

Взаимосвязь состава микробиоты кишечника и респираторной инфекции COVID-19

Е.А. Капустина¹, Д.В. Соколов^{✉1}, Д.А. Жаренков¹, У.А. Шушунина¹, К.П. Раевский²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

В статье представлен обзор современной зарубежной и отечественной литературы, обобщающий известные данные о влиянии микробиоты кишечника (МК) на течение COVID-19, а также качественном и количественном изменении состава МК под воздействием новой коронавирусной инфекции. Результаты многих исследований говорят о модулировании микроорганизмами кишечника иммунного ответа при новой коронавирусной инфекции, в том числе посредством стимуляции синтеза цитокинов, иммуноглобулинов, регуляции экспрессии рецепторов-мишеней вируса и поддержания тонуса иммунной системы. С одной стороны, такая закономерность находит отражение в различии тяжести течения заболевания в зависимости от состояния МК. С другой стороны, помимо респираторной симптоматики при инфекции SARS-CoV-2 присутствуют расстройства желудочно-кишечного тракта, что свидетельствует о тропности вируса к клеткам кишечника и влиянии на МК. Описанная двусторонняя связь получила название «ось «кишечник – легкие»» и открывает перспективы для стимуляции иммунного ответа против SARS-CoV-2 и улучшения прогноза.

Ключевые слова: микробиота, кишечник, COVID-19, коронавирусная инфекция, иммунитет, желудочно-кишечный тракт, гастроэнтерологические проявления коронавирусной инфекции, пробиотики

Для цитирования: Капустина Е.А., Соколов Д.В., Жаренков Д.А., Шушунина У.А., Раевский К.П. Взаимосвязь состава микробиоты кишечника и респираторной инфекции COVID-19. Consilium Medicum. 2025;27(8):477–482. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203344

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

The relationship between the composition of the gut microbiota and respiratory infection COVID-19: A review

Elizaveta A. Kapustina¹, Danila V. Sokolov^{✉1}, Daniil A. Zharenkov¹, Ulyana A. Shushunina¹, Kirill P. Raevskii²

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

The article presents a review of modern foreign and Russian literature, summarizing the data of the influence of intestinal microbiota on COVID-19 course and the components and quantities of microbiota changing due to coronavirus infection. The results of many studies indicate the immune response against new coronavirus infection modulation, including stimulation of the synthesis of cytokines, immunoglobulins, regulation of the expression of viral target receptors and maintaining the tone of the immune system. This principle determines the severity of the disease depending on the state of the microbiota. On the other hand, in addition to respiratory symptoms, gastrointestinal disorders are observed with SARS-CoV-2 infection, which indicates the tropism of the virus to intestinal cells and the effect on the microbiota. The described two-way relationship is called "gut-lung axis" and opens up opportunities for stimulating the immune response against SARS-CoV-2 and improving the prognosis.

Keywords: microbiota, intestine, COVID-19, coronavirus infection, immunity, gastrointestinal tract, gastrointestinal signs of coronavirus infection, probiotics

For citation: Kapustina EA, Sokolov DV, Zharenkov DA, Shushunina UA, Raevskii KP. The relationship between the composition of the gut microbiota and respiratory infection COVID-19: A review. Consilium Medicum. 2025;27(8):477–482. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203344

Введение

Микробиота кишечника (МК) представляет собой совокупность симбиотических бактерий, населяющих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека [1]. Колонизация кишечника начинается внутриутробно и активно

продолжается после рождения под действием различных внешних факторов. К ним относятся попадание микроорганизмов в организм новорожденного во время родов (при естественном или искусственном родоразрешении), контакт с микрофлорой кожных покровов матери при прикла-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Соколов Данила Викторович** – студент VI курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: danila-sokolov-danila@mail.ru

Капустина Елизавета Анатольевна – студентка VI курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Жаренков Даниил Алексеевич – студент VI курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Шушунина Ульяна Алексеевна – студентка VI курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Раевский Кирилл Павлович – аспирант каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

[✉]**Danila V. Sokolov** – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: danila-sokolov-danila@mail.ru; ORCID: 0009-0000-7465-6799

Elizaveta A. Kapustina – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0009-0003-5098-2380

Daniil A. Zharenkov – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0009-0004-2391-6350

Ulyana A. Shushunina – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0009-0008-3554-0572

Kirill P. Raevskii – Graduate Student, Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0000-0002-9939-3443

дыхании к груди и общении, взаимодействие с домашними животными и другими объектами среды [2]. Состав микробного биоценоза кишечника продолжает изменяться и во взрослом возрасте в зависимости от особенностей питания, приема лекарственных средств и перенесенных инфекционных заболеваний [3]. МК выполняет защитную функцию, участвует в регуляции работы нервной и эндокринной систем, играет важную роль в пищеварительных процессах, синтезирует витамины группы В и К, местные антибиотики, короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), а также помогает нейтрализовать лекарства и ксенобиотики [1]. Кроме того, МК отвечает за формирование иммунного ответа, синтез эффекторных клеток и регуляцию толерантности этих клеток к собственной флоре [4]. Пищевые антигены, различные микроорганизмы, их метаболиты и молекулярные микроструктуры, поступающие в кишечник, существенно влияют на иммунный гомеостаз организма [5].

