

DOI: 10.34883/PI.2021.24.3.002
УДК 612.017:616.34

Силивончик Н.Н.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Silivontchik N.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Микробиота желудочно-кишечного тракта и иммунитет*

The Gut Microbiota and Immunity

Резюме

Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) состоит из динамичного многовидового сообщества, живущего в определенной нише во взаимной синергии с организмом-хозяином. Недавние результаты показали роль микробиоты ЖКТ в модуляции иммунитета хозяина и развитии и прогрессировании заболеваний. Пробиотики определяются как живые микроорганизмы, которые при их назначении в адекватных количествах приносят пользу для здоровья хозяина. Среди прочего пробиотики имеют иммуномодулирующие свойства, которые обычно реализуются непосредственно, увеличивая активность макрофагов или естественных клеток-киллеров, модулируя секрецию иммуноглобулинов или цитокинов, или косвенно, усиливая эпителиальный барьер кишечника, изменяя секрецию слизи и конкурентно исключая другие (патогенные) бактерии.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, микробиота, иммунная система, пробиотики.

Abstract

The gut microbiota consists of a dynamic multispecies community living within a particular niche in a mutual synergy with the host organism. Recent findings have revealed the roles for the gut microbiota in the modulation of host immunity and the development and progression of diseases. Nutritional modulation of the immune system has applications within the clinical setting, but can also have a role in healthy population. Probiotics are living microorganisms that, in specific conditions, confer a health benefit to the host. Among others, probiotics have immunomodulatory properties that act directly by increasing the activity of macrophages or natural killer cells, modulating the secretion of immunoglobulins or cytokines, or indirectly by enhancing the gut epithelial barrier, altering the mucus secretion, and competitively excluding other (pathogenic) bacteria.

Keywords: gastrointestinal tract. microbiota. immune system, probiotics.

* На правах рекламы.

Интерес к микробиому человека, который определяется как набор микроорганизмов, их генов и факторов внешней среды, и знания о нем за последние полтора десятилетия многократно возросли, о чем свидетельствуют многочисленные публикации в ведущих мировых журналах. Исследования, выполненные в рамках Проекта микробиома человека, инициированного Национальным институтом здравоохранения США, с использованием некультуральных методов (секвенирование гена 16s рРНК бактерий), позволили получить беспрецедентный объем данных о сложности микробиома, его уникальности и неповторимости у каждого человека, стать базой для дальнейших исследований воздействия на здоровье и формирование болезней [1, 2]. В Республике Беларусь проблеме микробиома человека посвящена одноименная монография д. м. н. О.И. Стомы и д. м. н., профессора И.А. Карпова (2018) [3]. Интерес к микробиому желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не ограничивается кишечником и его патологией, но распространяется и имеет возрастающее значение в других областях – болезни печени, центральной нервной системы (ось «микробиом кишечника – головной мозг»), респираторной системы (ось «микробиом кишечника – дыхательная система»), аутоиммунные заболевания, аллергические расстройства [4, 5]. Сведения о воздействии микробиома на здоровье человека и формирование болезней стали основанием для рассмотрения микробиоты в качестве мишени для новых терапевтических подходов.

Общая характеристика микробиоты ЖКТ

ЖКТ человека содержит микробное сообщество – микробиоту, которая определяется как набор микроорганизмов, состоящий из динамичного многовидового сообщества (бактерии, вирусы, грибы), живущего в определенной нише во взаимной синергии с организмом-хозяином [6]. Микробиота варьирует по протяженности ЖКТ: ее плотность возрастает в направлении от высокоподвижной тонкой кишки, начиная с бактериальной концентрации 10^2 – 10^4 клеток/грамм содержимого двенадцатиперстной кишки, к толстой, характеризующейся медленным транзитом, большим количеством питательных субстратов и низким окислительным потенциалом, что способствует стабильности микробиоты, которая колонизирует этот отдел на постоянной основе с концентрацией 10^{11} – 10^{12} клеток/грамм содержимого [7, 8]. Кишечник является наиболее сильно колонизированной областью человеческого тела. В восходящей части толстой кишки микробиота более обильна в связи с массой нутриентов и менее стабильна (зависит от их количества), чем в нисходящей.

