

УДК 579.22

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА И ИММУННАЯ СИСТЕМА: РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА, ПРЕПЯТСТВУЮЩЕГО РАЗВИТИЮ ИНФЕКЦИИ COVID-19

© 2020 г. Т. В. Белкина^{1, *}, О. В. Аверина¹, Е. В. Савенкова², В. Н. Даниленко^{1, 2, **}

¹Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

²Международный институт стратегического развития отраслевых экономик РУДН, Москва, Россия

*e-mail: belkA25t@gmail.com

**e-mail: valerid@vigg.ru

Поступила в редакцию 02.09.2020 г.

После доработки 02.09.2020 г.

Принята к публикации 02.09.2020 г.

Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека сегодня считается органом интегрирующих взаимодействий всех других органов и систем, включая головной мозг, и в значительной степени определяющий гомеостаз организма. Являясь ключевым участником в формировании и поддержании иммунной системы, микробиота ЖКТ реагирует на стрессовые сигналы внешней среды, включая инфекцию организма человека патогенными вирусами и микроорганизмами. SARS-CoV-2, вызывающий заболевания COVID-19, считается представителем короновирусной инфекции, с которой организм человека ранее систематически не сталкивался. Это может быть одной из причин нестандартного ответа организма, включая врожденный и адаптивный клеточные иммунные ответы и другие его проявления. В представленном обзоре мы пытались проанализировать некоторые параметры иммуномодулирующего потенциала микробиоты ЖКТ. Помимо этого, оценить состояние исследований в области разработки пробиотиков нового поколения – фармабиотиков и постбиотиков и возможность их применения для профилактики и лечения COVID-19. В краткой форме представлено многообразие форм проявления данного инфекционного заболевания. Последствия течения инфекции COVID-19, ее влияние на различные органы и системы человека нам предстоит оценить в будущем. Однако уже сегодня мы можем предположить последствия влияния инфекции COVID-19 на рост заболеваемости туберкулезом и депрессивных состояний у населения. Состояние микробиоты, например, дисбактериоз, может оказаться важным признаком, определяющим эффективность результатов иммунизации, созданными антиCOVID-19-вакцинами. Все это требует рассмотрения и принятия комплекса мер по реабилитации различных групп населения. Эти меры должны включать разработку фармабиотиков нового поколения (психобиотиков, пробиотиков с антиоксидантным потенциалом, иммунобиотиков), а также специализированных функциональных продуктов питания.

Ключевые слова: COVID-19, иммуномодулирующий потенциал, пробиотики, лактобациллы, микробиом ЖКТ

DOI: 10.31857/S0042132420060034

ВВЕДЕНИЕ

Ренессанс интереса к бактериям – обитателям кишечника человека (микробиоты), проявился 10–15 лет назад, благодаря установлению факта двунаправленной коммуникации “кишечник–мозг” (Rhee et al., 2009; Foster, Neufeld, 2013; Averina, Danilenko, 2017; Cryan et al., 2019).

С успехами в метагеномном секвенировании образцов биоматериала (фекалий) кишечника, полученными экспериментальными данными и параллельном развитии биоинформатических мето-

дов анализа (Klimina et al., 2020; Averina et al., 2020), это междисциплинарное направление стало одним из лидеров в науке о жизни. Сегодня очевидно, что микробиота (микробиом) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) коммуницирует напрямую и опосредованно со всеми органами и системами человека, являясь одним из главных интегрирующих механизмов в установлении гомеостаза организма (Belkaid, Harrison, 2017; Wang et al., 2017; Grosicki et al., 2018; Kastl et al., 2020). Влияние бактерий, в частности, лактобацилл, населяющих ЖКТ человека, на функционирование иммунной системы

было известно со времен открытия этого явления академиком И.И. Мечниковым (Marco et al., 2006) и исследовалось в течение последних ста лет. Род *Lactobacillus* является одним из важных обитателей микробиоты ЖКТ и существенно влияет на функционирование иммунной системы (Galdeano, Perdigon, 2006; Abdo et al., 2019).

На основе многих штаммов лактобацилл, принадлежащих более чем к 120 видам, созданы препараты пробиотиков и постбиотиков (Shenderov, 2013; Marsova et al., 2020a,b; Novik, Savich, 2020). Геномы многих сотен штаммов *Lactobacillus* секвенированы, и с помощью методов транскриптомного, протеомного и метаболомного анализов выявлены гены и их продукты, отвечающие за взаимодействия с организмом хозяина, в том числе с иммунной системой (Zhang et al., 2018). Это позволило перейти от эры пробиотиков к созданию фармабиотиков — препаратов на основе бактерий с классическими пробиотическими свойствами, но для которых установлен активный компонент(ы), механизм его действия и экспериментально доказана эффективность действия при конкретной нозологии (Oleskin, Shenderov, 2019). Имеется много данных, указывающих на роль микробиоты в развитии различных заболеваний (психических, онкологических, аутоиммунных и инфекционных) (Blumberg, Powrie, 2012; Gilbert et al., 2016; Levy et al., 2017). Препараты на основе лактобацилл рассматриваются как психобиотики (Юнес и др., 2016; Yunes et al., 2016, 2020; Cheng et al., 2019), пробиотики с антиоксидантным потенциалом (Marsova et al., 2018, 2020a,b; Talib et al., 2019) и иммунобиотики (Averina et al., 2015; Tada et al., 2016).

2020 год стал годом пандемии COVID-19, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2. Очевидная роль микробиоты ЖКТ в поддержании иммунной системы и значимость иммунной системы конкретного человека в протекании заболевания, заставляет более пристально взглянуть на нейромодулирующий, антиоксидантный и иммуномодулирующий потенциалы микробиоты ЖКТ. Конкретные свойства лактобацилл как потенциальных иммуномодулирующих препаратов для профилактики и лечения COVID-19 требуют дальнейшего анализа под этим углом зрения. Настоящий обзор посвящен попытке увязать в одну системную проблему микробиом ЖКТ, иммуномодулирующий потенциал лактобацилл, а также других пробиотических бактерий, и инфекцию COVID-19.

МИКРОБИОТА ЖКТ ЧЕЛОВЕКА: ФОРМИРОВАНИЕ, РАЗВИТИЕ, КОМПОЗИЦИЯ, ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ

Микробиота человека — совокупность различных микроорганизмов, населяющих организм человека (Yan, Charles, 2018). Микробиом — сово-

купность генов всех микроорганизмов в составе микробиоты (Turnbaugh et al., 2013; Shreiner et al., 2015).

В последнее время эти термины считаются синонимами и первоначальным является термин микробиом.

Колонизация микроорганизмами человека начинается с момента его рождения при прохождении плода по родовым путям, и к трем—четырем годам жизни ребенка микробиота становится схожей по составу с микробиотой взрослого человека (Lozupone et al., 2012). С каждым годом происходит дополнение и развитие микрофлоры вплоть до достижения человеком зрелого возраста. В случае кесарева сечения основу микробиоты новорожденного составляют бактерии окружающей среды, а не вагинальные и фекальные бактерии матери. При сравнении микробиоты младенцев, рожденных вагинально или через кесарево сечение, у новорожденных наблюдаются недифференцированные бактериальные сообщества кожи, ротовой полости, носоглотки и кишечника независимо от способа родоразрешения. Микробиота младенцев, рожденных естественным путем, схожа с кожным сообществом матери; младенцы, рожденные естественным путем, приобретают бактериальные сообщества, напоминающие микробиоту влагиалища. Другими факторами, влияющими на микробиоту, являются тип вскармливания, гестационный возраст и применение антибиотиков. В микробиоте младенцев, находящихся на грудном вскармливании, преобладают бифидобактерии, тогда как количество *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* и *Lactobacillus* выше у детей, вскармливаемых исключительно смесью (Ottman et al., 2012).

Микробиота взрослого человека при сохранении постоянства окружающей среды достаточно стабильна, но к старости меняется, становится менее разнообразной по составу (Lozupone et al., 2012). Микробиота человека подвержена изменениям в ответ на различные факторы, включая диету, окружающую среду, стресс, медицинские вмешательства и болезни (Barko et al., 2018; Gilbert et al., 2018).

Микробиота состоит из консорциума бактерий, архей, грибов, простейших и вирусов, находящихся на и в теле человека; она насчитывает 10^{13} — 10^{14} микроорганизмов. В связи с пандемией COVID-19 вирусный компонент микробиома (виром) становится объектом пристального внимания (Mukhopadhyay, Segal, 2019). Наиболее многочисленна и разнообразна по составу микробиота ЖКТ человека. Количество бактерий в кишечнике равняется количеству соматических клеток в организме. Биомасса кишечной микробиоты может достигать 1—2 кг. Число микроорганизмов различно в разных отделах ЖКТ: в желудке — 10^2 — 10^4 кл./мл, в тонком кишечнике — 10^6 — 10^8 , в тол-

стом кишечнике — до 10^{12} кл./мл (Derrien, van Hylckama Vlieg, 2015). Подавляющее большинство бактерий ЖКТ человека относится к трем типам: *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria* (Spor et al., 2011; Moal, 2014; Montalban-Arques et al., 2015).

Микробиомика представляет собой развивающуюся область исследований, целью которой является выявление компонентов микробиоты, анализ микробиома, характеристика взаимодействия между микробиотой и хозяином и определение влияния на состояние здоровья человека (Fata et al., 2018). Микробиота вносит жизненно важный вклад в энергетический гомеостаз, обмен веществ, состояние кишечного эпителия, иммунологическую активность организма, включая его реагирования на инфекционные заболевания.

Исследования доказывают важную роль кишечной микробиоты в управлении развития и функционирования мозга, а иммунная система становится важным регулятором этих взаимодействий. Кишечные микробы регулируют созревание и функцию резидентных иммунных клеток центральной нервной системы (ЦНС), которые защищают от инфекций и травм, а также поддерживают нейроны в ремоделировании связи и пластичности цепей. Микробы также влияют на активацию периферических иммунных клеток, которые регулируют ответы на нейровоспаление, травмы головного мозга, аутоиммунитет и нейрогенез. Соответственно, как микробиота кишечника, так и иммунная система участвуют в этиопатогенезе или проявлении нервно-психических и нейродегенеративных заболеваний, таких как расстройство аутистического спектра, депрессия и болезнь Альцгеймера (Fung et al., 2017).