В последние годы изучение кишечного микробиома приобретает все большее значение ввиду его особой роли в формировании иммунного ответа против респираторных инфекций, в частности SARS-CoV-2. Известно, что этот возбудитель поражает эпителий слизистой оболочки дыхательных путей, однако многочисленные исследования также указывают на ЖКТ как на одну из важных мишеней COVID-19 [5, 6]. РНК SARS-CoV-2 обнаружена в кале у 55,41% всех пациентов с респираторными симптомами COVID-19 [7], что указывает на вовлечение ЖКТ в инфекционный процесс [8]. Клиническое отражение этого процесса – диарея, тошнота, рвота, боль в животе, анорексия, возникающие у данных пациентов.

Значимость взаимосвязи между состоянием пищеварительной системы и течением коронавирусной инфекции подтверждается исследованиями группы ученых из Китая. В 2020 г. Х. Jin и соавт. провели сравнительный анализ, в котором участвовали 2 группы пациентов: имеющие симптоматику со стороны ЖКТ и те, кто не отмечал подобных симптомов. У 1-й группы чаще встречались осложнения острого респираторного дистресс-синдрома, возникала потребность в искусственной вентиляции легких и лечении в отделениях интенсивной терапии в связи с тяжестью течения заболевания, чаще отмечались случаи поражения печени. Кроме того, гастроинтестинальная симптоматика нередко ассоциирована с жалобами на лихорадку, усталость, одышку и головную боль [9].

COVID-19 способен воздействовать на микробиом кишечника человека, приводя к увеличению в его бактериальном составе условно-патогенных микроорганизмов и истощению комменсальных видов. Даже изолированный факт имеющейся или уже перенесенной коронавирусной инфекции без гастроинтестинальных проявлений коррелирует с уменьшением количества бактерий-комменсолов [10]. Дисбиоз кишечника и связанные с ним повреждения защитного барьера способны ухудшать состояние пациентов с COVID-19 и влиять на их респираторный статус [5]. Это двунаправленное взаимодействие, получившее название оси «кишечник – легкие», открывает возможности для поиска патогенетических мишеней терапии и новых подходов к лечению коронавирусной инфекции.

Ось «кишечник – легкие»: влияние МК на течение инфекции COVID-19

Существует ряд исследований, подтверждающих взаимосвязь состава МК и реализации иммунного ответа против респираторных инфекций. Он контролируется двунаправленным перекрестным взаимодействием, известным как ось «кишечник – легкие» [11, 12]. Научные поиски и дискуссии о взаимодействии слизистой кишечника и респираторного тракта начались еще до начала эпидемии COVID-19. Оригинальное исследование Т. Ichinohe и соавт.

доказывает критически важное значение кишечного биотопа в иммунном ответе респираторного тракта. Он реализуется путем выработки вируссpezifических CD4 и CD8 Т-клеток и регуляции выработки антител во время инфекций на примере вируса гриппа [13]. Научная группа из Японии во главе с Y. Nagaо утверждает, что антигены кишечного комменсала рода *Clostridium* влияют на развитие и экспрессию Тreg-клеток, обеспечивающих толерантность к МК и поддерживающих иммунный гомеостаз [11]. Бактериальный полисахарид *Bacteroides fragilis*, основного представителя микробиоты толстой кишки, стимулирует CD4+ клетки и корректирует дисбаланс между Th1 и Th2 [14–16].

В формировании единого иммунного ответа против новой коронавирусной инфекции важную роль играют определенные механизмы взаимодействия кишечного-легочной оси, речь о которых пойдет далее.

1. Синтез провоспалительных цитокинов и активация эффекторных клеток. В патогенезе развития COVID-19 значимую роль играет нарастающее системное воспаление. С тяжестью заболевания тесно связано избыточное продуцирование цитокинов, известное как цитокиновый шторм [17, 18]. Поскольку микробиом кишечника значительно богаче, чем микробиом респираторного тракта, он несет большую иммунную нагрузку и играет значительную роль в поддержании иммунного гомеостаза и баланса цитокинов. Под действием МК энтероциты синтезируют провоспалительные цитокины и факторы роста (ИЛ-10, 1, 2, 6, 8, 12, фактор некроза опухоли α , интерферон γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), в результате поступающие в системный кровоток. При этом МК не участвует в индукции цитокиновых каскадов напрямую, а лишь опосредованно влияет на их индукцию [5, 19]. В литературе приводится понятие о некоторых видах бактерий как о «кишечных комменсалах с иммуномодулирующим потенциалом». Примерами таких бактерий могут служить *Clostridia*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* [20]. В 2022 г. Т. Mizutani и соавт. [21] произвел корреляционный анализ между изменениями МК и цитокиновым ответом у пациентов с коронавирусной инфекцией в течение госпитализации. Изменение количества определенных бактерий коррелировало с показателями конкретных цитокинов: *Propionibacteriaceae* положительно коррелировало с уровнями ИЛ-6 и интерферона γ , а *Clostridia* и *Faecalibacterium* показали обратную связь с уровнями ИЛ-8 и ИЛ-12. В свою очередь, численность кишечных бактерий *Bacteroides dorei*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus gnavus*, *Enterococcus faecium* соотносится с высокими показателями ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО- α [22].