Микробиом кишечника суммарно содержит геном объемом примерно 10 миллионов генов (в 150 раз больше генома человека) [9]. Микробиота кишки включает от 1000 до 1500 видов бактерий [7, 8]. Несмотря на значительное разнообразие видов микроорганизмов в составе микробиоты, большинство представителей – кишечных комменсалов – принадлежит к четырем типам: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria и Proteobacteria, а также ряду более редких типов – Verrucomicrobia и Fusobacteria [9, 10]. Firmicutes и Bacteroidetes составляют более 90% бактериальной популяции в толстой кишке [7, 9]. В кишечнике каждого человека наблюдается уникальный микробный состав – по разным

данным, 100–1000 видов, что указывает на то, что микробиота существенно отличается у разных людей [9]. Большинство бактерий толстой кишки плотно прикреплены к внешнему слизистому слою, а внутренний слой образует физический барьер, который ограничивает бактериальный контакт с эпителием [11].

Колонизация и становление микробиоты кишечника начинается с рождения и зависит от вида родоразрешения, гигиены, метода вскармливания, питания. С 3 лет бактериальный состав напоминает состав взрослого и остается относительно стабильным до старости. У взрослых многие факторы могут влиять на микробиоту: географическая локализация, вид питания, стрессы, двигательная активность, заболевания (ишемия, повреждение слизистой у критически больных пациентов), гормональная регуляция, подавление желудочной секреции, прием лекарств, в том числе антибиотиков [12]. Несмотря на это, растет понимание того, что микробиота человека удивительно стабильна [13].

Миллионы лет совместной эволюции человека с микробиотой сформировали взаимоотношения, в которых микробиота вносит свой вклад во многие физиологические функции хозяина. Полезные для хозяина функции микробиоты кишечника так многообразны, что микробиоту рассматривают как дополнительный орган. Такими функциями являются ферментация ряда нутриентов, синтез витаминов, конверсия желчных кислот, поддержание кишечного эпителиального барьера, в том числе за счет продукции короткоцепочечных жирных кислот, стимуляция развития кишечника (васкуляризация, утолщение ворсинок, расширение слизистой поверхности, выработка слизи, клеточная пролиферация и поддержание эпителиальных контактов) и иммунной системы, противодействие вторжению возбудителей [5].

Одна из наиболее изученных ролей микроорганизмов человека заключается в обеспечении защиты от бактериальных патогенов. Стабильная микробиота вместе со слоями слизи, покрывающей и защищающей кишечный эпителий, имеет важное значение для защиты хозяина от патогенных бактерий и снижения риска инфекций [14]. Кишечные комменсалы обладают рядом других механизмов противодействия патогенным бактериям, удаления из организма человека инородных бактерий и предотвращения избыточного роста потенциально опасных малочисленных бактерий, колонизирующих ЖКТ: конкуренция за питательные вещества и места адгезий, выделение пептидов против других конкурирующих бактерий, при этом сам продуцент имеет специфический механизм иммунитета [14, 15].

Микробиота кишечника и ассоциированная с пищеварительным трактом лимфоидная ткань (Gut-Associated Lymphoid Tissue – GALT)

ЖКТ несет собой уникальную проблему для иммунной системы человека: поддержание иммунного гомеостаза требует принимать антигены пищи и сконцентрированные популяции кишечных комменсалов, с одной стороны, и индуцировать иммунные реакции против вредных микроорганизмов с потенциальным риском инвазии – с другой. Иммунная система должна быть в состоянии обеспечить сильный и защитный иммунитет против патогенов, в то же время быть толерантной к пищевым белкам и собственной микробиоте [16, 17].