Углеводная ферментация — основная функция кишечной микробиоты. Было показано, что метагеном тонкого кишечника по сравнению с метагеномом кала значительно больше обогащен генами, связанными с метаболизмом углеводов. Сахарофосфотрансферазы, ферменты пентозофосфатного пути, белки для ферментации лактата и пропионата, а также кофакторы, такие как кобаламин и биотин, закодированы во многих таксонах из подвздошных стоков, и, в частности, *Streptococcus*, подтверждая, что углеводный обмен является центральной функцией коллективной микробиоты тонкого кишечника (Zoetendal et al., 2012). Метатранскриптомические исследования показали, что метаболические процессы очень активны и микробиота тонкого кишечника быстро адаптируется к колебаниям доступности питательных веществ в просвете, быстро метаболизируя простые углеводы для поддержания жизни сообщества. Это контрастирует с сообществами толстой кишки, которые лучше приспособлены к расщеплению сложных углеводов (Turnbaugh

et al., 2010). Стрептококки обогащены генами, генерирующими энергию, и предполагается, что они вносят значительный вклад в первичное переваривание компонентов пищи в тонкой кишке, продукты ферментации поддерживают рост других ферментеров, например, *Veillonella*, *Clostridium*. Действительно, совместное существование *Streptococcus* и *Veillonella* происходит не только в кишечнике, но также в желудке, пищеводе, горле и ротовой полости, и, вероятно, связано с их метаболическим взаимодействием, производством и использованием молочной кислоты (Kastl et al., 2020). Компоненты микробиоты также участвуют в катаболизме белков, липидов; синтезируют витамины, бактериоцины, аминокислоты, нейротрансмиттеры, пептиды, регуляторные РНК. Результатом этой деятельности являются: получаемая организмом человека энергия, “строительные блоки”, изменение транскрипционной активности генов макроорганизма. Между тем, избыточное потребление и хранение питательных веществ (например, жиров) связано с низким микробным разнообразием и изменениями в относительной численности основных бактериальных типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Хотя эти данные подтверждают микробную регуляцию местной метаболической функции, они также свидетельствуют о том, что микробиота кишечника может влиять на дистальную метаболическую активность в тканях скелетных мышц.

В исследовании использовали мышей, рожденных и выращенных в стерильных условиях, лишенных микробиома, и животных, выращенных традиционным способом. В результате введения микробиоты безмикробным мышам наблюдалось 60%-ное увеличение телесного жира с реципрокным снижением чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе. Поскольку скелетные мышцы являются неотъемлемым компонентом утилизации глюкозы, эти данные свидетельствуют о регуляции метаболической функции мышц с помощью микробов. В поддержку этого мнения, бактериальная колонизация мышцей снижает метаболическую эффективность скелетных мышц, о чем свидетельствует увеличение промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот без заметного увеличения запасов высокоэнергетического фосфата. Также сравнили активность белка скелетных мышц и экспрессию генов. По сравнению с мышцами, выращенными традиционным способом, скелетные мышцы мышцей с дефицитом микробиома характеризовались заметно большей активностью АМР-активированной протеинкиназы (АМРК) и карнитинпальмитоилтрансферазы-1 (СРТ-1), что свидетельствует о повышенной окислительной способности. Взятые вместе, эти ранние исследования показывают, что микробиота кишечника может влиять на состав тела посредством регулирования био-

энергетических путей скелетных мышц (Grosicki et al., 2018).

Метаболиты, вырабатываемые микроорганизмами ЖКТ, также влияют на такой дистальный орган, как легкие (Wang et al., 2017). Микроаспирация кишечных бактерий или перемещение сенсibilизированных иммунных клеток через лимфу или кровотоки влияет на иммунный ответ других органов. Дисбактериоз кишечной микробиоты связан с несколькими заболеваниями легких, включая аллергию, астму и кистозный фиброз. Двухнаправленное взаимодействие между кишечником и легким лучше всего иллюстрируется кишечными расстройствами, наблюдаемыми при заболеваниях легких. Например, уменьшение количества *Bifidobacteria* и увеличение *Clostridia* в кишечнике связано с астмой в раннем возрасте. Кроме того, исследования на мышах показывают, что истощение определенных видов в микробиоте кишечника из-за приема антибиотиков влияет на заболевания легких и аллергическое воспаление (Dharmage et al., 2015). Изменения в микробном сообществе легких также влияют на состав микробиоты кишечника. Например, вирусная инфекция гриппа в дыхательных путях (показано на моделях мышей) увеличивает количество *Enterobacteriaceae*, а также снижает количество лактобацилл и лактококков в кишечной микробиоте. Дисбиоз микробиоты легких при введении липополисахарида (ЛПС) мышам сопровождается нарушениями в микробиоте кишечника из-за перемещения бактерий из легких кровотоком (Sze et al., 2014).

Все вышеупомянутые результаты подтверждают, что кишечник и легкие – это сложно связанные органы, которые влияют на гомеостаз друг друга. В организме человека, по-видимому, нет ни одного органа или системы, не связанной прямо или косвенно с функционированием микробиоты ЖКТ.

МИКРОБИОТА И ИММУННАЯ СИСТЕМА

Взаимодействия между микробиотой и иммунной системой хозяина полимодальны, комплексны и двухнаправлены. С момента рождения человека микробиота, и прежде всего микробиота ЖКТ, играет определяющую роль в индукции, тренировке и функционировании иммунной системы (Belkaid, Harrison, 2017). В свою очередь, иммунная система развивается как средство для поддержания партнерских отношений с комменсальными и симбиотическими микроорганизмами и индукции воспалительных защитных реакций на патогены, то есть иммунная система учится сосуществовать с комменсальной микробиотой и адекватно реагировать на патогенные микроорганизмы (Hooper et al., 2012). Нарушение кишечного гомеостаза может привести к таким заболева-

ниям, как рак, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, диабет, ожирение, аллергия, астма и др. (Cianci et al., 2018). Развитие этих заболеваний также коррелирует с нарушениями в функционировании иммунной системы (Федорова, Даниленко, 2014).

Кишечник является важным иммунологическим органом. Около 80% всех иммунокомпетентных клеток локализовано в слизистой оболочке кишечника, около 25% этой слизистой оболочки состоит из иммунологически активной ткани и клеток. Морфологически иммунная система кишечника (GALT – gut associated lymphoid tissue) включает клеточные: макрофаги, плазматические и тучные клетки, лимфоциты и т.д. и структурные элементы: лимфоидные фолликулы, лимфатические узлы, пейеровы бляшки и т.д. Последние под контролем клеток иммунологической памяти участвуют во взаимодействии между антиген-представляющими клетками (АПК), которые способны поглощать или процессировать антигены, и Т-лимфоцитами, осуществляя таким образом иммунный ответ. Одной из важных функций иммунной системы кишечника является идентификация и удаление антигенов или создание иммунологической толерантности к ним (Ярилин, 2010).

В иммунной реакции Toll-подобные рецепторы (TLR) – трансмембранные молекулы, связывающие экстра- и интрацеллюлярные структуры и являющиеся элементами иммунной защиты кишечного эпителия, осуществляют важную функцию: выявляют определенные структуры молекул антигенов бактерий кишечника и связывают их. TLR-рецепторы обеспечивают толерантность к постоянной микрофлоре, доставку антигена АПК, повышение плотности межклеточных соединений, индукцию антимикробных пептидов (Lu et al., 2018). Также TLR могут служить рецепторами для таких цитокинов, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-13. На сегодняшний день известно тринадцать TLR. Наиболее важным у млекопитающих является TLR4 – рецептор бактериальных эндотоксинов, который играет ключевую роль в индукции врожденного иммунитета и воспаления. Активация TLR4 бактериальным ЛПС достигается за счет координированного и последовательного действия трех других белков: липополисахарид связывающего белка (ЛПБ), кластерного дифференцировочного антигена CD14 и рецепторов миелоидного дифференцировочного белка MD-2, которые связывают ЛПС и представляют его TLR4 в мономерной форме путем образования активного комплекса [TLR4 · MD-2 · ЛПС] (Gómez-Llorente et al., 2010). Помимо этого, в кишечнике взрослого человека обнаруживаются иммуноглобулины всех классов (преобладающими являются секреторные иммуноглобулины А (IgA)). Доказанное влияние микробиоты кишеч-

ника на иммунную адаптацию и становление толерантности организма к внешним факторам позволило использовать микроорганизмы-симбионты человека для профилактики и лечения целого ряда заболеваний (Peri et al., 2012). В 2020 году угрожающим для населения всего мира стала инфекция COVID-19, изучение которой придало высокую степень актуальности роли кишечной микробиоты для протекания и лечения данного заболевания.

COVID-19 – ТОТАЛЬНАЯ УГРОЗА ИММУННОЙ СИСТЕМЕ, ПРИВОДЯЩАЯ К ДЕСТРУКЦИИ МНОГИХ ОРГАНОВ

Сегодня мир охватила пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Этот возбудитель быстро распространился по всему миру с момента первой вспышки в Ухане (Китай) в декабре 2019 года.

SARS-CoV-2 – коронавирус нового типа – принадлежит семейству Coronaviridae и представляет собой оболочечный РНК-вирус. Средний инкубационный период составляет 5–14 дней, основное репродуктивное число оценивается как 2.1–3.4 (Weiss et al., 2005; Li et al., 2019; Gralinski, Menachery, 2020; Wang et al., 2020).

Известно, что COVID-19 связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) и его рецептором (Yan et al., 2020). ACE2 – один из регуляторов воспалительных процессов, в том числе в кишечнике (Zhang et al., 2020).

Одним из важных факторов в развитии коронавируса, и SARS-CoV-2 в частности, является активная репликация в клетках эпителия и повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов и хемокинов, приводящая к патогенетическим эффектам. Возможным сценарием развития клинической картины в 15% случаев является острый респираторный дистресс-синдром – жизнеугрожающее воспалительное поражение легких и фиброз альвеолярной ткани. Вторым важным моментом является преимущественная инфекция вирусами эпителия дыхательных путей и альвеолярного эпителия. В связи с активацией генов *NSP* происходит активное ускользание вируса от врожденного иммунного ответа и отложенный интерфероновый ответ, что сказывается на формировании воспалительного ответа (Zumla et al., 2015; Walls et al., 2020).

