

Обзорная статья / Review article

УДК: 579.22

DOI: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-3-24-29>

Использование пробиотиков в лечении и реабилитации пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Марков П.А., Кудряшова И.С., Еремин П.С., Костромина Е.Ю., Гильмутдинова И.Р., Рачин А.П.*Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Москва, Россия*

Резюме

В мире на январь 2022 г. зафиксировано 343 млн. случаев заражения SARS-CoV-2. COVID-19 является многогранным, мультисистемным заболеванием, к которому восприимчивы все возрастные группы. Результаты ряда исследований показали, что COVID-19 сопровождается дисбактериозом, провоцирующим развитие патологий как локального, так и системного характера. Найдено, что использование пробиотиков в комплексной терапии пациентов с COVID-19 снижает тяжесть заболевания и развитие осложнений. По мнению исследователей, терапевтический эффект пробиотиков может быть обусловлен несколькими механизмами, в том числе их способностью ингибировать образование провоспалительных цитокинов и модулировать функциональную активность иммунной системы. В России пробиотики при лечении пациентов с COVID-19 используются только с целью коррекции диареи, между тем, данные литературы указывают на то, что пробиотики обладают значительно большим терапевтическим потенциалом. Для внедрения пероральной бактериотерапии в курс лечения и реабилитации пациентов с COVID-19 требуется проведение новых клинических исследований.

Ключевые слова: COVID-19, пробиотики, бифидобактерии, лактобактерии, кишечная микрофлора, воспаление**Источник финансирования:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.**Конфликт интересов:** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.**Для цитирования:** Markov P.A., Kudryashova I.S., Eremin P.S., Kostromina E.Yu., Gilmudinova I.R., Rachin A.P. Use of Probiotics in Treatment and Rehabilitation of Patients after a New Coronavirus Infection. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022; 21 (3): 24-29. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-3-24-29>**Для корреспонденции:** Марков Павел Александрович, e-mail: MarkovPA@nmicrk.ru

Статья получена: 24.01.2022

Поступила после рецензирования: 02.05.2022

Статья принята к печати: 26.05.2022

Use of Probiotics in Treatment and Rehabilitation of Patients after a New Coronavirus Infection

Pavel A. Markov, Irina S. Kudryashova, Petr S. Eremin, Elena Yu. Kostromina, Ilmira R. Gilmudinova, Andrey P. Rachin*National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation*

Abstract

As of January 2022, 343 million cases of SARS-CoV-2 were reported globally. COVID-19 is a multi-faceted, multi-systemic illness in which all age groups are susceptible. A number of research findings have shown that COVID-19 is associated with dysbiosis, leading to the development of local and systemic pathologies. It was found that the use of probiotics in the complex therapy of patients with COVID-19 reduces the severity of the disease and the development of complications. According to the researchers, several mechanisms could explain the therapeutic effect of probiotics, including the ability to suppress pro-inflammatory cytokine formation and modulate the functional activity of the immune system. In Russia, probiotics in the treatment of COVID-19 patients are only used to correct diarrhea, while literature suggests that probiotics have much greater therapeutic potential. Introducing oral bacterial therapy into the treatment and rehabilitation of COVID-19 patients requires further clinical trials.

Keywords: COVID-19, probiotics, bifidobacteria, lactobacilli, intestinal microflora, inflammation**Acknowledgments:** The study had no sponsorship

Disclosure of interest: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Markov P.A., Kudryashova I.S., Eremin P.S., Kostromina E.Yu., Gilmutdinova I.R., Rachin A.P. Use of Probiotics in Treatment and Rehabilitation of Patients after a New Coronavirus Infection. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022; 21 (3): 24-29. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-3-24-29>

For correspondence: Pavel A. Markov, e-mail: MarkovPA@nmicr.ru

Received: Jan 24, 2022

Revised: May 02, 2022

Accepted: May 26, 2022

Введение

В мире на январь 2022 г. зафиксировано 343 млн. случаев заражения SARS-CoV-2, общее число смертей от коронавирусной инфекции составляет более 5 млн человек [1]. COVID-19 является многогранным, мультисистемным заболеванием, к которому восприимчивы все возрастные группы. Отмечено, что пожилой возраст и наличие сопутствующих патологий (например: артериальная гипертензия, диабет, сердечно-сосудистые и иммунодефицитные заболевания) с большей вероятностью осложняют течение заболевания и повышают риск смерти [2, 3].