Во время долгой совместной эволюции микроорганизмы и их хозяин человек разработали взаимодействия, которые регулируются иммунной системой хозяина [18]. Эта сложная задача достигается за счет наличия высокоэффективного слизистого барьера и специализированной многогранной иммунной системы, состоящей из большой популяции рассеянных иммунных клеток и организованной лимфоидной ткани, называемой ассоциированной с пищеварительным трактом лимфоидной тканью (Gut-Associated Lymphoid Tissue – GALT) [17]. GALT включает дендритные клетки и М-клетки, В-клетки, производящие IgA, специализированные иммунные участки, известные как бляшки Пейера, богатые иммунными клетками [16]. GALT составляет основную долю иммунных клеток в организме человека, что отражает ее важность в поддержании здоровья хозяина [19]. Кишечнику принадлежит самый большой компартмент иммунной системы – приблизительно 70% иммунной системы находится на уровне кишечного эпителиального барьера [20].

Подчеркивается важность связи между кишечными эпителиальными клетками, создающими кишечный эпителиальный барьер, иммунными механизмами и микробиотой для поддержания гомеостаза [21, 22]. Получены доказательства решающей роли микробиоты в развитии кишечника и иммунной системы человека. Микробные сообщества способствуют развитию, поддержанию и функционированию иммунной системы GALT. Микробиота кишечника влияет на созревание GALT, повышая экспрессию антимикробных пептидов, увеличивая экспрессию В-клеток, способствуя выработке антител и цитокинов, вызывая дифференциацию Т-клеток [23, 24]. В итоге дисбаланс микробиома, нормальной микрофлоры (бифидобактерий, лактобактерий) негативно влияет на иммунитет кишечника, системный иммунитет и иммунитет отдельных органов, таких как легкие и мозг [25, 26].

Модификация кишечной микробиоты в контексте поддержания иммунитета

Предлагается ряд подходов к коррекции микробиоты: диетические мероприятия, пребиотики, пробиотики, трансплантация фекальной микробиоты, антибиотики.

И.И. Мечников, лауреат Нобелевской премии в области физиологии и медицины за труды по иммунитету (1908 г.), считается родоначальником исследований роли кишечной микробиоты в поддержании здоровья и долголетия человека, а именно первого в мире медицинского исследования функциональных свойств болгарского кислого молока. В начале 1900-х годов И.И. Мечников предположил, что заселение кишечника здоровыми бактериями путем употребления кисломолочных продуктов может бороться с вредными бактериями и продлить жизнь. На основе этих представлений И.И. Мечников предложил ряд профилактических и гигиенических средств, диету с добавлением молока, ферментированного бактерией *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*, которую он назвал «болгарская палочка». В последующем в эксперименте и в клинике было показано, что длительное потребление ферментированного молока, содержащего пробиотические бактерии, оказывает иммуномодулирующий эффект, может способствовать

подавлению инфекций, в том числе респираторной системы, путем улучшения питания и иммунологического статуса [27–29].

Ряд других питательных веществ и диетических мероприятий продемонстрировали способность улучшать показатели здоровья кишечника. Растительный рацион питания может повысить количество неперевариваемых оболочек клеток растений, которые являются питательными субстратами для микробиоты кишечника. Диетическая модель может влиять на иммунную систему непосредственно, но может также модулировать ее косвенно, регулируя микробиоту кишечника, например, пребиотиками. Пребиотики – субстраты, которые избирательно используются микроорганизмами хозяина с пользой для его здоровья и, как правило, являются неусваиваемыми олигосахаридами, такими как фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды. Манипуляции с пребиотиками, которые стимулируют рост полезных бактерий, могут помочь поддерживать здоровую или улучшить нарушенную кишечную среду [28]. Пищевая промышленность подхватила эту идею, и множество продуктов питания заполнили полки магазинов и широко рекламируются как «ферментированный продукт» и «пробиотик».