У некоторых заболевших SARS-CoV-2 может вызывать так называемый “цитокиновый шторм”, явление, при котором происходит гиперактивация иммунной системы (гиперцитокинемия) – неконтролируемая и не несущая защитной функции. В местах инфекции CoV-2 происходит накопление макрофагов и нейтрофилов, которые являются основным источником цитокинов и хемокинов. Про-

воспалительные цитокины ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6, хемокины синтезируются в очаге воспаления, главным образом, макрофагальными клетками. Хемокины усиливают направленную миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и вместе с другими цитокинами увеличивают их функциональную активность – фагоцитоз и продукцию активных кислородных радикалов, направленную на элиминацию патогена. Активные частицы кислорода (АЧК), выделяемые в избыточном количестве, способствуют развитию оксидативного стресса, что, в свою очередь, стимулирует высвобождение новой порции цитокинов. Этот процесс вызывает разрушение тканей в очаге воспаления, одновременно реакция распространяется на соседние ткани и, по мере развития, приобретает системный характер, охватывая весь организм в целом (Walls et al., 2020).

Оксидативный стресс, являющийся универсальным механизмом клеточного повреждения, и воспаление – два иницирующие и усиливающие друг друга процесса (Ambade, Mandrekar, 2012). Такой воспалительный каскад приводит к системному массивированному оксидативному стрессу и в дальнейшем вызывает структурные изменения в легких и других органах.

В некоторых случаях, спровоцированное цитокиновым “штормом” системное воспаление и сопутствующий оксидативный стресс приводят к гибели пациента или экспериментальной модели. На настоящий момент не существует специфического лечения состояний подобного рода.

Оксидативный стресс и воспаление в легких сопровождаются разрушением эндотелиальных клеток, альвеолярных эпителиоцитов и базальных мембран эпителия. В ответ альвеолярные макрофаги высвобождают хемотаксический фактор для рекрутирования нейтрофилов и репликации фибробластов путем высвобождения фибронектина и фактора роста для фибробластов – профибротического цитокина TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста), ответственного за пролиферацию фибробластов, миграцию и экспрессию генов коллагена в фазе фиброза. Переход фибробластов в миофибробласты идет в интерстиции и во внутриальвеолярном пространстве легких, приводит к образованию и отложению коллагеновых волокон. Матриксные металлопротеиназы (ММП) способны вызывать деградацию коллагена IV типа и, вероятно, связаны с легочным фиброзом.

60% заболевших COVID-19 имеют проблемы с расстройством кишечных функций (Jin et al., 2020; Lin et al., 2020; Ng, Tilg, 2020), то есть заболевание протекает как вирусно-кишечное расстройство. Это заставляет глубоко и детально исследовать роль микробиоты кишечного тракта и конкретные бактерии, продуцирующие компо-

ненты различной природы, прямо или косвенно влияющие на устойчивость/чувствительность к инфекции и тяжести процесса его протекания. Компоненты микробиоты с иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью является одним из таких кандидатов.

У пациентов с диареей вирусные частицы были обнаружены в верхних слоях эпителия пищевода, а также в поглощающих энтероцитах из подвздошной и толстой кишок: маркеры вируса в образцах стула сохраняются дольше, чем в мазках горла; в группе с диареей вдвое чаще наблюдались дополнительные симптомы: головная боль, миалгия или усталость, кашель, выработка мокроты, тошнота и рвота, и длительность лихорадки и одышки достоверно больше. Важно, что прием пробиотических препаратов улучшает симптомы диареи. При диарее целостность кишечного барьера может нарушаться, что ведет к росту системного воспаления и оксидативного стресса. Возможными последствиями этого процесса могут стать нарушения когнитивных функций и развитие вторичных кишечных инфекционных заболеваний, вызванных нарушением микробиома и снижением иммунитета. Несмотря на более тяжелое течение COVID-19 у пациентов с кишечными симптомами, их присоединение не ухудшает прогноз летальности, вероятные предикторы которой – повышенный уровень ферритина и ИЛ-6, а также корреляция с вирусно-обусловленным гиперовоспалением (Mehta et al., 2020).

Иммунный ответ организма на инфекцию COVID-19 подробно описан в обзорах Катанзаро (Catanzaro et al., 2020) и Флориндо с соавт. (Florindo et al., 2020); в нашем обзоре мы кратко описываем цитокины, связанные с этой инфекцией.

ЦИТОКИНЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПРОЯВЛЕНИИ ЦИТОКИНОВОГО “ШТОРМА” ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Цитокины представляют собой небольшие (до 30 кДа) секретируемые пептиды и гликопротеиды, продуцируемые различными типами клеток, лимфоцитами, макрофагами, гранулоцитами, ретикулярными фибробластами, эндотелиальными клетками. Цитокины активны в малых концентрациях (0.001 мкг/мл), являются медиаторами внеклеточного взаимодействия и функционируют как внеклеточные лиганды для специфических рецепторов. Связывание цитокинов с рецепторами приводит через ряд промежуточных стадий к активации транскрипции определенных генов. Цитокины действуют на развитие и гомеостаз иммунной системы, осуществляют контроль за ростом и дифференцировкой клеток крови и участвуют в неспецифических защитных реакциях организма, оказывая влияние на воспалитель-

ные процессы, свертывание крови, кровяное давление (Lepennetier et al., 2019).

За последние 25 лет цитокины стали важны в медицине в качестве диагностических, прогностических и терапевтических агентов при заболеваниях человека. Хотя цитокины сегодня изучаются практически во всех биологических дисциплинах, опосредованные цитокинами эффекты преобладают в иммунологии.

По функциональной активности и месту синтеза цитокины можно разделить на ряд групп: хемокины, факторы роста, интерлейкины. Интерлейкины — цитокины, синтезируемые в основном лейкоцитами, являются частью иммунной системы, могут обладать провоспалительной активностью, обеспечивающей мобилизацию воспалительной реакции, противовоспалительной активностью, ограничивающей процесс воспаления, и иммунорегуляторной активностью. Рассмотрим более подробно несколько типов цитокинов.

Интерлейкин-1 (ИЛ-1). К группе ИЛ-1 относят ИЛ- α , ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-33 и др., а также антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1RA). В настоящее время известно, что ИЛ-1 вовлечен в несколько воспалительных заболеваний, таких как ожирение, атеросклероз, рак, вирусные и паразитарные инфекции, аутовоспалительные синдромы и заболевания печени. Преобладающей циркулирующей изоформой ИЛ-1 является ИЛ-1 β — мощный провоспалительный цитокин, который играет важную роль в регуляции защиты организма от инфекций и повреждений. По структуре представляет собой белковую молекулу. Он продуцируется и секретируется различными типами клеток, например, фибробластами, лимфоцитами, но подавляющее большинство исследований было сосредоточено на его продукции в клетках врожденной иммунной системы, таких как моноциты и макрофаги. ИЛ-1 β продуцируется как неактивный предшественник, называемый про-ИЛ-1 β , в ответ на молекулярные мотивы, которые несут патогены, называемые “патоген-ассоциированные молекулярные паттерны” (PAMP). PAMPs действуют через рецепторы распознавания (PRR) на макрофагах, чтобы регулировать пути, которые контролируют экспрессию генов (Lopez-Castejon, Brough, 2011).

ИЛ-1 β оказывает свое действие посредством связывания с рецептором ИЛ-1 на клеточной поверхности. Другая изоформа — ИЛ-1 α , играет аутокринную роль и находится сегодня под пристальным вниманием. Антагонист ИЛ-1RA действует как приманка для связывания свободного ИЛ-1 и предотвращения взаимодействия его с рецептором (Buckley et al., 2018).

Интерлейкин-6 (ИЛ-6). ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, обладающим как

провоспалительным, так и противовоспалительным действием и играющим важную роль в метаболизме человека, дифференцировке аутоиммунных клеток, лечении заболеваний и т.д. Он может продуцироваться почти всеми стромальными клетками и клетками иммунной системы, включая В-лимфоциты, Т-лимфоциты, макрофаги, моноциты, дендритные клетки, тучные клетки и другие нелимфоцитарные клетки, такие как фибробласты, эндотелиальные клетки, кератиноциты, гломерулярные мезангиальные и опухолевые клетки. Основными активаторами экспрессии ИЛ-6 являются ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) (Jones, Jenkins, 2018). Однако существуют и другие способы стимулирования синтеза ИЛ-6, такие как TLR, простагландины, адипокины, стрессовая реакция и другие цитокины.

Интерлейкин-7 (ИЛ-7). ИЛ-7 является членом семейства цитокинов с общей γ -цепью, которое также включает интерлейкин-2 (ИЛ-2), ИЛ-4, ИЛ-9, ИЛ-15 и ИЛ-21. Непроизводные стромальные клетки костного мозга и эпителиальные клетки являются основными источниками ИЛ-7 (Gonçalves, Duarte, 2019). Как и другие члены семейства, ИЛ-7 передает сигналы через тройной комплекс, образованный его уникальным α -рецептором, ИЛ-7R α (CD127) и общим γ с-рецептором. Это взаимодействие стимулируют белки Janus-киназы (JAK) и сигнального преобразователя и активатора транскрипции (STAT) с последующей активацией путей фосфоинозитол-3-киназы (PI3K)/Akt или Src для облегчения транскрипции гена-мишени. Существует две формы ИЛ-7R: мембраносвязанная и растворимая, которые обладают разными функциями. Связанный с мембраной ИЛ-7R обеспечивает передачу сигнала ИЛ-7, тогда как растворимый ИЛ-7R обеспечивает механизм модуляции контроля. Предполагают, что растворимая форма ИЛ-7R может усиливать передачу сигналов ИЛ-7 и аутоиммунитет. Сигнальный каскад, инициируемый γ с-интерлейкинами и их рецепторами, регулирует гомеостаз естественных киллеров (NK), В- и Т-клеток иммунной системы (Nguyen et al., 2017). Активность и широкий спектр эффектов позволяют предположить, что введение или нейтрализация ИЛ-7 может позволить модулировать иммунную функцию у пациентов с истощением лимфоцитов или даже при аутоиммунных заболеваниях.

Интерлейкин-10 (ИЛ-10). ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином, антагонистом ряда других цитокинов, способным подавлять лихорадочное состояние. По структуре представляет собой белковую молекулу. В качестве клеток, продуцирующих ИЛ-10, выступают Т-клетки, моноциты, макрофаги, В-лимфоциты, кератиноциты и др. Взаимодействуя с Т-клетками, он способен уменьшать продукцию воспалительных цитокинов, снижать активность макрофагов, ин-

терферонов и фактора некроза опухоли (ФНО). При этом стимулирует синтез иммуноглобулина E (IgE), участвующего в развитии иммунной реакции. ИЛ-10 способствует развитию гуморального звена иммунного ответа человека, обуславливая тем самым антипатогенную защиту и аллергическую устойчивость организма. Противовоспалительный эффект ИЛ-10 связан с его способностью ингибировать активацию ядерного фактора “каппа-би” (NF- κ B) и подавлять Тх-1-иммунный ответ. Необходим для восстановления иммунного статуса и тканевого гомеостаза после воспалительного процесса. Наблюдение за активностью ИЛ-10 важно вести у людей пожилого возраста, поскольку возрастные заболевания прогрессируют на фоне длительно текущих воспалительных процессов. Также, повышение уровня ИЛ-10 свидетельствует о почечной недостаточности. Он оказывает влияние на протекание и развитие ишемической болезни сердца. Ему отводится определенная роль в защите мозговых клеток от ишемического повреждения, снижение его уровня в крови больных инсультом расценивают как показание для применения лекарственных средств, защищающих клетки мозга. Увеличение концентрации ИЛ-10 в крови пациентов с опухолями является неблагоприятным признаком, который свидетельствует об усилении опухолевого роста (Серебренникова и др., 2012).