Механизмы регуляции выброса цитокинов до конца не изучены, на данный момент изменения их уровней в системном кровотоке связывают с активацией Т-лимфоцитов и мононуклеарных макрофагов, секретирующих эти молекулы. Иммуномодулирующее действие бактерий-симбионтов также осуществляется путем активации генов некоторых цитокинов [23].

Кроме того, важную роль в системных воспалительных реакциях играет повышенная проницаемость кишечника, возникающая на фоне повреждения кишечного барьера вирусом. Это может привести к повышению уровня системных бактериальных липополисахаридов и пептидогликана, усилению воспаления и формированию цитокинового шторма [6]. Эти данные подчеркивают важность МК в формировании не только местного иммунного ответа, но и системных воспалительных реакций [24, 25].

2. Воздействие метаболитов и продуктов биологического распада МК. Кишечные симбионты вырабатывают различные метаболиты и другие структуры, играющие самостоятельную роль в иммунных реакциях [25]. В процессе бактериальной ферментации неперевариваемых углеводов в анаэробных условиях образуются КЖК. Они служат

энергетическими субстратами для эпителия кишечника и дыхательных путей, а также обладают иммунорегуляторными свойствами: способны соединяться с поверхностными рецепторами и модулировать функцию иммунной системы [26].

После распада бактериальной клетки высвобождаются микроорганизм-ассоциированные молекулы (МAMP). Эти структуры способны взаимодействовать с сигнальными рецепторами клеток врожденного иммунитета и реализовывать системные эффекты. Проникая через слизистый слой кишки, они связываются с паттерн-распознающими рецепторами не только в ЖКТ, но и в других органах. Паттерн-распознающие рецепторы координируют деятельность всех компонентов иммунного ответа и выполняют функцию иммунорегуляторов, поддерживающих «тонус» иммунитета как кишечного, так и респираторного тракта [27].

3. Реализация мукозального иммунитета. Иммунный ответ всех слизистых организма регулируется с помощью сложной многоуровневой системы мукозоассоциированной лимфоидной ткани (MALT). В кишечнике она представлена скоплениями лимфоидной ткани (GALT) в виде пейеровых бляшек, тканей аппендикулярного отростка, а также лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки [25]. Микробиом кишечника может влиять на работу GALT и регулировать дифференцировку отдельных субпопуляций Т-клеток [28]. Благодаря хоминг-эффекту MALT активация адаптивного иммунитета любого компонента системы сопровождается выходом в системный кровоток пула антиген-ассоциированных клеток, который «предупреждает» другие слизистые об опасности и позволяет секретировать защитные антитела [29]. Таким образом, активация одного компонента MALT вызывает секрецию специфических IgA во всех слизистых тканях организма, в частности бронхолегочных лимфатических фолликулах, составляющих BALT [30]. Таким образом, миграция иммунных клеток из ЖКТ в слизистую оболочку дыхательных путей повышает эффективность местного иммунного ответа при респираторных инфекциях [5].

4. Синтез рецепторов АПФ 2. Известно, что вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ 2). Наряду с альвеолоцитами, энтероциты активно экспрессируют рецепторы АПФ 2, необходимые для адгезии и инвазии возбудителя [31]. Различные исследования показали, что АПФ 2 также функционирует как шаперон для мембранного переносчика аминокислот (B0AT1), необходимого для доставки этих молекул в клетки. Когда SARS-CoV-2 блокирует рецептор АПФ 2, он также блокирует B0AT1 и, как следствие, тормозит всасывание аминокислот в тонкой кишке [32, 33]. Истощение депо аминокислот приводит к анорексии, гиповитаминозу и ухудшению состояния больных.

Однако некоторые бактерии рода *Bacteroides* способны изменять синтез АПФ 2 и тем самым влиять на инвазию вируса и восприимчивость энтероцитов к SARS-CoV-2 [4].

Таким образом, МК может опосредованно влиять на восприимчивость, инвазию, тяжесть течения и исходы COVID-19. Сбалансированный состав кишечной флоры поддерживает иммунный гомеостаз всего организма, обеспечивая не только местную защиту ЖКТ, но и протекцию других жизненно важных органов. МК поддерживает общий тонус и реактивность организма, участвует в системных реакциях и имеет неразрывную иммунологическую связь с эпителием респираторного тракта.

Воздействие SARS-CoV-2 на функционирование ЖКТ и микробиоту кишечника

Поражение, обусловленное SARS-CoV-2, характеризуется мультисистемностью. У большого числа пациентов с COVID-19, по разным данным у 11,4–61,1%, наблюдаются гастроэнтерологические проявления [34–36]. COVID-