Пробиотики определяются как живые микроорганизмы, которые при их назначении в адекватных количествах приносят пользу для здоровья хозяина. Традиционными компонентами препаратов пробиотиков являются представители разных видов рода бифидобактерий и лактобактерий. Предлагается большое разнообразие лекарственных средств (ЛС) и пищевых добавок, содержащих пробиотики, которые, как правило, потребляются для профилактики и лечения кишечных инфекций, вызванных бактериями и вирусами, профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи, диареи путешественников, коррекции кишечного дискомфорта. Хотя причинная связь между патологией и микробиотой кишечника требует дальнейшего уточнения, потребление изученных пробиотиков может представлять собой инструмент для укрепления здоровья кишечника.

Среди прочего пробиотики в настоящее время рассматриваются как интересные иммунонутриенты ввиду того, что они демонстрируют иммуномодулирующее воздействие как на местный, так и на системный иммунитет. Исследователи представляют иммуномодулирующие свойства следующим образом [10, 30, 31]:

- прямое – увеличение активности макрофагов или естественных клеток-киллеров, модуляция секреции иммуноглобулинов или цитокинов;
- косвенное – усиление эпителиального барьера кишечника, модуляция секреции слизи, конкурентное исключение других (патогенных) бактерий.

Представляется, что эти эффекты могут далее воздействовать на иммунорегуляторные пути и быть полезными для лечения заболеваний других органов. Так, ряд исследований показали, что прием пробиотиков может повысить устойчивость к распространенным респираторным вирусам, включая вирус гриппа, риновирус и респираторно-синцитиальный вирус, и улучшить результаты лечения инфекций верхних дыхательных путей [32–39].

Оптимальная продолжительность применения пробиотиков, потенциальные преимущества выбора и смешивания конкретных бактериальных штаммов (с/без пребиотиков) являются предметом изучения и обсуждения. Изучаются и свойства конкретных штаммов бактерий, являющиеся традиционными компонентами препаратов пробиотиков, в отношении иммунной системы [30, 31, 34, 35, 40]. Так, в одном из исследований у пожилых людей показано, что высокая пробиотическая доза (5×10^9 КОЕ/день) привела к значительному увеличению процента активированных Т-супрессоров и естественных клеток-киллеров, низкая пробиотическая доза (5×10^8 КОЕ/день) увеличила активированные лимфоциты Т-хелперы, В-лимфоциты и антиген-презентирующие клетки (HLA-DR); таким образом, в зависимости от дозы, пробиотики могут иметь различные иммунные эффекты, которые могут привести к желаемому клиническому результату [31]. В исследовании G. La Fata и др. (2018) показано улучшение свойств кишечного эпителия с помощью модуляции белков TJ *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) [30].

В распоряжении врачей и пациентов в нашей республике имеется большое количество пробиотиков, в том числе с высокими уровнями КОЕ, что позволяет наблюдать их эффекты при различной патологии. Большой опыт многие клиницисты и пациенты смогли приобрести в отношении ЛС Линекс® Форте (Sandoz), который содержит живые лиофилизированные бактерии *Lactobacillus acidophilus*, LA-5 не менее 1×10^9 КОЕ, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, BB-12 не менее 1×10^9 КОЕ, а также пребиотики инулин и олигофруктозу. LA-5 и BB-12 являются составной частью нормальной микрофлоры кишечника, способствуют ее поддержанию и функционированию, стимулируют специфическую и неспецифическую иммунную систему [32].

Применение пробиотиков у пациентов с COVID-19

Обсуждаются состояние микробиоты кишечника у пациентов с инфекцией COVID-19 и стратегии улучшения/поддержания ее здорового состояния в качестве простой дополнительной стратегии лечения. В отсутствие эффективных ЛС против вируса SARS-CoV-2 отмечается возрастающий интерес к проблеме кишечной микробиоты, пребиотиков и пробиотиков. Поиск в базе данных PubMed при использовании сочетания ключевых слов COVID-19 и gut microbiome на 21.03.2021 г. показал 165 публикаций в 2020 г. и уже 62 в 2021 г.