Фактор некроза опухоли α (ФНО- α). ФНО- α является провоспалительным цитокином, по структуре — белковая молекула. В качестве клеток, продуцирующих ФНО- α , выступают моноциты, макрофаги, Т-клетки, кератиноциты, нейтрофилы, астроциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Индукторами могут быть бактериальные продукты, форболовые эфиры, полиэлектролиты. Цитотоксическое действие ФНО- α проявляется в индукции апоптоза, генерации активных форм кислорода (АФК) и окиси азота (NO). Способен индуцировать синтез интерферона γ (ИФН- γ), который стимулирует клетки иммунной системы. ФНО- α является одним из участников индукции воспаления, паракринно стимулируя продукцию ИЛ-8, усиливает ангиогенез и секрецию простагландинов, обуславливает синтез белков острой фазы воспаления. Участие ФНО- α в развитии иммунного ответа определяется усилением пролиферации В- и Т-лимфоцитов; усиливает тимусзависимое антителообразование, ингибирует формирование иммунологической толерантности (Marko, Prka, 2013).

ПРОБИОТИКИ, ПРЕБИОТИКИ И ПОСТБИОТИКИ

На начальном этапе развития микробиологии бактерии с медицинской точки зрения считались чужеродными “захватчиками”, способными вы-

зывать различные заболевания. В соответствии с этим, исследования в области микробиологии были в основном сосредоточены на стремлении уничтожить бактерии с помощью дезинфицирующих средств, антибиотиков и других веществ (Linares et al., 2016).

Первоначальное установление пользы приема отдельных бактерий связывают с именем лауреата Нобелевской премии И.И. Мечникова, которого считают пионером изучения пробиотиков. В начале XX в. И.И. Мечников обнаружил, что “здоровые бактерии”, особенно молочнокислые бактерии, могут оказывать положительное влияние на пищеварение и иммунную систему (Mazloom et al., 2006). Продолжая исследования Мечникова о благотворном влиянии бактерий, Анри Тиссье из Института Пастера во Франции вводил бифидобактерии младенцам, страдающим диареей, после обнаружения бифидобактерий в микробиоте кишечника младенцев, вскармливаемых грудным молоком (Mazloom et al., 2019).

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при введении в макроорганизм в достаточных количествах оказывают положительный эффект на здоровье хозяина (Fijan, 2014; Wang et al., 2016). В 1995 г. Г. Гибсоном был введен термин “пробиотик”. Пробиотиками являются неперевариваемые олигосахариды, такие как фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, лактулоза и инулин, которые могут стимулировать рост полезных кишечных бактерий, в частности лактобацилл и бифидобактерий (Patel, DuPont, 2015). Постбиотики – это нежизнеспособные бактерии, клеточные структуры бактерий, а также продукты метаболизма, которые оказывают положительное влияние на хозяина. Различные продукты метаболизма, продуцируемые пробиотиками, включают: короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), полисахариды, бактериоцины, функциональные пептиды, белки и др. (Johnson et al., 2019). Параллельно с термином “пробиотики” был введен термин “метабиотики” (Shenderov, 2013). Под термином “метабиотики” понимают микрoэкологические средства, созданные на основе низкомолекулярных структурных компонентов, метаболитов и сигнальных молекул бактерий – пробиотиков. Они действуют синергетически на структурные и регуляторные гены клеток макроорганизма, регулируют стабильность метагенома, посттрансляционную модификацию генных продуктов и эпигенетическую регуляцию для поддержания общего состояния здоровья человека (Singh et al., 2018). Термины “метабиотики” и “постбиотики” схожи, имея один и тот же смысл выявления в пробиотиках активных компонентов и установления их механизмов действия. В наших исследованиях мы используем также термин “фармабиотики”. Фармабиотики – это пробиотики и их продукты, для

которых установлены активные компоненты и известен механизм их действия.

Большинство микроорганизмов, признанных на сегодняшний день пробиотиками, являются грамположительными бактериями. В первую очередь, к пробиотикам относятся специально отобранные штаммы лактобацилл и бифидобактерий. В последнее время активно исследуются и другие группы бактерий микробиома кишечника человека – так называемые пробиотики следующего поколения (Chang et al., 2019). Пробиотики и их ингредиенты (компоненты) используются в пищевой и фармацевтической промышленности по трем направлениям: 1) в продуктах питания (ферментированные продукты) с заявленным статусом GRAS (generally recognized as safe) для *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Lactococcus*, который устанавливается управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Mazloom et al., 2019); 2) как диетические добавки, которые часто продаются без рецепта (OTC); 3) как лекарственные препараты (фармацевтические препараты). Категоризация зависит от производителей пробиотиков и показаний к применению, но также зависит от требований различных регулирующих органов (Sanders et al., 2018). Безопасность пищевых продуктов или фармацевтических препаратов, предназначенных для употребления в пищу человеком, включая пробиотики, является первостепенным фактором во избежание любых опасностей для здоровья. Некоторые клинические исследования подтвердили безопасность пробиотиков (по отсутствию токсичности) в различных популяциях, включая здоровых взрослых добровольцев, женщин на поздних сроках беременности и их детей в раннем возрасте, 0–2 лет, госпитализированных и тяжелобольных детей и пациентов с ослабленным иммунитетом. Пробиотики априори должны быть непатогенными, что означает, что они никогда не должны вызывать или усиливать какое-либо заболевание у людей, независимо от источника их потребления, то есть продуктов питания или безрецептурных добавок (Žuntar et al., 2020).

Другими бактериальными пробиотиками, которые все еще изучаются, являются бациллы, энтерококки, лактококки, стрептококки (Behnsen et al., 2013). Также к бактериям, которые могут быть потенциальными пробиотиками, относятся некоторые грамотрицательные бактерии. Лучшим примером этой группы является *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN1917), также известная как препарат “Мутафлор”, который много лет используется в Германии для лечения хронических запоров и колита (Rijkers et al., 2011; Behnsen et al., 2013). В качестве пробиотиков используются и дрожжи, *Saccharomyces cerevisiae* и *Saccharomyces boulardii* (Azad et al., 2018). Нужно подчеркнуть, что пробиотические свойства присущи не видам бакте-

рий, а отдельным штаммам, то есть они исключительно штаммоспецифичны.

Пробиотики получили широкое распространение на мировом рынке здравоохранения, их оборот составлял 42.64 млрд \$ в 2017 г. и, вероятно, достигнет 87.91 млрд \$ к 2026 г. (https://www.researchandmarkets.com/research/fs33tg/global_probiotics?w=5). Существует большое количество пробиотиков, которые содержат различные коктейли из бактерий, разработанные для того, чтобы принести определенную пользу для здоровья, начиная от поддержки иммунной системы (Fata et al., 2018), ЖКТ (Dimidi et al., 2017), контроля уровня холестерина в сыворотке (Ettinger et al., 2014), лечения аллергических заболеваний (Felice et al., 2008), заканчивая облегчением психических расстройств, таких как тревога и депрессия (Pirbağlou et al., 2016; Bastiaanssen et al., 2020; Cerdo et al., 2020).

Было показано, что введение пробиотиков способствует функционированию кишечного барьера (Ohland, Macnaughton, 2010). Например, лактобациллы модулируют экспрессию многочисленных генов, кодирующих белки соединения для адгезии, такие как E-кадгерин, В-катенин в модели клеточного барьера T84 (Hummel et al., 2012). Кроме того, пробиотик EcN1917 не только предотвращает нарушение слизистого барьера, вызванного патогенной *E. coli*, но также восстанавливает целостность клеток T84 и Сасо-2. Этот эффект был опосредован повышенной экспрессией и изменением положения белков плотных контактов zonula occludens (ZO-2) и протеинкиназы С (PKC), что привело к реконструкции комплекса плотных контактов (Zyrek et al., 2007). Некоторые из основных макромолекулярных компонентов эпителиальной слизи включают гликопротеины муцина и могут иметь значение в развитии метаболического синдрома. Пробиотики, способствующие секреции слизи, могут улучшить барьерную функцию кишечника и исключить патогены. Одним из примеров является введение крысам в течение 7 дней пробиотика VSL#3, от которого наблюдалось 60-кратное увеличение экспрессии *MUC 2*, а также повышенная секреция муцина. Кроме того, VSL#3 (смесь пробиотиков и пребиотиков) совместно защищает эпителиальный барьер и увеличивает экспрессию белков плотных контактов за счет активации путей p38 и внеклеточной киназы (Dai et al., 2012).

Отбор и оценка пробиотических кандидатов требуют комплексного подхода, включающего несколько этапов.

Первым этапом отбора штаммов потенциальных пробиотиков является оценка общих пробиотических свойств бактерий, которая обычно проводится *in vitro*. Штаммы отбираются по способности сохраняться в организме хозяина. Они

должны быть устойчивы к ферментам, присутствующим в полости рта, таким как амилаза и лизоцим; должны выдерживать специфическую среду желудка (низкий pH, желудочный сок, пепсин) и кишечника (панкреатин и желчные кислоты). Определяется также способность потенциальных пробиотиков колонизировать эпителиальные клетки ЖКТ. Адгезия микробов к эпителиальным клеткам связана как с аутоагрегационной способностью, так и с гидрофобными свойствами клеточной поверхности, которые улучшают взаимодействие между бактериями и эпителиальными клетками человека. Например, было продемонстрировано, что некоторые белки *Lactobacillus* способствуют адгезии на слизистой. Кроме того, пробиотики этого рода демонстрируют поверхностные адгезины, которые облегчают прикрепление к слизистому слою в кишечнике хозяина. Одним из таких белков является MUB (слизисто-связывающий белок), продуцируемый *Lactobacillus reuteri*. *Bifidobacterium animalis* также имеет поверхностные белки, которые взаимодействуют с энтероцитами человека и имеют множество функциональных значений, включая облегчение колонизации за счет деградации внеклеточного матрикса клеток или путем обеспечения тесного контакта с поверхностью эпителия (Mazloom et al., 2019). Понимание механизмов колонизации кишечника как при нормальных, так и при воспалительных состояниях имеет важное значение для разработки пробиотиков для конкретного применения.

