
97. Manzoor S., Wani S.M., Ahmad Mir S., Rizwan D. Role of probiotics and prebiotics in mitigation of different diseases. *Nutrition*. 2022;96:111602. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111602>.
98. Roy K., Agarwal S., Banerjee R., Paul M.K., Purbey P.K. COVID-19 and gut immunomodulation. *World J Gastroenterol*. 2021;27(46):7925–7942. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i46.7925>.
99. Venegas-Borsellino C., Sankaraman S., Roche K., Burns J., Landis R.M. Impact of COVID-19 on the Intestinal Microbiome. *Curr Nutr Rep*. 2021;10(4):300–306. <https://doi.org/10.1007/s13668-021-00375-z>.
100. Skrajnowska D., Brumer M., Kankowska S., Matyssek M., Miazio N., Bobrowska-Korczak B. Covid 19: Diet Composition and Health. *Nutrients*. 2021;13(9):2980. <https://doi.org/10.3390/nu13092980>.
101. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на неспецифическую профилактику. *Фарматека*. 2021;(10):34–45. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.44-53>.
102. Trukhan D.I., Davydov E.L. The place and role of a therapist and general practitioner in the management of comorbid patients during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19): an emphasis on non-specific prevention. *Pharmateca*. 2021;13.44–53. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.44-53>.
103. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А. Нутрицевтики в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;(7):21–34. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.700085>.
104. Trukhan D.I., Davydov E.L., Chusova N.A. Nutraceuticals in prevention, treatment and at the stage of rehabilitation after new coronavirus infection