ассоциированную диарею можно считать обособленным синдромом, который достаточно типичен для инфекции, вызванной семейством коронавирусов [37]. Диарея встречается в 2–50% случаев и может наблюдаться у части пациентов еще до развития респираторной клинической картины. В большинстве случаев она непродолжительна, около 5 дней, и характеризуется легким течением, не приводящим к обезвоживанию. Кроме диареи у пациентов с более тяжелым течением инфекции могут встречаться такие гастроэнтерологические симптомы, как тошнота и рвота. Боль в животе реже сопутствует коронавирусной инфекции, однако она распространена среди пациентов, нуждающихся в пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии. В 26,8% случаев регистрировалась анорексия. Помимо данных симптомов, наиболее распространенных у больных с тяжелым течением инфекции, встречаются такие осложнения, как диарея с примесью крови, запор, геморрагический колит, язвенные и ишемические изменения слизистой ЖКТ. Это характерно и для родственных ему вирусов из семейства *Coronaviridae*: SARS-CoV-1 и MERS-CoV [36]. Последний вызывает различные проявления со стороны ЖКТ у 32% пациентов [37]. Такая симптоматика характерна и для других респираторных вирусов, в частности вируса гриппа и респираторно-синцитиального вируса, что доказывает тесную связь дыхательной и пищеварительной системы [38].

В литературе рассматривается несколько механизмов влияния COVID-19 на пищеварительную систему. Наиболее изученный из них опосредован рецептором АПФ 2 и трансмембранной сериновой протеазы TMPRSS-2. Известно, что они локализуются в альвеолоцитах и необходимы для проникновения SARS-CoV-2 в клетки и их инфицирования, однако эти рецепторы присутствуют не только в легких, но и в пищеводе, подвздошной и толстой кишке, а также слизистой полости рта и языка [34, 37]. Стоит отметить, что в некоторых отделах ЖКТ экспрессия таких рецепторов даже выше, чем в легких [36]. Согласно исследованиям, проведенным в 2020 г. в Сингапуре, у 50% больных новой коронавирусной инфекцией в кале выявляли РНК вируса, хотя только у 19% пациентов с обнаруженной в фекалиях РНК SARS-CoV-2 наблюдалась гастроэнтерологическая симптоматика [8, 39]. РНК SARS-CoV-2 выявляется в кале уже на 5-й день заболевания и не исчезает даже после клинического выздоровления и отрицательного теста полимеразной цепной реакции [6, 34, 40]. Путем забора мазков кала и верхних дыхательных путей каждые 1–2 дня установлено, что после исчезновения РНК вируса в мазках из зева и носа еще около 5 нед она сохранялась в фекалиях. В связи с этим предполагается потенциальный фекально-оральный путь передачи инфекции [35]. С.Д. Бахарев и соавт. указывают, что вместе с мокротой во время кашлевого рефлекса частицы вируса попадают из дыхательных путей в пищеварительную систему, за счет чего происходит реинфицирование [31].

Другой путь влияния SARS-CoV-2 на ЖКТ заключается в развитии колита вирусной этиологии. Патологоанатомическое исследование подтверждает это, определяя в кишечнике больных коронавирусной инфекцией такие признаки, как инфильтрация слизистой лимфоцитами, плазматическими клетками и отек интерстиция. В пищеводе обнаруживается инфильтрация лимфоцитами, а в желудке – частичная атрофия эпителия, некроз и отслоение слизистой оболочки [31, 36, 39].

Кроме того, на функционирование ЖКТ вирус значительно влияет посредством изменения состава микробиоты в виде нарушения соотношения комменсалов к условно-патогенным бактериям. Вследствие этого истончаются межклеточные контакты, что способствует повышению проницаемости кишечной стенки и развитию воспаления низкой активности. Это может быть причиной возникновения желудочно-кишечной симптоматики [6]. Качествен-

ные и количественные изменения МК у пациентов проанализированы во многих исследованиях и будут отражены в соответствующем разделе статьи.

Имеются литературные данные, свидетельствующие о нейротропной активности SARS-CoV-2, вследствие чего вирус может воздействовать на местную регуляцию моторики кишки. У многих пациентов с COVID-19 развивается цитокиновый шторм: определяется повышенный уровень ИЛ-7, ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-6, Г-КСФ, МР-1а, МСР-1, ФНО-α и IP-10. Это обуславливает мультисистемность поражения и может вносить свой вклад в нарушение нормальной активности кишки. Кроме того, при коронавирусной инфекции поражаются печень и желчные протоки, эпителий которых имеет рецепторы к АПФ 2, а также поджелудочная железа [34].

Диспептические явления, в частности диарея, – наиболее частая нежелательная реакция на противовирусную и противовоспалительную терапию коронавирусной инфекции. Таким образом, специалистам стоит учитывать, что у пациента с коронавирусной инфекцией помимо респираторной симптоматики стоит ожидать и гастроэнтерологических проявлений в связи с разнонаправленным воздействием вируса на ЖКТ [6, 37].

Изменение состава микробиоты при COVID-19

Множество исследований, опубликованных на отечественных и зарубежных платформах, указывают на влияние коронавирусной инфекции на состав МК [41–43]. Исследователи отмечают значительные изменения МК пациентов с коронавирусной инфекцией даже без клинических проявлений со стороны ЖКТ в сторону увеличения условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii*, и снижения количества симбиотических микроорганизмов, включающих в себя *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae bacterium*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum*, *Dorea formicigenerans*, *Bifidobacterium adolescentis*, по сравнению с контрольной группой без COVID-19 [38, 44].