Важным свойством является способность подавлять рост патогенных бактерий. При отборе пробиотических штаммов оценивается их способность продуцировать активные внеклеточные метаболиты в результате синтеза (пероксид водорода, бактериоцины, уксусная и молочные кислоты, ферменты, низкомолекулярные пептиды, экзополисахариды (ЭПС) и др.) и путем преобразования углеводов, белков и др. компонентов пищи. Было показано, что лактобациллы и бифидобактерии подавляют множество патогенов, включая *E. coli*, *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes* и ротавирус (Chenoll et al., 2011). Одним из способов, которыми пробиотики проявляют эти эффекты является стерическое изменение рецепторов энтероцитов, ограничивающее прикрепление патогенных бактерий (Cocconnier et al., 1993).

На следующем этапе оценивается безопасность штаммов. Есть несколько способов оценки пробиотиков. Особое внимание можно уделить внутренним (непатогенным) свойствам различных штаммов и видов, их фармакокинетическим (ФК) свойствам и взаимодействиям штамм-хозяин. Внутренние свойства, такие как деконъюгация солей желчных кислот, деградация муцина или агрегация тромбоцитов, которые ответственны за колонизацию сердечного клапана и образо-

вание нежелательных метаболитов, опасных для здоровья человека, могут быть изучены *in vitro* (Kothari et al., 2019). Выживаемость пробиотика, которая различается для разных видов бактерий, а именно, конкретного штамма, определяется *in vivo* в собранных образцах фекалий. Другие подходы включают интубацию кишечника или выполнение биопсии слизистой оболочки (Gao et al., 2020).

Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций (ФАО) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предоставили рекомендации по оценке безопасности пробиотиков, используемых в пищевых продуктах. А именно, рекомендуется, чтобы пробиотические штаммы были охарактеризованы серией проверок (специфичность штамма связана с пробиотическими эффектами), которые позволят определить возможные риски для здоровья. Серия проверок включает тестирование антибиотических свойств сопротивления, метаболической активности и образование нежелательных продуктов, например, желчных солей деконъюгации, или д-лактатной продукции. Кроме того, должна быть возможность оценить неблагоприятные эффекты для потребителей с помощью эпидемиологических исследований, а также проверить выработку токсинов и гемолитическую активность пробиотиков после их приема. Анализы также должны проверять свойства пробиотиков на животных моделях, у которых будет ослаблен иммунитет. Кроме того, оценка безопасности пробиотиков должна включать тесты на антимуtagenные, антиканцерогенные, непатогенные и пробиотические свойства (Pradhan et al., 2020). Тем не менее, консультация специалиста в области здравоохранения всегда оправдана, чтобы избежать каких-либо проблем, независимо от причин использования пробиотиков, особенно в случае серьезного заболевания или госпитализации, которая требует тщательного наблюдения за пациентами.

Далее оценивают специфические полезные свойства штаммов (противовоспалительных, иммуномодулирующих) (De Melo Pereira et al., 2018), и в результате комплексных исследований отбираются штаммы, которые одновременно представляют наибольшее количество функциональных свойств и не обладают отрицательными признаками. Накопленные доказательства, демонстрирующие взаимосвязь микроорганизма с аспектами, неотъемлемыми для здоровья и благополучия людей, помогли разработать новые стратегии отбора пробиотиков.

ИММУНОБИОТИКИ В БОРЬБЕ С COVID-19: АДЬЮВАНТЫ ДЛЯ ВАКЦИН, ФАРМАБИОТИКИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОТЫ

Сегодня одной из актуальных задач медицинских и биологических наук является создание средств биологической защиты от вирусных возбудителей респираторных заболеваний человека. В связи с быстрым распространением и высокой инвазивностью нового вируса SARS-CoV-2 и отсутствием эффективных терапевтических средств борьбы с ним, научным и медицинским сообществом ставится первоочередная задача разработки профилактических мероприятий против инфекций COVID-19 среди населения (Momtazmanesh et al., 2020).

Вакцинация считается наиболее эффективным способом профилактики подобных заболеваний. В настоящее время во всем мире принимаются активные усилия по разработке подходящей вакцины против COVID-19 и уже разрабатываются более 200 кандидатов в вакцины на основе различных технологических платформ и подходов (Le et al., 2020; Florindo et al., 2020). Эффективная вакцина должна быть способна индуцировать выработку высоких титров нейтрализующих антител для предотвращения присоединения вируса к рецепторам клетки-хозяина. Однако, для получения защитных уровней антител вакцина может потребовать многократного применения, высокой дозы или помощь от действия других иммуностимулирующих молекул — адьювантов. Под адьювантами подразумевают любые соединения, действующие неспецифично и повышающие специфичный иммунный ответ на вводимые вместе с ними антигены. Подходящий адьювант, включенный в вакцинные препараты, не только должен помочь в выработке прочного иммунного ответа, но и, возможно, позволит уменьшить количество применяемого антигена и потребность в многократном использовании дополнительных доз вакцины.

На сегодняшний день разработано и используется при вакцинации незначительное число адьювантов. Однако, именно адьюванты помогают увеличивать клеточный иммунитет, корректировать правильный иммунный ответ у новорожденных и пожилых людей, позволяют улучшать действие разового применения вакцины и индуцируют лучший перекрестно-защитный иммунитет. Идеальный адьювант стимулирует долгоживущую защитную реакцию от вируса без реактогенности или токсичности. Выбор эффективного адьюванта приобретает сегодня решающее значение при создании и использовании вакцин определенных типов (на белковой и РНК-основе) против COVID-19. Уже имеются результаты экспериментальных исследований адьювантной вакци-

ны против коронавирусов, подобных SARS-CoV-19 (Gupta T., Gupta S., 2020). Ряд фармкомпаний разрабатывают адьювантные вакцины, например, *Novartis*, *Novartis*, *Novartis*. Они используют известные лицензированные адьюванты: AS03, MF59 и CPG1018. Однако, сегодня в основном разрабатываются и используются адьюванты на основе различных химических соединений (Gupta T., Gupta S., 2020). Но, отбираются и испытываются в качестве адьювантов и различные иммуномодулирующие бактерии, и их компоненты, включая носителей патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP), потенцирующих иммунный ответ. В частности, описано адьювантное действие молочнокислых бактерий (Pouwels et al., 1998), компонентов бактериальной стенки (bacterial cell wall components) (Bessler et al., 1997), фибронектин связывающего белка 1 (fibronectin-binding protein 1) *Streptococcus pyogenes* (Medina et al., 1998), поверхностных флагеллинов (Mizel, Bates, 2010) и другие. Показано адьювантное действие лактобацилл и бифидобактерий при противовирусной вакцинации (Barbieri et al., 2013), противострептококковой вакцинации (Леонтьева и др., 2016), противоаллергической вакцинации (van Overtvelt et al., 2012). Показано, что лактобациллы, введенные интраназально, повышают местный мукозальный иммунитет, а также влияют на системные механизмы иммунной защиты, повышая устойчивость к заражению респираторно-синцитиальным вирусом (Tomosada et al., 2013) или вирусом гриппа. Использование пробиотических микроорганизмов для усиления иммунного ответа и повышения резистентности организма к респираторным инфекциям сегодня является перспективным направлением. К эффектам, обусловленным адьювантным и иммуномодулирующим действием пробиотиков, можно отнести повышение титра специфических антител, возрастание активности Th1- и/или Th17-клеток, усиление местного мукозального иммунитета, помимо их защиты от инфекций непосредственно на слизистой и через взаимодействие с врожденной иммунной системой (Abdo et al., 2019).

Молочнокислые бактерии были оценены как непарентеральные живые вакцинные векторы. Клинические исследования с участием 50 добровольцев показали, что пероральный прием лактобациллы *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716 усиливает эффекты вакцинации против гриппа, повышая активность Th1-клеток и уровень вакцинспецифических IgA после вакцинации (Olivares et al., 2007). Было продемонстрировано, что пробиотики могут индуцировать IgA-секрецию для поддержания иммунного надзора (Lemme-Dumit et al., 2018). Как представители комменсальной микрофлоры пробиотические лактобациллы способны стимулировать механизмы иммунной защиты,

влияя на изменения секреции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов.

При исследовании иммуномодулирующей активности штаммов бактерий *in vitro* как правило используют культуры клеток кишечника (Caco-2, HT-29) или иммунцитов (EC-6, THP-1). *In vivo* подобные эксперименты проводят на лабораторных животных (здоровых, с дефектами иммунной системы, гнотобионтах, а также имеющих экспериментальную инфекционную и неинфекционную патологию) (Федорова, Даниленко, 2014).

Различные исследования показали, что бактерии, обладающие способностью модулировать кишечный и системный иммунные ответы, могут быть использованы для профилактики от бактериальных и вирусных респираторных инфекций (Eguchi et al., 2017). Пептидогликан из иммунобиотика *L. rhamnosus* CRL1505 улучшил респираторный противовирусный врожденный иммунный ответ и уменьшил трансмиграцию бактерий через легкие и воспалительные повреждения легких у новорожденных мышей (Clua et al., 2017). Мета-анализ, опубликованный Гао с соавт. (Hao et al., 2011) и другими исследователями, продемонстрировал эффективность пробиотиков в снижении частоты и продолжительности острых респираторных инфекций вирусного происхождения и необходимости проведения нескольких курсов антибиотикотерапии (King et al., 2019).

Пробиотики могут модулировать иммунную систему через связывание своих клеточных компонентов: липотейхоевых кислот, пептидогликанов, белков S-слоя, нуклеиновых кислот и др. с TLR, NOD-подобными рецепторами, лектиновыми рецепторами C-типа (CLR), экспрессирующими в клетках слизистой оболочки (Delgado et al., 2020). Важно, что вариации в профилях этих клеточных компонентов коррелируют дифференциально с иммуномодулирующими способностями пробиотических штаммов (Bron et al., 2012). Различные фракции (postbiotics), изолированные из культуры *Bacillus coagulans* (надосадочная жидкость, фрагменты клеточной стенки) вызывают продукцию противовоспалительных цитокинов и стимулирование T-хелперных (Th)2-зависимых иммунных реакций (Jensen et al., 2010). Важно отметить, что разные штаммы бифидобактерий и лактобацилл и их компоненты оказывают различный по степени выраженности иммуномодулирующий эффект (Аверина и др., 2015). В работе Тонетти с соавт. (Tonetti et al., 2019) на примере штамма *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 был показан штамм-зависимый адьювантный иммуномодулирующий эффект. Назальное введение только штамма *L. rhamnosus* CRL1505 было способно улучшить как гуморальные, так и клеточные адаптивные иммунные реакции, индуцированные инфекцией IFV или вакцинацией у мы-

шей. Более высокие уровни IFV-специфических IgA и IgG, а также ИФН- γ были обнаружены в сыроворотке крови и дыхательных путях.