Для такого подхода имеются основания: известные данные о ЖКТ как о крупнейшем иммунологическом органе и его резиденте – микробиоте, модулирующей иммунные реакции хозяина [42, 43], доказательства противовирусной активности пробиотических штаммов против распространенных респираторных вирусов [32, 37–40].

Исследователи полагают, что тяжесть COVID-19 может рассматриваться в контексте оси «микробиом кишечника – легкие», ассоциироваться с нарушением микробиоты, и выражают уверенность, что микробиота кишечника способствует изменению течения COVID-19 из-за ее двунаправленной связи с иммунной системой и легкими [44]. Эту связь понимают таким образом, что изменение микробиоты кишечника приводит к увеличению проницаемости кишечника с развитием вторичной инфекции и полиорганной недостаточности и, наоборот,

нарушение целостности кишечного барьера из-за изменений микробиоты может привести к транслокации SARS-CoV-2 из легких в просвет кишечника через кровеносную и лимфатическую систему.

Получен ряд прямых и косвенных данных о микробиоте кишечника у пациентов с COVID-19:

- 1) пациенты, страдающие от метаболических и желудочно-кишечных расстройств, имеют умеренно-высокий риск заражения SARS-CoV-2, что свидетельствует о прямом последствии нарушений микробиоты кишечника в тяжести COVID-19 [45];
- 2) установлена репликация SARS-CoV-2 в энтероцитах человека, обнаружены вирусы в фекальных образцах и измененный состав кишечной микробиоты у пациентов с COVID-19 с предполагаемым участием ЖКТ [46, 47];
- 3) выявлены отличия микробиоты кишечника у пациентов с COVID-19, истощение пула кишечных бактерий с известным иммуномодулирующим потенциалом, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и несколько видов рода бифидобактерий [46–48];
- 4) отмечена корреляция изменений микробиоты кишечника с тяжестью COVID-19 и величиной плазменных концентраций нескольких воспалительных цитокинов и серологических маркеров повреждения тканей [49];
- 5) обнаружено сохранение нарушения в составе кишечной микробиоты после элиминации вируса; нарушенная микробиота кишечника, которая сохраняется после разрешения болезни, может быть фактором в развитии стойких симптомов и/или многосистемных синдромов воспаления, которые наблюдаются у некоторых пациентов уже в отсутствие вируса SARS-CoV-2 [46].

И хотя исследования микробиоты кишечника у пациентов с COVID-19 являются ограниченными, имеющиеся результаты показали потенциал бактерий в модуляции реакции человека на инфекцию SARS-CoV-2 [50]. Пробиотики рассматриваются в качестве потенциальных кандидатов для применения в случаях COVID-19 из-за известных полезных эффектов при кишечных заболеваниях, простоты, безопасности применения [41, 50, 51]. Кроме того, в рамках общей стратегии повышения распространения пробиотических штаммов может быть рекомендовано употребление полезных для использования пребиотиков (например, фруктанов, галактанов).

BY2104305629

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Human Microbiome Project Consortium (2012) Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, vol. 86, pp. 207–214. doi: 10.1038/nature11234.
2. Human Microbiome Project Consortium (2012) A framework for human microbiome research. *Nature*, vol. 486, pp. 215–221. doi: 10.1038/nature11209.
3. Stoma I., Karpov I. (2018) *The human microbiome*. Minsk : Dr. Design, 122 p. (in Russian)
4. Levy M., Kolodziejczyk A.A., Thaïss C.A., Elinav E. (2017) Dysbiosis and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 17, no 4, pp. 219–232. doi: 10.1038/nri.2017.7.