У части пациентов с подтвержденным COVID-19 в сравнении со здоровой группой в кале не обнаружены следующие микроорганизмы: *Butyricoccus pullicaecorum*, *Clostridium ruminatum*, *Lachnospira pectinoschiza*, *Pseudobutyrvibrio xylanivorans*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Bifidobacterium adolescentis* [20, 44].

Существует корреляционная связь между составом МК и не только наличием коронавирусной инфекции, но и тяжестью ее течения. У пациентов с наиболее тяжелой формой COVID-19, которым потребовалась инвазивная или неинвазивная вентиляция легких, относительное содержание бактерий рода *Paraprevotella*, *Lachnospiraceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Enterococcus* и *Lactobacillus* и видов *Streptococcus thermophilus*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium hathewayi*, *Arababacteroides distasonis*, *Ruminococcus gnavus*, *Bifidobacterium animalis* было доминирующим. В то же время обнаружено снижение численности таких родов, как *Bacteroides*, *Butyricimonas*, *Odoribacter* и видов *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides faecis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Parabacteroides goldsteinii*, *Lachnospiraceae bacterium* [44–47].

Стоит отметить, что значительная часть перечисленных кишечных комменсалов способна вырабатывать КЖК, которые в норме обладают противовоспалительным действием [44, 48].

Четыре вида *Bacteroides* (*Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* и *Bacteroides ovatus*) показали значимую обратную корреляцию с содержанием SARS-CoV-2 в фекалиях [38, 47, 48]. Эти данные свидетельствуют о том, что виды *Bacteroides* могут играть потенциальную защитную роль в борьбе с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, препятствуя проникновению вируса в организм через рецепторы АПФ 2 [38].

Не исключено, что состояние МК также влияет на развитие постковидного синдрома. У пациентов с сохраняющимися симптомами коронавирусной инфекции через 3 мес и даже через год после выписки выявлено значительное уменьшение разнообразия МК, в том числе снижение симбиотических бактерий, продуцирующих КЖК, таких как *Eubacterium*, *Subdoligranulum*, *Ruminococcus*, *Dorea*, *Coprococcus* [49, 50], причем выраженность постковидного синдрома зависит от степени снижения разнообразия МК, что говорит о роли МК в выздоровлении пациентов и возникновении отдаленных последствий [49].

Эти данные показывают, что новый целенаправленный подход к модуляции МК может стать терапевтическим методом лечения COVID-19 и сопутствующих заболеваний.

Влияние пробиотиков на течение COVID-19

Особенности взаимодействия МК и COVID-19 позволяют включать в схему лечения пробиотические препараты. Пробиотики – это непатогенные для человека микроорганизмы, которые способны восстанавливать нормальную микрофлору органов, а также губительно воздействовать на патогенные и условно-патогенные бактерии [51].

P. Wischmeyer и соавт. сообщают, что прием пробиотиков позволил снизить выраженность симптомов и отсрочить время их наступления. В своем исследовании группа ученых использовала пробиотик, содержащий *Lactisaseibacillus rhamnosus* GG в качестве постконтактной профилактики (подтвержденный диагноз COVID-19 методом полимеразной цепной реакции менее 7 дней) [52]. Другая группа исследователей во главе с F. Leal-Martinez получила положительные результаты использования комплекса витаминов (преимущественно группы B), минералов и пробиотического компонента (*Saccharomyces boulardii*) в составе питательной поддержки пациентов с подтвержденным COVID-19. Ученые сделали вывод, что прием этого комплекса позволил снизить смертность и повысить выживаемость у больных с новой коронавирусной инфекцией. Выявлена связь между приемом питательного комплекса и улучшением настроения, повышением уровня мелатонина у пациентов и улучшением цикла «сон – бодрствование», что исследователи связывают с выработкой микрофлорой кишечника серотонина, дофамина и мелатонина [53]. В то же время V. Ivashkin и соавт. доложили о влиянии многостаммового пробиотика на длительность и качество течения COVID-19. Исследование показало, что прием пробиотика, содержащего *Lactisaseibacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum subsp. infantis* PDV 1911 и *Bifidobacterium longum subsp. longum* PDV 2301, привел к снижению уровня смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в отличие от других групп. При этом длительность как внебольничной, так и внутрибольничной диареи снизилась у пациентов, получавших пробиотик. Также доказано, что прием пробиотика позволил избежать диареи у пациентов, получавших один антибиотик [54].

Имеются данные о благоприятном влиянии кефира, используемого в качестве пробиотика, на лабораторные показатели при COVID-19. R. Googee и соавт. заявили о повышении уровня лимфоцитов, снижении скорости оседания эритроцитов и улучшении насыщения кислородом крови при приеме кефира. Авторы объясняют эти результаты противовоспалительным действием микрофлоры в связи с уменьшением экспрессии ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО-α и интерферона γ, что также позволяет снизить пагубное влияние цитокинового шторма [55].

Несмотря на различия в эффективности пробиотиков в отдельных исследованиях, их прием позволяет достичь положительных эффектов при лечении и профилактике COVID-19.