- (COVID-19). *Clinical Review for General Practice*. 2021;(7):21–34. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.700085>.
98. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных симптомов и синдромов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Новокузнецк; 2022. 234 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48177755>.
  99. Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Differential diagnosis of the main symptoms and syndromes in diseases of the gastrointestinal tract*. Novokuznetsk; 2022. 234 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48177755>.
  100. Jabczyk M., Nowak J., Hudzik B., Zubelewicz-Szkodzińska B. Diet, Probiotics and Their Impact on the Gut Microbiota during the COVID-19 Pandemic. *Nutrients*. 2021;13(9):3172. <https://doi.org/10.3390/nu13093172>.
  101. Di Renzo L., Gualtieri P., Pivari F., Soldati L., Attinà A., Leggeri C. et al. COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? *J Transl Med*. 2020;18(1):415. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02594-4>.
  102. Majewski S., Piotrowski W. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Arch Med Sci*. 2015;11(6):1179–1188. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56343>.
  103. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
  104. Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
  105. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Роль и место синдрома повышенной эпителиальной проницаемости в развитии сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний: теоретические и практические аспекты применения ребамипида. *Фарматека*. 2021;(5):115–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.5.115-126>.
  106. Trukhan D.I., Ivanova D.S. Role and location of increased epithelial permeability syndrome in the development of cardiovascular and bronchopulmonary diseases: theoretical and practical aspects of application of rebamipide. *Pharmateca*. 2021;(5):115–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.5.115-126>.
  107. Khan A.A., Singh H., Bilal M., Ashraf M.T. Microbiota, probiotics and respiratory infections: the three musketeers can tip off potential management of COVID-19. *Am J Transl Res*. 2021;13(10):10977–10993. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34786037>.
  108. Konturek P.C. How does COVID-19 affect intestinal microbiota? *MMW Fortschr Med*. 2021;163(Suppl. 5):17–20. <https://doi.org/10.1007/s15006-021-0200-5>.
  109. Baradaran Ghavami S., Pourhamzeh M., Farmani M., Raftar S.K.A., Shahrokh S., Shpichka A. et al. Cross-talk between immune system and microbiota in COVID-19. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(11):1281–1294. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1991311>.
  110. Xavier-Santos D., Padilha M., Fabiano G.A., Vinderola G., Gomes Cruz A., Sivieri K., Costa Antunes A.E. Evidences and perspectives of the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as adjuvants for prevention and treatment of COVID-19: A bibliometric analysis and systematic review. *Trends Food Sci Technol*. 2022;120:174–192. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.12.033>.
  111. Wang H., Wang H., Sun Y., Ren Z., Zhu W., Li A., Cui G. Potential Associations Between Microbiome and COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:785496. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.785496>.
  112. Mirashrafi S., Moravejolahkami A.R., Balouch Zehi Z., Hojjati Kermani M.A., Bahreini-Esfahani N., Haratian M. Et al. The efficacy of probiotics on virus titres and antibody production in virus diseases: A systematic review on recent evidence for COVID-19 treatment. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;46:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.10.016>.
  113. Kasti A.N., Synodinou K.D., Pylouris I.A., Nikolaki M.D., Triantafyllou K.D. Probiotics Regulating Inflammation via NLRP3 Inflammasome Modulation: A Potential Therapeutic Approach for COVID-19. *Microorganisms*. 2021;9(11):2376. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112376>.
  114. Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Lett Appl Microbiol*. 2020;71(3):229–234. <https://doi.org/10.1111/lam.13334>.
  115. Bottari B., Castellone V., Neviani E. Probiotics and Covid-19. *Int J Food Sci Nutr*. 2021;72(3):293–299. <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1807475>.
  116. Parisi G.F., Carota G., Castruccio Castracani C., Spampinato M., Manti S., Papale M. et al. Nutraceuticals in the Prevention of Viral Infections, including COVID-19, among the Pediatric Population: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2465. <https://doi.org/10.3390/ijms22052465>.
  117. Batista K.S., de Albuquerque J.G., Vasconcelos M.H.A., Bezerra M.L.R., da Silva Barbalho M.B., Pinheiro R.O., Aquino J.S. Probiotics and prebiotics: potential prevention and therapeutic target for nutritional management of COVID-19? *Nutr Res Rev*. 2021;1–18. <https://doi.org/10.1017/S0954422421000317>.
  118. Angurana S.K., Bansal A. Probiotics and Coronavirus disease 2019: think about the link. *Br J Nutr*. 2021;126(10):1564–1570. <https://doi.org/10.1017/S000711452000361X>.
  119. Hawrytkowicz V., Lietz-Kijak D., Kaźmierczak-Siedlecka K., Sotek-Pastuszka J., Stachowska L., Folwarski M. et al. Patient Nutrition and Probiotic Therapy in COVID-19: What Do We Know in 2021? *Nutrients*. 2021;13(10):3385. <https://doi.org/10.3390/nu13103385>.
  120. Nayeibi A., Navashenag J.G., Soleimani D., Nachvak S.M. Probiotic supplementation: A prospective approach in the treatment of COVID-19. *Nutr Health*. 2021;2601060211049631. <https://doi.org/10.1177/02601060211049631>.
  121. Rozga M., Cheng F.W., Handu D. Effects of Probiotics in Conditions or Infections Similar to COVID-19 on Health Outcomes: An Evidence Analysis Center Scoping Review. *J Acad Nutr Diet*. 2021;121(9):1841–1854. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.07.016>.
  122. Szychowiak P., Villageois-Tran K., Patrier J., Timsit J.F., Ruppé É. The role of the microbiota in the management of intensive care patients. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):3. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00976-5>.
  123. Serek P., Oleksy-Wawrzyniak M. The Effect of Bacterial Infections, Probiotics and Zonulin on Intestinal Barrier Integrity. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11359. <https://doi.org/10.3390/ijms222111359>.
  124. Peng J., Zhang M., Yao G., Kwok L.Y., Zhang W. Probiotics as Adjunctive Treatment for Patients Contracted COVID-19: Current Understanding and Future Needs. *Front Nutr*. 2021;8:669808. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.669808>.
  125. Nguyen Q.V., Chong L.C., Hor Y.Y., Lew L.C., Rather I.A., Choi S.B. Role of Probiotics in the Management of COVID-19: A Computational Perspective. *Nutrients*. 2022;14(2):274. <https://doi.org/10.3390/nu14020274>.
  126. Ivashkin V., Fomin V., Moiseev S., Brovko M., Maslennikov R., Ulyanin A. et al. Efficacy of a Probiotic Consisting of *Lactisacibacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911, and *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021;1–9. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09858-5>.
  127. Gutiérrez-Castrellón P., Gandara-Martí T., Abreu Y., Abreu A.T., Nieto-Rufino C.D., López-Orduña E., Jiménez-Escobar I. et al. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2018899. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2018899>.
  128. Kageyama Y., Nishizaki Y., Aida K., Yayama K., Ebisui T., Akiyama T., Nakamura T. *Lactobacillus plantarum* induces innate cytokine responses that potentially provide a protective benefit against COVID-19: A single-arm, double-blind, prospective trial combined with an in vitro cytokine response assay. *Exp Ther Med*. 2022;23(1):20. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10942>.
  129. Zhang L., Xu Z., Mak J.W.Y., Chow K.M., Lui G., Li T.C.M. et al. Gut microbiota-derived synbiotic formula (SIM01) as a novel adjuvant therapy for COVID-19: An open-label pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022. <https://doi.org/10.1111/jgh.15796>.
  130. Alharbi K.S., Singh Y., Hassan Almalki W., Rawat S., Afzal O., Alfawaz Altamimi A.S. et al. Gut Microbiota Disruption in COVID-19 or Post-COVID Illness Association with severity biomarkers: A Possible Role of Pre / Probiotics in manipulating microflora. *Chem Biol Interact*. 2022;358:109898. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.109898>.
  131. El-Sayed E.M., Ibrahim K.S. Ameliorating effects of probiotics on alterations in iron homeostasis and inflammation in COVID-19. *Mol Biol Rep*. 2022;1–11. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07226-2>.
  132. Rathi A., Jadhav S.B., Shah N. A Randomized Controlled Trial of the Efficacy of Systemic Enzymes and Probiotics in the Resolution of Post-COVID Fatigue. *Medicines (Basel)*. 2021;8(9):47. <https://doi.org/10.3390/medicines8090047>.
  133. Heidari Z., Tajbakhsh A., Gheibihayat S.M., Moattari A., Razban V., Berenjan A. et al. Probiotics/Prebiotics in Viral Respiratory Infections: Implication for Emerging Pathogens. *Recent Pat Biotechnol*. 2021;15(2):112–136. <https://doi.org/10.2174/187220831566210419103742>.

## Информация об авторе:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

## Information about the author:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Chair of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)