5. Li X., Liu L., Cao Z., Li W., Li H., Lu C., Yang X., Liu Y. (2020) Gut microbiota as an "invisible organ" that modulates the function of drugs. *Biomed. Pharmacother.*, vol. 121, 109653. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109653.
6. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggiano G.A.D., Gasbarrini A., Mele M.C. (2019) What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, vol. 7, pp. 14. doi: 10.3390/microorganisms7010014.
7. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M., Gill S.R., Nelson K.E., Relman D.A. (2005) Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, vol. 308, pp. 1635–1638. doi: 10.1126/science.1110591.
8. Shi N., Li Na., Duan X., Xiu H. (2017) Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Medical Research*, vol. 4, p. 14. doi: 10.1186/s40779-017-0122-9/
9. Kelly J.R., Kennedy P.J., Cryan J.F., Dinan T.G., Clarke G., Hyland N.P. (2005) Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation. *Trends Immunol.*, vol. 26, pp. 326–333. doi: 10.1016/j.it.2005.04.008
10. Shahbazi R., Yasavoli-Sharahi H., Alsadi N., Ismail N., Matar C. (2020) Probiotics in treatment of viral respiratory infections and neuroinflammatory disorders. *Molecules*, vol. 25, no 21, p. 4891. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules25214891>
11. Belizário J.E., Faintuch J., Garay-Malpartida M. (2018) *Gut microbiome dysbiosis and immunometabolism: new frontiers for treatment of metabolic diseases*. Hindawi Mediators Inflamm, Article ID 2037838, 12 p. doi: 10.1155/2018/2037838
12. Palm N.W., de Zoete M.R., Flavell R.A. (2015) Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin. Immunol.*, vol. 159, no 2, pp 122–127. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.014
13. Knoop K.A., Holtz L.R., Newberry R.D. (2018) Inherited nongenetic influences on the gut microbiome and immune system. *Birth Defects Res.*, vol. 110, no 20, pp. 1494–1503. doi: 10.1002/bdr2.1436.
14. Johansson M.E.V., Ambort S., Pelaseyed T., Schütte A., Gustafsson J.K., Ermund A., Subramani D.B., Holmén-Larsson J.A., Thomsson K.A., Bergström J.H., van der Post S., Rodríguez-Piñeiro A.M., Sjövall H., Bäckström M., Hansson G.C. (2011) Composition and functional role of the mucus layers in the intestine. *Cel. Mol. Life Sci.*, vol. 68, no 22, pp. 3635–3641. doi: 10.1007/s00018-011-0822-3.
15. Donia M.S., Cimermancic P., Schulze C.J., Wieland Brown L.C., Martin J., Mitreva M., Clardy J., Linington R.G., Fischbach M.A. (2014) A systematic analysis of biosynthetic gene clusters in the human microbiome reveals a common family of antibiotics. *Cell*, vol. 158, no 6, pp. 1402–1414. doi: 10.1016/j.cell.2014.08.032.
16. Childs C.E., Calder P.C., Miles E.A. (2019) Diet and immune function. *Nutrients*, vol. 11, p. 1933. doi: 10.3390/nu11081933
17. Ahluwalia B., Magnusson M.K., Öhman L. (2017) Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 52, no 11, pp. 1185–1193. doi: 10.1080/00365521.2017.1349173.
18. Gaboriau-Routhiau V., Cerf-Bensussan N. (2016) Gut microbiota and development of the immune system. *Med. Sci. (Paris)*, vol. 32, no 11, pp. 961–967. doi: 10.1051/medsci/20163211011.
19. Cresci G.A. (2015) The gut microbiome: What we do and don't know. *Nutr. Clin. Pract.*, vol. 30, no 6, pp. 734–746. doi: 10.1177/0884533615609899.
20. Mowat A.M., Agace W.W. (2014) Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 14, pp. 667–685. doi: 10.1038/nri3738