Инфицирование человека SARS-CoV-2 приводит к функциональным нарушениям многих органов и систем организма. Так, например, вирус вызывает дисфункцию органов дыхания вплоть до острого респираторного дистресс-синдрома, дисфункцию адаптивного и врожденного звена иммунной системы, гипертрофические реакции, зачастую с летальным исходом [4, 5]. С каждым днем увеличивается количество данных о вовлечении в патологический процесс и других органов и систем. Согласно новым результатам наблюдений, следующими по распространенности после респираторных и иммунных дисфункций, являются поражения пищеварительного тракта. У каждого пятого заболевшего COVID-19 наблюдались симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта, такие как диарея, тошнота, рвота, боли в животе. Обострялись хронические заболевания ЖКТ либо возникали новые воспалительные заболевания желудка и кишечника [6, 7, 8].

Выявлено, что в некоторых случаях желудочно-кишечные симптомы появлялись до развития респираторных проявлений или лихорадки [9,10]. Более того, у пациентов с COVID-19, имевших желудочно-кишечные симптомы, в частности, диарею, наблюдались более серьезные респираторные симптомы. Многочисленные исследования показывают, что тяжесть заболевания и интенсивность цитокинового шторма при COVID-19 связана с состоянием кишечной микрофлоры. Результаты ряда исследований показали, что при COVID-19 в фекалиях пациентов преобладают условно-патогенные микроорганизмы, при этом количество полезных комменсалов существенно снижено [11-13]. Возникающий дисбиоз кишечника способствует развитию патологий как локального, так и системного характера. Особенно тяжелые последствия патофизиологических изменений наблюдаются у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, находившихся на инвазивной вентиляции легких, пожилых и лиц с коморбидной патологией.

Длительное нарушение двигательной активности, системные и мультиорганные поражения,

неврологические осложнения требуют разработки комплексных эффективных программ медицинской реабилитации пациентов после COVID-19, а также внедрение новых, перспективных с точки зрения реабилитации, методов лечения.

Одним из таких методов лечения является включение в рацион питания пациентов медицинских реабилитационных учреждений пробиотиков. Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина. Результаты многочисленных клинических исследований показывают, что живые пробиотические микроорганизмы помогают предотвратить бактериальные и вирусные инфекции, включая гастроэнтерит, сепсис и инфекции дыхательных путей. Комменсальные бактерии микробиоты кишечника участвуют в формировании и регуляции функциональной активности иммунной системы хозяина, в том числе стимулируют противовирусную защиту [14, 15].

Таким образом, данные литературы указывают на то, что микробы, обитающие в кишечнике человека, вносят ключевой вклад в метаболизм и формирование иммунной защиты хозяина и тем самым представляют собой потенциальные мишени для новых терапевтических стратегий, в том числе в терапии COVID-19.

Одним из наиболее изученных и действенных способов коррекции микрофлоры является включение в рацион питания пациентов пробиотиков, содержащих живые культуры микроорганизмов. Наиболее часто используемые пробиотики у человека относятся к родам *Lactobacillus*, *Bacillus* и *Bifidobacterium*, кроме того, в некоторых случаях используются дрожжи *Saccharomyces*. Механизмы, которые могут объяснить клинический успех пробиотиков, включают усиление кишечного эпителиального барьера, конкуренцию с патогенами за питательные вещества и адгезию к кишечному эпителию, выработку антимикробных веществ и модуляцию иммунной системы хозяина [16, 17].

Результаты анализа литературы показывают, что пробиотики успешно используются в лечении инфекционных заболеваний. Например, в обзорах King S. [18] и Qiukui H. [19] приводятся результаты мета-анализа влияния пробиотиков *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* на течение острых респираторных инфекций у детей и взрослых. Результаты демонстрируют снижение продолжительности и тяжести течения заболевания у участников, получивших пробиотическое вмешательство, по сравнению с плацебо. Показано, что использование живых *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bacillus subtilis* и *Enterococcus faecalis* эффективно для снижения рисков и развития пневмонии, ассоциированной

с использованием аппаратов искусственной вентиляции легких [20, 21]. Имеются данные о том, что пробиотики изменяют динамический баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, что позволяет избавиться от вирусной легочной инфекции, при минимальном повреждении легких, опосредованным иммунным ответом [22].

В России использование пробиотиков при лечении инфекции SARS-CoV-2, регламентируется Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19); версия 11 (07.05.2021)» (утв. Минздравом России). В пункте 5.4 (Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции) рекомендуется использовать пробиотики при лечении антибиотик-ассоциированной диареи у пациентов с COVID-19.