До сих пор пока не появилось публикаций по оценке пробиотиков как дополнительной терапии при инфекции COVID-19. Однако появляются работы по изучению взаимосвязи между микробиомом и восприимчивостью к COVID-19 (Gou et al., 2020), а также оценивается способность различных штаммов пробиотиков снижать вирусную нагрузку через различные механизмы действия. Исследовательская группа в Бельгии изучает потенциал специфических штаммов лактобацилл для уменьшения в носоглотке и ротовой полости вирусной активности через усиление барьера и противовоспалительного действия пробиотика для уменьшения риска вторичного бактериального инфицирования при COVID-19 (International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics board of directors, 2020). В обзорной работе Вилена, Китазава (Villena, Kitazawa, 2020) обобщаются знания о клеточных и молекулярных механизмах, участвующих в процессе повышения противовирусной защиты органов дыхания через действие иммунобиотических бактерий, например, *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505. Способность пробиотических бактерий усиливать действие интерферонов I типа и противовирусных факторов в дыхательных путях, стимулирование реакции Th1-клеток и выработки антител, а также регулирование воспаления и активация свертывания крови во время течения вирусной инфекции, уменьшение повреждения тканей и сохранение функционирования легких четко указывают на потенциал иммунобиотиков благоприятно влиять на иммунный ответ против вируса SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 заставила мобилизовать усилия ученых всего мира на решение задач по ее сдерживанию и преодолению кратко- и долгосрочных последствий. Кроме разработки эффективных вакцин и адекватных диагностикомов встает задача создания иммуномодулирующих препаратов нового поколения для профилактики и лечения инфекции COVID-19. Особенности протекания заболевания: мощный цитокиновый “шторм” и последующий оксидативный стресс, разрушающие различные органы человека, включая головной мозг. Эти факты обращают внимание на ключевое нарушение в функционировании иммунной системы, приводящее к деструктивным воспалительным процессам.

Известно, что нарушения в микробиоте ЖКТ — дисбиоз — коррелирует, а возможно, и приводит к воспалительным процессам (Levy et al., 2017; Tiffany, Bäumlner, 2019) как в самом кишечнике, так и в других органах и тканях человека. Это дает ос-

нование полагать, что снятие цитокинового “шторма”, оксидативного стресса и его последствий для всех органов и систем человека возможно путем использования иммуномодулирующего и антиоксидантного потенциала микробиоты. Коррекция микробиоты может осуществляться, в первую очередь, с использованием разрабатываемых в последнее время препаратов иммунобиотиков (Villena, Kitazawa, 2020; Dyakov et al., 2020) и пробиотиков с антиоксидантным потенциалом (Marsova et al., 2018, 2020a,b). Микробиом стрессоустойчивых людей может быть использован как источник нового поколения фармабиотиков и метабиотиков на их основе (Шендеров и др., 2019). В качестве фармабиотиков могут быть использованы не только живые культуры пробиотических бактерий, но и отдельные белки, обладающие способностью с помощью того или иного механизма регулировать уровень цитокинов в организме человека. Например, как это было показано в работе Дьякова с соавт. (Dyakov et al., 2020), путем связывания белка FN3 с фактором некроза опухоли.

Очевидной становится задача приведения в состояние, близкое к норме, микробиома людей с дисбактериозом, перед вакцинацией. В настоящее время интенсивно ведутся работы по поиску в геноме человека композиции мутаций, придающих устойчивость организма к инфекции COVID-19. Учитывая, что иммуномодулирующих и антиоксидантных потенциалы микробиома человека определяют в целом гомеостаз организма и потенциальную устойчивость к инфекции COVID-19, следует искать биомаркеры микробиома, определяющие эту устойчивость. Исследования в этом направлении уже проводятся (Gou et al., 2020). В отличие от генетических маркеров в геноме человека биомаркеры микробиоты (бактерии и содержащие их гены) являются удобными объектами для создания соответствующих препаратов фармабиотиков.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Леонтьева Г.Ф., Крамская Т.А., Суворов А.Н. и др. Использование лактобацилл в качестве адьювантов при интранальной иммунизации химерной пневмококковой вакциной // Мед. иммунол. 2016. Т. 18 (6). С. 545–554.

- Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса // Сиб. мед. журн. 2012. Т. 8. С. 5–7.
- Федорова И.А., Даниленко В.Н. Иммуногенные свойства пробиотического компонента микробиоты желудочно-кишечного тракта человека // Успехи соврем. биол. 2014. Т. 134 (2). С. 99–110.
- Шендеров Б.А., Каченко Е.И., Захарченко М.М., Синица А.В. Метабиотики: перспективы, вызовы и возможности // Мед. алфавит. 2019. Т. 2 (13). С. 43–48.
- Юнес Р.А., Полуэктова Е.У., Даниленко В.Н. и др. Отбор бактерий-симбионтов рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* по их способности синтезировать гамма-аминомасляную кислоту – один из подходов в получении психобиотиков // Вестн. РУДН. Серия: Экол. и безопасн. жизнедеят. 2016. Т. 136 (4). С. 67–79.
- Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
- Abdo Z., LeCureux J., Dean G.A. Impact of oral probiotic *Lactobacillus acidophilus* vaccine strains on the immune response and gut microbiome of mice // PLoS One. 2019. V. 14. P. e0225842.
- Ambade A., Mandrekar P. Oxidative stress and inflammation: essential partners in alcoholic liver disease // Int. J. Hepatol. 2012. V. 2012. P. 9.
- Averina O.V., Danilenko V.N. Human intestinal microbiota: role in development and functioning of the nervous system // Microbiology (Russian Federation). 2017. V. 86. № 1. P. 5–24.
- Averina O.V., Ermolenko E.I., Suvorov A.N. et al. Influence of probiotics on cytokine production in the *in vitro* and *in vivo* systems // Med. Immunol. 2015. V. 17 (5). P. 443–454.
- Averina O.V., Kovtun A., Danilenko V.N. et al. The bacterial neurometabolic signature of the gut microbiota of young children with autism spectrum disorders // J. Med. Microbiol. 2020. V. 69 (4). P. 1–14.
- Azad A.K., Sarker M., Li T., Yin J. Probiotic species in the modulation of gut microbiota: an overview // BioMed. Res. Internat. 2018. P. 8.
- Barbieri N., Villena J., Herrera M., Alvarez S. et al. Nasally administered *Lactobacillus rhamnosus* accelerate the recovery of humoral immunity in B lymphocyte deficient malnourished mice // J. Nutr. 2013. V. 143 (2). P. 227–235.
- Barko P.C., McMichael M.A., Swanson K.S., Williams D.A. The gastrointestinal microbiome: a review // J. Vet. Intern. Med. 2018. V. 32 (1). P. 9–25.
- Bastiaanssen T., Cusotto S., Cryan J. et al. Gutted! Unraveling the role of the microbiome in major depressive disorder // Harv. Rev. Psych. 2020. V. 28 (1). P. 26–39.
- Behnsen J., Deriu E., Raffatellu M. Probiotics: properties, examples, and specific applications // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2013. V. 3 (3). P. a010074.
- Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic immunity and the microbiota // Immunity. 2017. V. 46 (4). P. 562–576.
- Bessler W.G., Huber M., Baier W. Bacterial cell wall components as immunomodulators-II. The bacterial cell wall extract OM-85 BV as unspecific activator, immunogen and adjuvant in mice // Int. J. Immunopharmacol. 1997. V. 19 (9–10). P. 551–558.
- Blumberg R., Powrie F. Microbiota, disease, and back to health: a metastable journey // Sci. Transl. Med. 2012. V. 4 (137). Art. 137rv7.
- Bron P.A., van Baarlen P., Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa // Nat. Rev. Microbiol. 2011. V. 10 (1). P. 66–78.
- Buckley L.F., Viscusi M.M., van Tassell B.W., Abbate A. Interleukin-1 blockade for the treatment of pericarditis // Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother. 2018. V. 4 (1). P. 46–53.
- Catanzaro M., Fagiani F., Lanni C. et al. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2 // Sign. Transduct. Target Ther. 2020. V. 5. Art. 84.
- Cerdo T., Dieguez E., Campoy C. Impact of gut microbiota on neurogenesis and neurological diseases during infancy // Curr. Opin. Pharmacol. 2020. V. 50. P. 33–37.
- Chang C., Lin T., Lai H. et al. Next generation probiotics in disease amelioration // J. Food. Drug. Anal. 2019. V. 27 (3). P. 615–622.
- Cheng L., Liu Y., Tsai Y. et al. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders // J. Food. Drug. Anal. 2019. V. 27 (3). P. 632–648.
- Chenoll E., Casinos B., Genoves S. et al. Novel probiotic *Bifidobacterium bifidum* CECT 7366 strain active against the pathogenic bacterium *Helicobacter pylori* // Appl. Environ. Microbiol. 2011. V. 77 (4). P. 1335–1343.
- Cianci R., Pagliari D., Gambassi G. et al. The microbiota and immune system crosstalk in health and disease // Med. Inflamm. 2018. V. 2018. Art. 2912539.
- Clua P., Kanmani P., Villena J. et al. Peptidoglycan from immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* improves resistance of infant mice to respiratory syncytial viral infection and secondary pneumococcal pneumonia // Front. Immunol. 2017. V. 8. Art. 948.
- Cocconnier M.H., Bernet M.F., Servin A.L. et al. Adhering heat-killed human *Lactobacillus acidophilus*, strain LB, inhibits the process of pathogenicity of diarrhoeagenic bacteria in cultured human intestinal cells // J. Diarrhoeal. Dis. Res. 1993. V. 11 (4). P. 235–242.
- Cryan J.F., O’Riordan K.J., Dinan T.G. et al. The microbiota-gut-brain axis // Physiol. Rev. 2019. V. 99 (4). P. 1877–2013.
- Dai C., Zhao D.H., Jiang M. VSL#3 probiotics regulate the intestinal epithelial barrier *in vivo* and *in vitro* via the p38 and ERK signaling pathways // Int. J. Mol. Med. 2012. V. 29 (2). P. 202–208.
- De Melo Pereira G.V., de Oliveira Coelho B., Soccol C.R. et al. How to select a probiotic? A review and update of methods and criteria // Biotechnol. Adv. 2018. V. 36 (8). P. 2060–2076.
- Delgado S., Sánchez B., Ruiz L. et al. Molecules produced by probiotics and intestinal microorganisms with immunomodulatory activity // Nutrients. 2020. V. 12 (2). P. 1–14.
- Derrien M., van Hylckama Vlieg J.E. Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota // Trends. Microbiol. 2015. V. 23 (6). P. 354–366.