21. Allaire J.M., Crowley S.M., Law H.T., Chang S.-Y., Ko H.-J., Vallance B.A. (2018) The intestinal epithelium: central coordinator of mucosal immunity. *Trends Immunol.*, vol. 39, no 9, pp. 677–696. doi: 10.1016/j.it.2018.04.002.
22. Sichetti M., De Marco S., Paggiotti R., Traina G., Pietrella D. (2018) Anti-inflammatory effect of multistrain probiotic formulation (*L. rhamnosus*, *B. lactis*, and *B. longum*). *Nutrition*, vol. 53, pp. 95–102. doi: 10.1016/j.nut.2018.02.005
23. Caricilli A.M., Castoldi A., Câmara N.O.S. (2014) Intestinal barrier: A gentlemen's agreement between microbiota and immunity. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, vol. 5, no 1, pp. 18–32. doi: 10.4291/wjgp.v5.i1.18.
24. Dong L., Xie J., Wang Y., Zuo D. (2020) Gut microbiota and immune responses. *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 238, pp. 165–193. doi: 10.1007/978-981-15-2385-4_10.
25. Anand S., Mande S.S. (2018) Diet, microbiota and gut-lung connection. *Front. Microbiol.*, vol. 9, pp. 2147. doi: 10.3389/fmicb.2018.02147.
26. El Aidy S., Dinan T.G., Cryan J.F. (2014) Immune modulation of the brain-gut-microbe axis. *Front. Microbiol.*, vol. 5, pp. 146. doi: 10.3389/fmicb.2014.00146
27. Guillemaud E., Tondou F., Lacoïn F., Schrezenmeir J. (2010) Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.*, vol. 103, pp. 58–68. doi: 10.1017/S0007114509991395.
28. Kataoka K. (2016) The intestinal microbiota and its role in human health and disease. *J. Med. Invest.*, vol. 63, no 1–2, pp. 27–37. doi: 10.2152/jmi.63.27.
29. Turchet P., Laurenzano M., Auboirson S., Antoine J.M. (2003) Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: A randomised, controlled pilot study. *J. Nutr. Health Aging*, vol. 7, pp. 75–77.
30. La Fata G., Weber P., Hasan Mohajeri M. (2018) Probiotics and the gut immune system: Indirect regulation. *Probiotics Antimicrob. Prot.*, vol. 10, pp. 11–21. doi: 10.1007/s12602-017
31. Weyh C., Krüger K., Strasser B. (2020) Physical activity and diet shape the immune system during aging. *Nutrients*, vol. 20, no 12, p. 622. doi: 10.3390/nu12030622
32. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Lineks® Forte [Instructions for medical use of the drug Lineks® Forte]. Available at: https://www.rcth.by/NDfiles/instr/9405_10_11_15_16_19_20_i.pdf
33. Hao Q., Dong B.R., Wu T. (2015) Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2, CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.
34. Parker E.A., Roy T., D'Adamo C.R., Wieland L.S. (2018) Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition*, vol. 45, pp. 125–134. doi: 10.1016/j.nut.2017.06.024
35. Maldonado Galdeano C., Cazorla S.I., Lemme Dumit J.M., Vélez E., Perdigón G. (2019) Beneficial effects of probiotic consumption on the immune system. *Ann. Nutr. Metab.*, vol. 74, pp. 115–124. doi: 10.1159/000496426.
36. Mañé J., Pedrosa E., Lorén V., Gassull M.A., Espadaler J., Cuñé J., Audivert S., Bonachera M.A., Cabré E. (2011) A mixture of *Lactobacillus plantarum* CECT 7315 and CECT 7316 enhances systemic immunity in elderly subjects. A dose-response, double-blind, placebo-controlled, randomized pilot trial. *Nutr. Hosp.*, vol. 26, pp. 228–235.
37. Luoto R., Ruuskanen O., Waris M., Kalliomäki M., Salminen S., Isolauri E. (2014) Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 133, pp. 405–13. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.020
38. Waki N., Matsumoto M., Fukui Y., Suganuma H. (2014) Effects of probiotic *Lactobacillus brevis* KB290 on incidence of influenza infection among schoolchildren: an open-label pilot study. *Lett Appl Microbiol.*, vol. 59, pp. 565–571. doi: 10.1111/lam.12340