Заключение

МК – сложная биосистема, участвующая в поддержании гомеостаза иммунной системы, и в частности ее ответе на респираторные инфекции. Это влияние осуществляется на разных уровнях посредством двунаправленной оси «кишечник – легкие», в которую входят регуляция инвазии вирионов, поддержание тонуса иммунной системы, формирование системного воспалительного ответа, синтез цитокинов, иммунных клеток и другие механизмы, описанные в обзоре. Видовой состав МК играет значимую роль в патогенезе COVID-19, его течении, скорости выздоровления пациентов и возникновении у них отдаленных последствий перенесенной инфекции, входящих в состав постковидного синдрома. Кроме того, сама коронавирусная инфекция оказывает повреждающее воздействие на МК как напрямую через рецепторы-мишени, так и посредством инициации местного воспаления, влияния цитокинового шторма, изменения моторики и вовлечения других органов ЖКТ. Коррекция состава микробиома препаратами пробиотиков может позволить опосредованно влиять на восприимчивость организма или течение инфекции и открывает новые возможности терапии этого заболевания. Поддержка оптимального состава МК на этапе лечения и после острого периода заболевания – важный фактор, определяющий прогноз пациентов.

На основании полученных сведений можно сделать вывод о необходимости дополнительных исследований в этой области для понимания роли состава кишечного микробиома в развитии инфекций респираторного тракта и разработки новых терапевтических стратегий для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

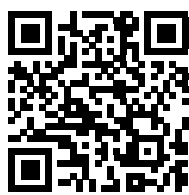
1. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. *Русский медицинский журнал*. 2017;(17):1244-7. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Kishechnaya_mikrobiota_sovremennye_predstavleniya_o_vidovom_sostave_funktsiyah_i_metodah_issledovaniya/# Ссылка активна на 10.11.2024 [Kozhevnikov AA, Raskina KV, Martynova EYu, et al. Intestinal microbiota: modern concepts of the species composition, functions and diagnostic techniques. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2017;(17):1244-7. Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Kishechnaya_mikrobiota_sovremennye_predstavleniya_o_vidovom_sostave_funktsiyah_i_metodah_issledovaniya/# Accessed: 10.11.2024 (in Russian)].
2. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(3):13-8 [Nikolaeva IV, Tsaregorodtsev AD, Shaikhieva GS. Formation of the intestinal microbiota of children and the factors that influence this process. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2018;63(3):13-8 (in Russian)]. DOI:10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18

3. Гаус О.В., Беляков Д.Г. Современные взгляды на роль кишечной микробиоты в формировании патологии кишечника. *Русский медицинский журнал*. 2021;(4):10-6. Режим доступа: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/5fe/10-16.pdf>. Ссылка активна на 10.11.2024 [Gaus OV, Belyakov DG. Modern views on the gut microbiota role in intestinal pathology. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2021;(4):10-6. Available at: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/5fe/10-16.pdf>. Accessed: 10.11.2024 (in Russian)].
4. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*. 2016;535:75-84. DOI:10.1038/nature18848
5. Таранушенко Т.Е. Единство системы «кишечник — легкие» и роль полезной микробиоты в защите от инфекций. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(4):355-61 [Taranushenko TE. Unity of bowel-lung axis and the role of beneficial microbiota in anti-infectious protection. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(4):355-61 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2021-4-4-355-361
6. Карпеева Ю.С., Кликунова К.А., Платонова А.Г., Балукова Е.В. Микробиота тонкой кишки у больных с COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;207(11):80-5 [Karpeeva YS, Klykunova KA, Platonova AG, Balukova EV. Microbiota of the small intestine in patients with COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11):80-5 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-207-11-80-85
7. Yongjian W, Cheng G, Lantian T, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434-5. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30083-2
8. Chen Y, Chen L, Deng Q, et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(7):833-40. DOI:10.1002/jmv.25825
9. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002-9. DOI:10.1136/gutjnl-2020-320926
10. Chhibber-Goel J, Gopinathan S, Sharma A. Interplay between severities of COVID-19 and the gut microbiome: implications of bacterial co-infections? *Gut Pathog*. 2021;13(1):14. DOI:10.1186/s13099-021-00407-7
11. Nagano Y, Itoh K, Honda K. The induction of Treg cells by gut-indigenous Clostridium. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(4):392-7. DOI:10.1016/j.coi.2012.05.007
12. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018;20(12):e12966. DOI:10.1111/cmi.12966
13. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(13):5354-9. DOI:10.1073/pnas.1019378108
14. Telesford KM, Yan W, Ochoa-Reparaz J, et al. A commensal symbiotic factor derived from *Bacteroides fragilis* promotes human CD39(+)Foxp3(+) T cells and Treg function. *Gut Microbes*. 2015;6(4):234-42. DOI:10.1080/19490976.2015.1056973
15. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 2005;122(1):107-18. DOI:10.1016/j.cell.2005.05.007
16. Eribo OA, du Plessis N, Chegou NN. The Intestinal Commensal, *Bacteroides fragilis*, Modulates Host Responses to Viral Infection and Therapy: Lessons for Exploration during Mycobacterium tuberculosis Infection. *Infect Immun*. 2022;90(1):e0032121. DOI:10.1128/IAI.00321-21
17. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):144. DOI:10.3390/medicina58020144
18. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Viral J*. 2022;19(1):92. DOI:10.1186/s12985-022-01814-1
19. Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, et al. Human Gut Microbiota and Its Metabolites Impact Immune Responses in COVID-19 and Its Complications. *Gastroenterology*. 2023;164(2):272-88. DOI:10.1053/j.gastro.2022.09.024
20. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698-706. DOI:10.1136/gutjnl-2020-323020
21. Mizutani T, Ishizaka A, Koga M, et al. Correlation Analysis between Gut Microbiota Alterations and the Cytokine Response in Patients with Coronavirus Disease during Hospitalization. *Microbiol Spectr*. 2022;10(2):e0168921. DOI:10.1128/spectrum.01689-21
22. Гуменик Л.Н., Голод М.В., Силаева Н.В., и др. Изменения микробиоты кишечника и их связь с тяжестью заболевания и некоторыми показателями цитокинового профиля у пациентов с COVID-19. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2022;(1):23-30 [Gumenyuk LN, Golod MV, Silaeva NV, et al. Gut microbiota alterations and their relationship to the disease severity and some cytokine profile indicators in patients with COVID-19. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2022;(1):23-30 (in Russian)]. DOI:10.24075/vrgmu.2022.006
23. Sun Z, Song ZG, Liu C, et al. Gut microbiome alterations and gut barrier dysfunction are associated with host immune homeostasis in COVID-19 patients. *BMC Med*. 2022;20(1):24. DOI:10.1186/s12916-021-02212-0
24. Wang J, Zhu N, Su X, et al. Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis. *Cells*. 2023;12(5):793. DOI:10.3390/cells12050793
25. Топол И.А., Полякова И.С., Елыкова А.В. Роль кишечной микробиоты в регуляции иммунных реакций в иммунной системе кишечника в условиях стресса и при модуляции ее состава путем введения антибиотиков и пробиотиков. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(6):722-33 [Topol IA, Polyakova IS, Elykova AV. Role of intestinal