- Dharmage S.C., Lodge C.J., Allen K.J.* Antibiotics and risk of asthma: a debate that is set to continue // *Clin. Exp. Allergy*. 2015. V. 45 (1). P. 6–8.
- Dimidi E., Christodoulides S., Whelan K.* Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation // *Adv. Nutr.* 2017. V. 8 (3). P. 484–494.
- Dyakov I.N., Mavletova D.A., Danilenko V.N. et al.* FN3 protein fragment containing two type III fibronectin domains from *B. longum* GT15 binds to human tumor necrosis factor alpha *in vitro* // *Anaerobe*. 2020. V. 65. Art. 102247.
- Eguchi K., Fujitani N., Nakagawa H., Miyazaki T.* Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055 // *Sci. Rep.* 2019. V. 9 (1). Art. 4812.
- Ettinger G., MacDonald K., Reid G., Burton J.P.* The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health // *Gut Microbes*. 2014. V. 5 (6). P. 719–728.
- Fata G.L., Weber P., Mohajeri M.H.* Probiotics and the gut immune system: indirect regulation // *Probiotics. Antimicrob. Proteins*. 2018. V. 10 (1). P. 11–21.
- Felice G.D., Barletta B., Boirivant M. et al.* Use of probiotic bacteria for prevention and therapy of allergic diseases: studies in mouse model of allergic sensitization // *J. Clin. Gastroenterol.* 2008. V. 3 (1). P. 130–132.
- Fijan S.* Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature // *Int. J. Environ. Res. Publ. Health*. 2014. V. 11 (5). P. 4745–4767.
- Florindo H.F., Kleiner R., Satchi-Fainaro R. et al.* Immune-mediated approaches against COVID-19 // *Nat. Nanotechnol.* 2020. V. 15. P. 630–645.
- Foster J.A., Neufeld K.M.* Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression // *Trends Neurosci.* 2013. V. 36 (5). P. 305–312.
- Fung T.C., Olson C.A., Hsiao E.Y.* Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease // *Nat. Neurosci.* 2017. V. 20 (2). P. 145–155.
- Galdeano C.M., Perdígón G.* The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity // *Clin. Vacc. Immunol.* 2006. V. 13 (2). P. 219–226.
- Gao X., Liu J., Sun M. et al.* A brief review of nutraceutical ingredients in gastrointestinal disorders: evidence and suggestions // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21 (5). Art. 1822.
- Gilbert J. A., Quinn R.A., Knight R. et al.* Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease // *Nature*. 2016. V. 535 (7610). P. 94–103.
- Gilbert J.A., Blaser M.J., Caporaso J.G. et al.* Current understanding of the human microbiome // *Nat. Med.* 2018. V. 24 (4). P. 392–400.
- Gómez-Llorente C., Muñoz S., Gil A.* Role of Toll-like receptors in the development of immunotolerance mediated by probiotics // *Proc. Nutr. Soc.* 2010. V. 69 (3). P. 381–389.
- Gonçalves R.S.G., Duarte A.L.B.P.* IL-7 is a key driver cytokine in spondyloarthritis? // *J. Immunol. Res.* 2019. V. 2019. Art. 7453236.
- Gou W., Fu Y., Zheng J. et al.* Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19 // *medRxiv*. 2020. P. 1–44.
- Gralinski L.E., Menachery V.D.* Return of the coronavirus: 2019-nCoV // *Viruses*. 2020. V. 12 (2). Art. 135.
- Grosicki G.J., Fielding R.A., Lustgarten M.S.* Gut microbiota contribute to age-related changes in skeletal muscle size, composition, and function: biological basis for a gut-muscle axis // *Calcif. Tiss. Int.* 2018. V. 102 (4). P. 433–442.
- Gupta T., Gupta S.K.* Potential adjuvants for the development of a SARS-CoV-2 vaccine based on experimental results from similar coronaviruses // *Int. Immunopharmacol.* 2020. V. 86. P. 1–13.
- Hao Q., Dong B.R., Wu T.* Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. V. 2. Art. CD006895.
- Hooper D.U., Adair E.C., O'Connor M.I. et al.* A global synthesis reveals biodiversity loss as a major driver of ecosystem change // *Nature*. 2012. V. 486 (7401). P. 105–108.
- Hummel S., Veltman K., Schmidt M.A. et al.* Differential targeting of the e-cadherin/beta-catenin complex by gram-positive probiotic lactobacilli improves epithelial barrier function // *Appl. Environ. Microbiol.* 2012. V. 78 (4). P. 1140–1147.
- Jensen G.S., Benson K.F., Carter S.G., Endres J.R.* Gated-BC30™ cell wall and metabolites: anti-inflammatory and immune modulating effects *in vitro* // *BMC Immunol.* 2010. V. 11. Art.15.
- Jin X., Lian J.S., Zhang X.L. et al.* Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // *Gut*. 2020. V. 69 (6). P. 1002–1009.
- Johnson C.N., Kogut M.H., Arsenault R.J. et al.* Administration of a postbiotic causes immunomodulatory responses in broiler gut and reduces disease pathogenesis following challenge // *Microorganisms*. 2019. V. 7 (8). Art. 268.
- Jones S.A., Jenkins B.J.* Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer // *Nat. Rev. Immunol.* 2018. V. 18 (12). P. 773–789.
- Kastl A.J., Terry N.A., Wu G.D., Albenberg L.G.* The structure and function of the human small intestinal microbiota: current understanding and future directions // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. V. 9 (1). P. 33–45.
- King S., Tancredi D., Merenstein D. et al.* Does probiotic consumption reduce antibiotic utilization for common acute infections? A systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Public. Health*. 2019. V. 29 (3). P. 494–499.
- Klimina K.M., Voroshilova V.N., Danilenko V.N. et al.* Toxin-antitoxin systems: a tool for taxonomic analysis of human intestinal microbiota // *Toxins*. 2020. V. 12 (6). Art. 388.
- Kothari D., Patel S., Kim S.K.* Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: a review // *Biomed. Pharmacother.* 2019. V. 111. P. 537–547.

- Le T.T., Andreadakis Z., Mayhew S. et al. The COVID-19 vaccine development landscape // Nat. Rev. Drug. Discov. 2020. V. 19 (5). P. 305–306.
- Lemme-Dumit J.M., Polti M.A., Galdeano C.M. et al. Probiotic bacteria cell walls stimulate the activity of the intestinal epithelial cells and macrophage functionality // Benef. Microbes. 2018. V. 9 (1). P. 153–164.
- Lepennetier G., Hracsko Z., Kowarik M.C. Cytokine and immune cell profiling in the cerebrospinal fluid of patients with neuro-inflammatory diseases // J. Neuroinflammation. 2019. V. 16. Art. 219.
- Levy M., Kolodziejczyk A.A., Elinav E. et al. Dysbiosis and the immune system // Nat. Rev. Immunol. 2017. V. 17 (4). P. 219–232.
- Li H., Liu S., Tang C. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives // Int. J. Antimicrob. Agents. 2020. V. 55 (5). Art. 105951.
- Lin L., Jiang X., Mai L. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection // Gut. 2020. V. 69 (6). P. 997–1001.
- Linares D.M., Ross P., Stanton C. Beneficial microbes: the pharmacy in the gut // Bioengineered. 2016. V. 7 (1). P. 11–20.
- Lopez-Castejon G., Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion // Cyt. Growth Fact. Rev. 2011. V. 22 (4). P. 189–195.
- Lozupone C., Faust K., Knight R. et al. Identifying genomic and metabolic features that can underlie early successional and opportunistic lifestyles of human gut symbionts // Gen. Res. 2012. V. 22 (10). P. 1974–1984.
- Lu Y., Li X., Zhang D. et al. Toll-like receptors and inflammatory bowel disease // Front. Immunol. 2018. V. 9. Art. 72.
- Marco M.L., Pavan S., Kleerebezem M. Towards understanding molecular modes of probiotic action // Curr. Opin. Biotechnol. 2006. V. 17 (2). P. 204–210.
- Marko B., Prka L. Anti-TNF therapy in treatment of luminal Crohn's disease // Acta. Med. Croatica. 2013. V. 67 (2). P. 179–189.
- Marsova M., Abilev S., Danilenko V. et al. A bioluminescent test system reveals valuable antioxidant properties of lactobacillus strains from human microbiota // World J. Microbiol. Biotechnol. 2018. V. 34 (2). Art. 27.
- Marsova M., Odorskaya M., Danilenko V. et al. The *Lactobacillus brevis* 47 f strain protects the murine intestine from enteropathy induced by 5-fluorouracil // Microorganisms. 2020a. V. 8 (6). Art. 876.
- Marsova M., Poluektova E., Danilenko V. et al. Protective effects of *Lactobacillus fermentum* U-21 against paraquat-induced oxidative stress in *Caenorhabditis elegans* and mouse models // World J. Microbiol. Biotechnol. 2020b. V. 36 (7). Art. 104.
- Mazloom K., Siddiqi I., Covasa M. Probiotics: how effective are they in the fight against obesity? // Nutrients. 2019. V. 11 (2). Art. 258.
- Medina E., Talay S.R., Chhatwal G.S., Guzman C.A. Fibronectin-binding protein 1 of *Streptococcus pyogenes* is a promising adjuvant for antigens delivered by mucosal route // Eur. J. Immunol. 1998. V. 28 (3). P. 1069–1077.
- Mehta P., McAuley D.F., Manson J.J. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // Lancet. 2020. V. 395. P. 1033–1034.
- Mizel S.B., Bates J.T. Flagellin as an adjuvant: cellular mechanisms and potential // J. Immunol. 2010. V. 185 (10). P. 5677–5682.
- Moal V.L. Anti-infective activities of *Lactobacillus* strains in the human intestinal microbiota: from probiotics to gastrointestinal anti-infectious biotherapeutic agents // Clin. Microbiol. Rev. 2014. V. 27 (2). P. 167–199.
- Momtazmanesh S., Ochs H.D., Rezaei N. et al. All together to fight COVID-19 // Am. J. Trop. Med. Hyg. 2020. V. 102 (6). P. 1181–1183.
- Montalban-Arques A., Schryver P.D., Galindo-Villegas J. et al. Selective manipulation of the gut microbiota improves immune status in vertebrates // Front. Immunol. 2015. V. 6. Art. 512.
- Mukhopadhyaya I., Segal J.P., Hold G.L. et al. The gut virome: the 'missing link' between gut bacteria and host immunity? // Therap. Adv. Gastroenterol. 2019. V. 12. Art. 1756284819836620.
- Ng S.C., Tilg, H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye // Gut. 2020. V. 69 (6). P. 973–974.
- Nguyen V., Mendelsohn A., Larrick J.W. Interleukin-7 and immunosenescence // J. Immunol. Res. 2017. V. 2017. Art. 4807853.
- Novik G., Savich V. Beneficial microbiota. Probiotics and pharmaceutical products in functional nutrition and medicine // Microb. Infect. 2020. V. 22 (1). P. 8–18.
- Ohland C.L., Macnaughton W.K. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2010. V. 298 (6). Art. 807–819.
- Oleskin A.V., Shenderov B.A. Probiotics and psychobiotics: the role of microbial neurochemicals // Prob. Antimicrob Proteins. 2019. 11 (4). P. 1071–1085.
- Olivares M., Díaz-Ropero M.P., Xaus J. et al. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination // Nutrition. 2007. V. 23 (3). P. 254–260.
- Ottman N., Smidt H., de Vos W.M., Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2012. V. 2. Art. 104.
- Patel R., DuPont H.L. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics // Clin. Infect. Dis. 2015. V. 60 (2). P. 108–121.
- Peri F., Calabrese V., Piazza M., Cighetti R. Synthetic molecules and functionalized nanoparticles targeting the LPS-TLR4 signaling: a new generation of immunotherapeutics // Pure. Appl. Chem. 2012. V. 84. P. 97–106.
- Pirbaglou M., Katz J., Ritvo P. et al. Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials // Nutr. Res. 2016. V. 36 (9). P. 889–898.
- Pouwels P.H., Leer R.J., Hejne den Bak-Glashouwer M.J. et al. Lactic acid bacteria as antigen delivery vehicles for oral immunization purposes // Int. J. Food Microbiol. 1998. V. 41 (2). P. 155–167.
- Pradhan D., Mallappa R.H., Grover S. Comprehensive approaches for assessing the safety of probiotic bacteria // Food Control. 2020. V. 108. Art. 106872.