39. Namba K., Hatano M., Yaeshima T., Takase M., Suzuki K. (2010) Effects of Bifidobacterium longum BB536 administration on influenza infection, influenza vaccine antibody titer, and cell-mediated immunity in the elderly. *Biosci Biotechnol. Biochem.*, vol. 74, pp. 939–845. doi: 10.1271/bbb.90749
40. Turner R.B., Woodfolk J.A., Borish L., Steinke J.W., Patrie J.T., Muehling L.M. (2017) Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection – a randomised controlled trial. *Benef. Microbes*, vol. 8, pp. 207–215. doi: 10.3920/BM2016.0160
41. Baud D., Dimopoulou Agri V., Gibson G.R., Reid G., Giannoni E. (2020) Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Front. Public Health*, 08 May. doi: 10.3389/fpubh.2020.00186
42. Schirmer M., Smeekens S.P., Vlamakis H., Jaeger M., Oosting M., Franzosa E.A., Ter Horst R., Jansen T., Jacobs J., Jan Bonder M., Kurilshikov A., Fu J., Joosten L.A.B., Zhernakova A., Huttenhower C., Wijmenga S., Netea M.G., Xavier R.J. (2016) Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell*, vol. 167, pp. 1125–1136. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.020.
43. Zeppa S.Z., Agostini D., Piccoli G., Stocchi V., Sestili P. (2020) Gut microbiota status in COVID-19: An unrecognized player? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* doi: 10.3389/fcimb.2020.576551
44. Aktas B., Aslim B. (2020) Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk. J. Biol.*, vol. 44, pp. 265–272. doi: 10.3906/biy-2005-102.
45. Segal J.P., Mak J.W.Y., Mullish B.H., Alexander J.L., Ng S.C., Marchesi J.R. (2020) The gut microbiome: an under-recognised contributor to the COVID-19 pandemic? *Ther. Adv. Gastroenterol.*, vol. 13, pp. 1–14. doi: 10.1177/175628482097491
46. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G. C.-Y., Zhang F., Liu Q., Li A.Y., Chung A.C.K., Cheung C.P., Tso E.Y.K., Fung K.S.C., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D. S.-C., Chow K.M., Ng S.S.S., Li T.C.-M., Ng R.W.Y., Yip T.C.F., Wong G.L., Chan F.K.L., Wong C.K., Chan P.K.S., Ng S.C. (2021) Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*, vol. 70, no 4, pp. 698–706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020. Epub 2021 Jan 11.
47. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H., Wan Y., Chung A.C.K., Cheung C.P., Chen N., Lai C.K.C., Chen Z., Tso E.Y.K., Fung K.S.C., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D.S.C., Chan F.K.L., Chan P.K.S., Ng S.C. (2020) Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*, vol. 159, pp. 944–955.
48. Villapol S. (2020) Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translational Research*, vol. 226, pp. 57–69. doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.004.
49. Vodnar D.-C., Teleky B.-E., Szabo K., Calinoiu L.-F., Nemes S.-A., Martau G.A. (2020) Coronavirus Disease (COVID-19) Caused by (SARS-CoV-2) Infections: A real challenge for human gut microbiota. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 09 December. doi: 10.3389/fcimb.2020.575559
50. Gohil K., Samson R., Dastager S., Dharne M. (2021) Probiotics in the prophylaxis of COVID 19: something is better than nothing. *Biotech*, vol. 11, p. 1. doi: 10.1007/s13205-020-02554-1
51. Angurana S.K., Bansal A. (2020) Probiotics and COVID-19: Think about the link. *Br. J. Nutr.*, Sep 14, pp. 1–26. doi: 10.1017/S000711452000361

Поступила/Submitted: 04.05.2021

Принята/Accepted: 12.05.2021

Контакты/Contacts: silivonschik_nn@mail.ru