- microbiota in regulation of immune reactions of gut-associated lymphoid tissue under stress and following the modulation of its composition by antibiotics and probiotics administration. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(6):722-33 (in Russian). DOI:10.36233/0372-9311-270
26. Тлюстангелова Р.К., Долинный С.В., Пшеничная Н.Ю. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов. *Русский медицинский журнал*. 2019;10:31-5. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Roly_kortkocepochechnyh_ghirnyh_kislot_v_patogeneze_ostryh_kishechnyh_infekciy_i_postinfektsionnyh_sindromov/?utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru#. Ссылка активна на 09.11.2024 [Tlyustangelova RK, Dolinnyy SV, Pshenichnaya NY. The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infectious syndromes. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;10:31-5. Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Roly_kortkocepochechnyh_ghirnyh_kislot_v_patogeneze_ostryh_kishechnyh_infekciy_i_postinfektsionnyh_sindromov/?utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru#. Accessed: 09.11.2024 (in Russian)].
 27. Каннер Е.В., Заплатников А.Л., Каннер И.Д., Фарбер И.М. Пробиотики и противоионфекционная резистентность: современные представления и новые терапевтические возможности. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(2):184-91 [Kanner EV, Zaplatnikov AL, Kanner ID, Farber IM. Probiotics and anti-infective resistance: modern concepts and new therapeutic possibilities. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):184-91 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2023-6-2-184-191
 28. Zhao Q, Elson CO. Adaptive immune education by gut microbiota antigens. *Immunology*. 2018;154(1):28-37. DOI:10.1111/imm.12896
 29. Ruane D, Brane L, Reis BS, et al. Lung dendritic cells induce migration of protective T cells to the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2013;210(9):1871-88. DOI:10.1084/jem.20122762
 30. Каннер Е.В., Горелов А.В., Печуров Д.В., и др. Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(11):100-7 [Kanner EV, Gorelov AV, Pechukurov DV, et al. Mucosal immune system of digestive and respiratory tracts: possibilities of prevention and treatment of infectious diseases. *Meditsinsky Sovet*. 2019;(11):100-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-11-100-107
 31. Бахарева С.Д., Бауло Е.В., Быкова С.В., и др. COVID-19 и тонкая кишка. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):343-7 [Bakharev SD, Baulo EV, Bykova SV, et al. COVID-19 and the small intestine. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(3):343-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200662
 32. Zhang Y, Yan R, Zhou Q. ACE2, B0AT1, and SARS-CoV-2 spike protein: Structural and functional implications. *Curr Opin Struct Biol*. 2022;74:102388. DOI:10.1016/j.sbi.2022.102388
 33. Солдатова О.В., Горянская И.Я., Намазова Л.Э., Абрамова К.И. Взаимодействие SARS-CoV-2 с кишечной микробиотой. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;220(12):59-67 [Soldatova OV, Goryanskaya IY, Namazova LE, Abramova KI. Interaction of SARS-CoV-2 with gut microbiota. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12):59-67 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-220-12-59-67
 34. Rajput S, Paliwal D, Naithani M, et al. COVID-19 and Gut Microbiota: A Potential Connection. *Indian J Clin Biochem*. 2021;36(3):266-77. DOI:10.1007/s12291-020-00948-9
 35. de Oliveira GLV, Oliveira CNS, Pinzan CF, et al. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:635471. DOI:10.3389/fimmu.2021.635471
 36. Kariyawasam JC, Jayarajah U, Riza R, et al. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021;115(12):1362-88. DOI:10.1093/trstmh/tra042
 37. Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., и др. Диарея, ассоциированная с COVID-19. *Вопросы питания*. 2021;90(6):18-30 [Shchikota AM, Pogonchenkova IV, Turova EA, et al. COVID-19-associated diarrhea. *Voprosy Pitaniia*. 2021;90(6):18-30 (in Russian)]. DOI:10.33029/0042-8833-2021-90-6-18-30
 38. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944-55. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.048