Несмотря на терапевтический потенциал пробиотиков, на сегодняшний день методы коррекции микрофлоры при лечении и реабилитации пациентов с COVID-19 пока не апробированы. Существуют единичные опубликованные результаты по применению пробиотиков в комплексной терапии инфекции SARS-CoV-2. Например, было проведено ретроспективное когортное исследование с участием 200 взрослых с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19. Все пациенты получали терапевтические схемы, включая низкомолекулярный гепарин плюс один или несколько препаратов (гидроксихлорохин, азитромицин, тоцилизумаб). Части пациентам, в качестве дополнительного лечения, применяли пероральную бактериотерапию. В качестве источника пробиотиков использовали коммерческий препарат, представляющий комбинацию из нескольких штаммов бифидо- и лактобактерий. Состав вводили тремя равными дозами в день, всего 2400 миллиардов бактерий в день. Выявлено, что в группе пациентов, получавших бактериотерапию, летальность составила 10% против 30% у пациентов, получавших только лекарственную терапию. Авторы отмечают, что пробиотики можно использовать в лечении пациентов, госпитализированных с пневмонией COVID-19 [23]].

В 2020 г. в Италии, в клинике университета «Сапиенца», было проведено исследование по влиянию пероральной бактериотерапии в качестве дополнительной терапевтической стратегии для предотвращения осложнений COVID-19. Группа пациентов получала лечение гидроксихлорохином, тоцилизумабом и антибиотиками по отдельности или в комбинации,

в то время как вторая группа пациентов, в дополнение к стандартной медикаментозной терапии, получила пероральную бактериотерапию. Состав, применявшийся в этом исследовании, содержал комбинацию стрептококков (*Streptococcus thermophilus*), нескольких штаммов лактобактерий (*L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. brevis*) и бифидобактерий (*B. lactis*). Каждый пациент получал 2400 миллиардов бактерий в день, состав вводили тремя равными дозами в течение 14 дней. Оральная бактериотерапия показала статистически значимое улучшение клинического состояния пациентов с COVID-19. Результаты свидетельствовали как о большей выживаемости, так и о снижении риска осложнений у пациентов, получавших бактериотерапию. Кроме того, лихорадка, астения, головная боль, миалгия и одышка, демонстрировали ослабление уже на 7 день бактериотерапии [24].

В 2021 г. в медицинских учреждениях Китая было рекомендовано при лечении пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 использовать пробиотики. Разработанные в Национальном клиническом исследовательском центре инфекционных заболеваний Чжэцзянского университета рекомендации по лечению COVID-19 включают в себя наряду с противовирусной, противошоковой, антигипоксемической терапией также использование пероральных пробиотиков для снижения риска вторичных инфекций и восстановления баланса кишечной микрофлоры [25].

Заключение

Таким образом, имеющиеся сведения указывают на эффективность использования пробиотиков для лечения острых респираторных инфекций, в том числе COVID-19. Восстановление комменсальных пробиотических штаммов может улучшить реабилитационные мероприятия, как через нормализацию функциональной активности иммунной системы и восстановления баланса про- и противовоспалительных цитокинов, а также за счет обеспечения кишечного эпителия короткоцепочечными жирными кислотами, являющимися энергетическим субстратом для клеток кишечника и регулирующим метаболическую активность энтероцитов [26–28]. Внедрение метода обогащения рациона питания пробиотиками позволяет надеяться на повышение эффективности реабилитации пациентов и тем самым на снижение количества случаев инвалидности и нетрудоспособности.

Список литературы

1. Коронавирус. Статистика коронавируса в России и мире в реальном времени. Доступно на: <https://coronavirus-monitor.info/> (дата обращения 25.08.2021)
2. Liu H., Chen S., Liu M., Nie H., Lu H. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging and Disease*. 2020; 11(3): 668–678. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0502>
3. Eastin C., Eastin T. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *The Journal of Emergency Medicine*. 2020; 58(4): 713–714. <https://doi.org/10.1016/J.JEMERMED.2020.04.007>
4. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
5. Qiorong R., Kun Y., Wenxia W., Lingyu J., Jianxin S. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020; 46(5): 846–848. <https://doi.org/10.1007/S00134-020-05991-X>
6. Hu J., Zhang L., Lin W., Tang W., Chan F.K.L., Ng S.C. Review article: Probiotics, prebiotics and dietary approaches during COVID-19 pandemic. *Trends in Food Science & Technology*. 2021; (108): 187–196. <https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2020.12.009>
7. Aktas B. Gut Microbiota Dysbiosis and COVID-19: Possible Links. *Comprehensive Gut Microbiota*. 2021; 9(1): 1–9. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819265-8.00072-3>