- Rhee S.H., Pothoulakis C., Mayer E. A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2009. V. 6 (5). P. 306–314.
- Rijkers G.T., de Vos W.M., Marteau P. Health benefits and health claims of probiotics: bridging science and marketing // Br. J. Nutr. 2011. V. 106 (9). P. 1291–1296.
- Sanders M.E., Merenstein D., Merrifield C.A., Hutkins R. Probiotics for human use // Nutr. Bull. 2018. V. 43. P. 212–225.
- Shenderov B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception // Microb. Ecol. Health. Dis. 2013. Art. 24. P. 20399.
- Shreiner A.B., Kao J.Y., Young V.B. The gut microbiome in health and in disease // Curr. Opin. Gastroenterol. 2015. V. 31 (1). P. 69–75.
- Singh A., Vishwakarma V., Singhal B. Metabiotics: the functional metabolic signatures of probiotics: current state-of-art and future research priorities—metabiotics: probiotics effector molecules // Sci. Res. 2018. V. 9 (4). P. 147–189.
- Spor A., Koren O., Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome // Nat. Rev. Microbiol. 2011. V. 9 (4). P. 279–290.
- Sze M.A., Tsuruta M., Hogg J.C. et al. Changes in the bacterial microbiota in gut, blood, and lungs following acute LPS instillation into mice lungs // PLoS One. 2014. V. 9. P. e111228.
- Tada A., Zelaya H., Villena J. et al. // Immunobiotic *Lactobacillus* strains reduce small intestinal injury induced by intraepithelial lymphocytes after Toll-like receptor 3 activation // Inflamm. Res. 2016. V. 65 (10). P. 771–783.
- Talib N., Mohamad N.E., Alitheen N.B. et al. Isolation and characterization of *Lactobacillus* spp. from kefir samples in Malaysia // Molecules. 2019. V. 24 (14). Art. 2606.
- Tiffany C.R., Bäumlner A.J. Dysbiosis: from fiction to function // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2019. V. 317 (5). P. 602–608.
- Tomosada Y., Chiba E., Zelaya H. et al. Nasally administered *Lactobacillus rhamnosus* strains differentially modulate respiratory antiviral immune responses and induce protection against respiratory syncytial virus infection // BMC Immunol. 2013. V. 14 (40). P. 1–16.
- Tonetti F.R., Islam Md.A., Vizoso-Pinto M.G. et al. Nasal priming with immunobiotic lactobacilli improves the adaptive immune response against influenza virus // Int. Immunopharmacol. 2019. V. 78. P. 1–12.
- Turnbaugh P.J., Ley R.E., Gordon J.I. et al. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world // Nature. 2013. V. 449 (7164). P. 804–810.
- Turnbaugh P.J., Quince C., Gordon J.I. et al. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins // PNAS USA. 2010. V. 107 (16). P. 7503–7508.
- van Overtvelt L., Moussu H., Horiota S. et al. Lactic acid bacteria as adjuvants for sublingual allergy vaccines // Vaccine. 2010. V. 28 (17). P. 2986–2992.
- Villena J., Kitazawa H. The modulation of mucosal antiviral immunity by immunobiotics: could they offer any benefit in the SARS-CoV-2 pandemic? // Front. Physiol. 2020. V. 11. Art. 699.
- Walls A.C., Park Y., Veasler D. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein // Cell. 2020. V. 181 (2). P. 281–292.
- Wang H., Lee I.S., Braum C., Enck P. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: a systematic review // J. Neurogastroenterol. Motil. 2016. V. 22 (4). P. 589–605.
- Wang J., Li F., Tian Z. Role of microbiota on lung homeostasis and diseases // Sci. China. Life. Sci. 2017. V. 60 (12). P. 1407–1415.
- Wang Y., Wang Y., Chen Y., Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures // J. Med. Virol. 2020. V. 92 (6). P. 568–576.
- Weiss P.H., Zilles K., Fink G.R. When visual perception causes feeling: enhanced crossmodal processing in grapheme–color synesthesia // Neuroimage. 2005. V. 28. P. 859–868.
- Yan J., Charles J.F. Gut microbiota and IGF-1 // Calcif. Tiss. Int. 2018. V. 102 (4). P. 406–414.
- Yan R., Zhang Y., Zhou Q. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 // Science. 2020. V. 367. P. 1444–1448.
- Yunes R.A., Poluektova E.U., Danilenko V.N. et al. GABA production and structure of *gadB/gadC* genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota // Anaerobe. 2016. V. 42. P. 197–204.
- Yunes R.A., Poluektova E.U., Danilenko V.N. et al. A multi-strain potential probiotic formulation of GABA-producing *Lactobacillus plantarum* 90sk and *Bifidobacterium adolescentis* 150 with antidepressant effects // Prob. Antimicrob. Proteins. 2020. V. 12 (3). P. 973–979.
- Zhang H., Kang Z., Gong H. et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process // Gut. 2020. V. 69 (6). P. 1010–1018.
- Zhang Z., Lv J., Pan L., Zhang Y. Roles and applications of probiotic *Lactobacillus* strains // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2018. V. 102 (19). P. 8135–8143.
- Zoetendal E.G., Raes J., Kleerebezem M. et al. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates // ISME J. 2012. V. 6. P. 1415–1426.
- Zumla A., Rustomjee R., Eskild P. et al. Middle East respiratory syndrome – need for increased vigilance and watchful surveillance for MERS-CoV in sub-Saharan Africa // Int. J. Infect. Dis. 2015. V. 37. P. 77–79.
- Žuntar I., Petric Z., Kovačević D.B., Putnik P. Safety of probiotics: functional fruit beverages and nutraceuticals // Foods. 2020. V. 9 (7). Art. 947.
- Zyrek A.A., Cichon C., Schmidt M.A. et al. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKC zeta redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair // Cell Microbiol. 2007. V. 9 (3). P. 804–816.

Human Intestinal Microbiome and Immune System: The Role of Probiotics in Shaping an Immune System Unsusceptible to COVID-19 Infection

T. V. Belkina^{a, *}, O. V. Averina^a, E. V. Savenkova^b, and V. N. Danilenko^{a, b, **}

^a*Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^b*International Institute for Strategic Development of Sectoral Economics, RUDN University, Moscow, Russia*

**e-mail: belkA25t@gmail.com*

***e-mail: valerid@vigg.ru*

The human gastrointestinal microbiota (HGM) is today seen as an organ orchestrating the activity of all other organs and systems, namely the brain, and playing a major role in maintaining homeostasis of the host organism. One of the HGM's remarkable abilities as a key player in the development of a normal immune system, is its ability to recognize stress signals in its environment, for instance triggered by viruses and other pathogenic microorganisms, and react accordingly. SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19 disease, represents an unfamiliar type of virus to the human organism due to a lack of regular encounters between them over the course of evolution. This is one possible explanation of the disproportionate response of both innate and acquired immune systems seen in many people. In this review, we analyzed certain immunomodulatory aspects of the HGM. We also assessed the state of research in the field of next-generation probiotics, such as pharmabiotics and postbiotics, and their potential use for the prevention and treatment of COVID-19. The range of symptoms typical of COVID-19 infection are presented in a concise form. The impact of COVID-19 infection on various organs and systems will be taken on in a future study. Nevertheless, despite being in the early stages of the pandemic, we can still predict a large impact of COVID-19 on the incidence of tuberculosis and depression in various populations around the world. A person's gut microbiota, depending on whether it is normal or dysfunctional (dysbacteriosis), can be an important predictor of the efficacy of COVID-19 vaccines. These factors need to be taken into account and perhaps a set of measures for the rehabilitation of certain groups of the population should be adopted. These measures should include the development of next-generation pharmabiotics (psychobiotics, probiotics exhibiting antioxidant properties, immunobiotics), as well as specialized functional foods.

Keywords: COVID-19, immunomodulatory potential, probiotics, lactobacilli, gastrointestinal microbiome