 39. Ong J, Young BE, Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut*. 2020;69(6):1144-5. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321051
 40. Новикова В.П., Хавкин А.И., Горелов А.В., Полунина А.В. Ось «легкие-кишечник» и COVID-инфекция. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):91-6 [Novikova VP, Khavkin AI, Gorelov AV, Polunina AV. The lung-gut axis and COVID-19. *Infectious Diseases*. 2021;19(1):91-6 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2021-1-91-96
 41. Li S, Zhou Y, Yan D, Wan Y. An Update on the Mutual Impact between SARS-CoV-2 Infection and Gut Microbiota. *Viruses*. 2022;14(8):1774. DOI:10.3390/v14081774
 42. Евдокимова Н.В., Черненко Т.В. Влияние SARS-CoV-2 на кишечник и его микробиом: что мы знаем и что хотели бы знать. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2023;12(4):658-66 [Evdokimova NV, Chernenkaya TV. The Effect of SARS-CoV-2 on the Gut and Its Microbiome: What We Know and What We Would Like to Know. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2023;12(4):658-66 (in Russian)]. DOI:10.23934/2223-9022-2023-12-4-658-666
 43. Zhang F, Wan Y, Zuo T, et al. Prolonged Impairment of Short-Chain Fatty Acid and L-Isoleucine Biosynthesis in Gut Microbiome in Patients With COVID-19. *Gastroenterology*. 2022;162(2):548-61. DOI:10.1053/j.gastro.2021.10.013
 44. Khan M, Mathew BJ, Gupta P, et al. Gut Dysbiosis and IL-21 Response in Patients with Severe COVID-19. *Microorganisms*. 2021;9(6):1292. DOI:10.3390/microorganisms9061292
 45. Mazzarelli A, Giancola ML, Fontana A, et al. Gut microbiota composition in COVID-19 hospitalized patients with mild or severe symptoms. *Front Microbiol*. 2022;13:1049215. DOI:10.3389/fmicb.2022.1049215
 46. Fan R, Liu S, Sun N, et al. Gut microbiota composition is associated with disease severity and host immune responses in COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1274690. DOI:10.3389/fcimb.2023.1274690
 47. Li S, Yang S, Zhou Y, et al. Microbiome Profiling Using Shotgun Metagenomic Sequencing Identified Unique Microorganisms in COVID-19 Patients With Altered Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2021;12:712081. DOI:10.3389/fmicb.2021.712081
 48. Kim HN, Joo EJ, Lee CW, et al. Reversion of Gut Microbiota during the Recovery Phase in Patients with Asymptomatic or Mild COVID-19: Longitudinal Study. *Microorganisms*. 2021;9:1237. DOI:10.3390/microorganisms9061237
 49. Zhou Y, Zhang J, Zhang D, et al. Linking the gut microbiota to persistent symptoms in survivors of COVID-19 after discharge. *J Microbiol*. 2021;59(10):941-8. DOI:10.1007/s12275-021-1206-5
 50. Zhang D, Zhou Y, Ma Y, et al. Gut Microbiota Dysbiosis Correlates With Long COVID-19 at One-Year After Discharge. *J Korean Med Sci*. 2023;38(15):e120. DOI:10.3346/jkms.2023.38.e120
 51. 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. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14. DOI:10.1038/nrgastro.2014.66
 52. Wischmeyer PE, Tang H, Ren Y, et al. Efficacy of probiotic treatment as post-exposure prophylaxis for COVID-19: A double-blind, Placebo-Controlled Randomized trial. *Clin Nutr*. 2024;43(1):259-67. DOI:10.1016/j.clnu.2023.11.043
 53. Leal-Martínez F, Abarca-Bernal L, García-Pérez A, et al. Effect of a Nutritional Support System to Increase Survival and Reduce Mortality in Patients with COVID-19 in Stage III and Comorbidities: A Blinded Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1172. DOI:10.3390/ijerph19031172
 54. Ivashkin V, Fomin V, Moiseev S, et al. Efficacy of a Probiotic Consisting of Lactobacillus rhamnosus PDV 1705, Bifidobacterium bifidum PDV 0903, Bifidobacterium longum subsp. infantis PDV 1911, and Bifidobacterium longum subsp. longum PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023;15:460-8. DOI:10.1007/s12602-021-09858-5
 55. Gooruee R, Pahlavani N, Hadi V, Hadi S. Evaluation of the effect of kefir supplementation on inflammatory markers and clinical and hematological indices in COVID-19 patients; a randomized double-blinded clinical trial. *Advances in Integrative Medicine*. 2024;11(1):10-6. DOI:10.1186/s13063-019-4008-x

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.12.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.08.2025



OMNIDOCTOR.RU