8. Meng G., Wanyin T., Richard A.F., Shu Z. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021; 18(4): 269-283. <https://doi.org/10.1038/S41575-021-00416-6>
9. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020; 69(6): 997-1001. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2020-321013>
10. Song Y., Liu P., Shi X.L. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*. 2020; 69(6): 1143-1144. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2020-320891>
11. Jin X., Lian J.S., Hu J.H. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020; 69(6): 1002-1009. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2020-320926>
12. Pan L., Mu M., Yang P. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients with Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2020; 115(5): 766-773. <https://doi.org/10.14309/AJG.0000000000000620>
13. Wan Y., Li J., Shen L. et al. Enteric involvement in hospitalised patients with COVID-19 outside Wuhan. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020; 5(6): 534-535. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30118-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30118-7)
14. Ichinohe T., Pang I., Kumamoto Y. et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011; 108(13): 5354-5359. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1019378108>
15. Shenderov B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microbial Ecology in Health & Disease*. 2013; 24(0): 44-49. <https://doi.org/10.3402/MEHD.V24I0.20399>
16. Hooper L., Gordon J. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001; 292(5519): 1115-1118. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1058709>
17. Chervonsky A. Innate receptors and microbes in induction of autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*. 2009; 21(6): 641-647. <https://doi.org/10.1016/J.COI.2009.08.003>
18. King S., Glanville J., Sanders M., Fitzgerald A., Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Nutrition*. 2014; 112(1): 41-54. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000075>
19. Qiukui H., Bi R.D., Taixiang W. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 2015(2): 3 p. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.PUB3>
20. Chong H. X., Asmaa N., Yusoff A. et al. *Lactobacillus plantarum* DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Dairy Science*. 2019; 102(6): 4783-4797. <https://doi.org/10.3168/JDS.2018-16103>
21. Mechanick J. I., Carbone S., Dickerson R. N. et al. Clinical Nutrition Research and the COVID-19 Pandemic: A Scoping Review of the ASPEN COVID-19 Task Force on Nutrition Research. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2021; 45(1): 13-31. <https://doi.org/10.1002/JPEN.2036>
22. Infusino F., Marazzato M., Mancone M. et al. Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1-21. <https://doi.org/10.3390/NU12061718>
23. Sanders M.E., Merenstein D.J., Ouwehand A.C. et al. Probiotic use in at-risk populations. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2016; 56(6): 680-686. <https://doi.org/10.1016/J.JAPH.2016.07.001>
24. d'Ettorre G., Ceccarelli G., Marazzato M. et al. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. *Frontiers in Medicine*. 2020; (1): 389 p. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00389>
25. Dermysi E., Wang Y., Yan C. et al. The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants. *Neonatology*. 2017; 112(1): 9-23. <https://doi.org/10.1159/000454668>
26. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 11(8): 506-514. <https://doi.org/10.1038/NRGASTRO.2014.66>
27. Gao Q.Y., Chen Y.X., Fang J.Y. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *Journal of Digestive Diseases*. 2020; 21(3): 125-126. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12851>

Reference

1. Coronavirus. Coronavirus statistics in Russia and the world in real time. Available at: <https://coronavirus-monitor.info/> (accessed 25.08.2021) (In Russ.).
2. Liu H., Chen S., Liu M., Nie H., Lu H. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging and Disease*. 2020; 11(3): 668-678. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0502>
3. Eastin C., Eastin T. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *The Journal of Emergency Medicine*. 2020; 58(4): 713-714. <https://doi.org/10.1016/J.JEMERMED.2020.04.007>
4. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
5. Qirong R., Kun Y., Wenxia W., Lingyu J., Jianxin S. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020; 46(5): 846-848. <https://doi.org/10.1007/S00134-020-05991-X>
6. Hu J., Zhang L., Lin W., Tang W., Chan F.K.L., Ng S.C. Review article: Probiotics, prebiotics and dietary approaches during COVID-19 pandemic. *Trends in Food Science & Technology*. 2021; (108): 187-196. <https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2020.12.009>
7. Aktas B. Gut Microbiota Dysbiosis and COVID-19: Possible Links. *Comprehensive Gut Microbiota*. 2021; 9(1): 1-9. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819265-8.00072-3>
8. Meng G., Wanyin T., Richard A.F., Shu Z. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021; 18(4): 269-283. <https://doi.org/10.1038/S41575-021-00416-6>
9. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020; 69(6): 997-1001. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2020-321013>
10. Song Y., Liu P., Shi X.L. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*. 2020; 69(6): 1143-1144. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2020-320891>
11. Jin X., Lian J.S., Hu J.H. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020; 69(6): 1002-1009. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2020-320926>
12. Pan L., Mu M., Yang P. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients with Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2020; 115(5): 766-773. <https://doi.org/10.14309/AJG.0000000000000620>
13. Wan Y., Li J., Shen L. et al. Enteric involvement in hospitalised patients with COVID-19 outside Wuhan. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020; 5(6): 534-535. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30118-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30118-7)
14. Ichinohe T., Pang I., Kumamoto Y. et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011; 108(13): 5354-5359. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1019378108>
15. Shenderov B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microbial Ecology in Health & Disease*. 2013; 24(0): 44-49. <https://doi.org/10.3402/MEHD.V24I0.20399>

16. Hooper L., Gordon J. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001; 292(5519): 1115-1118. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1058709>
17. Chervonsky A. Innate receptors and microbes in induction of autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*. 2009; 21(6): 641-647. <https://doi.org/10.1016/J.COI.2009.08.003>
18. King S., Glanville J., Sanders M., Fitzgerald A., Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Nutrition*. 2014; 112(1): 41-54. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000075>
19. Qiukui H., Bi R.D., Taixiang W. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 2015(2): 3 p. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.PUB3>
20. Chong H. X., Asmaa N., Yusoff A. et al. Lactobacillus plantarum DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Dairy Science*. 2019; 102(6): 4783-4797. <https://doi.org/10.3168/JDS.2018-16103>
21. Mechanick J. I., Carbone S., Dickerson R. N. et al. Clinical Nutrition Research and the COVID-19 Pandemic: A Scoping Review of the ASPEN COVID-19 Task Force on Nutrition Research. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2021; 45(1): 13-31. <https://doi.org/10.1002/JPEN.2036>
22. Infusino F., Marazzato M., Mancone M. et al. Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1-21. <https://doi.org/10.3390/NU12061718>
23. Sanders M.E., Merenstein D.J., Ouwehand A.C. et al. Probiotic use in at-risk populations. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2016; 56(6): 680-686. <https://doi.org/10.1016/J.JAPH.2016.07.001>
24. d'Ettoire G., Ceccarelli G., Marazzato M. et al. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. *Frontiers in Medicine*. 2020; (1): 389 p. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00389>
25. Dermyshe E., Wang Y., Yan C. et al. The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants. *Neonatology*. 2017; 112(1): 9-23. <https://doi.org/10.1159/000454668>
26. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 11(8): 506-514. <https://doi.org/10.1038/NRGASTRO.2014.66>
27. Gao Q.Y., Chen Y.X., Fang J.Y. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *Journal of Digestive Diseases*. 2020; 21(3): 125-126. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12851>

Информация об авторах:

Марков Павел Александрович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: p.a.markov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4803-4803>

Кудряшова Ирина Сергеевна, младший научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: Irinzha@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0261-7955>

Еремин Петр Серафимович, научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: ereminps@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8832-8470>

Костромина Елена Юрьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: bioimed07@hotmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9728-7938>

Гильмутдинова Ильмира Ринатовна, кандидат медицинских наук, заведующий отделом биомедицинских технологий, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: gilm.ilmira@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

Рачин Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: andrey_ratchin@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4266-0050>

Вклад авторов:

Марков П.А. – обзор публикаций по теме статьи, обзор рынка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Кудряшова И.С. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, оформление и форматирование статьи; Костромина Е.Ю., Еремин П.С. – написание текста рукописи, научная редакция текста рукописи, проверка критически важного содержания; Рачин А.П., Гильмутдинова И.Р. – проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Information about the authors:

Pavel A. Markov, Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher of the Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: p.a.markov@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4803-4803>

Irina S. Kudryashova, Junior Researcher of the Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: Irinzha@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0261-7955>

Petr S. Eremin, Researcher of the Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: ereminps@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8832-8470>

Elena Yu. Kostromina, Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher of the Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: bioimed07@hotmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9728-7938>

Ilmira R. Gilmutdinova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: ereminps@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8832-8470>

Andrey P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

E-mail: andrey_ratchin@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4266-0050>

Contribution:

Markov P.A. – review of publications on the topic of the article, market review, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript; Kudryashova I. S. – writing the text of the manuscript, article formatting; Kostromina E. Yu., Eremin P. S. – writing the text of the manuscript, scientific editing of the text of the manuscript, checking the critical content; Rachin A.P., Gilmutdinova I.R. – review of critical content, approval of the manuscript for publication.

