

Влияние SARS-CoV-2 на кишечник и его микробиом: что мы знаем и что хотели бы знать

Н.В. Евдокимова , Т.В. Черненькая

Лаборатория клинической микробиологии

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

 **Контактная информация:** Евдокимова Наталья Витальевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии ГБУЗ «НИИ СП им Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: env1111@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрены теоретические предпосылки и результаты первых исследований влияния SARS-CoV-2 на кишечник и его микробиом. Полученные данные свидетельствуют о длительной персистенции вируса в клетках слизистой оболочки кишечника. Также выявлено усиление процессов транслокации микробных клеток и микробных метаболитов, связанное с вызванными вирусом воспалительными процессами в эндотелиальных клетках слизистой оболочки кишечника. У пациентов с COVID-19 структура и функциональная активность микробиома кишечника значительно изменяются в течение заболевания. Происходит снижение видового разнообразия, начинают доминировать виды, которые не обнаруживаются в микробиоме здоровых людей. Полученные результаты позволяют предполагать, что состояние микробиома кишечника может сильно влиять на течение и исход ковидной инфекции.

Ключевые слова:

SARS-CoV-2, кишечник, транслокация, микробиом кишечника

Для цитирования

Евдокимова Н.В., Черненькая Т.В. Влияние SARS-CoV-2 на кишечник и его микробиом: что мы знаем и что хотели бы знать. *Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложной медицинской помощи.* 2023;12(4):658–666. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-658-666>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
ACE2 — ангиотензин-превращающий фермент 2
EndoCab Ig M — антитела к ядру эндотоксина грамотрицательных бактерий

I-FABP — маркер повреждения энтероцитов
TMPRSS2 — трансмембранная сериновая протеаза 2

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время тот факт, что коронавирусная инфекция COVID-19 индуцирует сложный патофизиологический ответ всего организма человека, не вызывает сомнений. Большое число публикаций посвящено исследованию изменений в дыхательной, нервной, опорно-двигательной, иммунной системах больных с COVID-19. Влияние SARS-CoV-2 на кишечник пациентов исследовано в меньшей степени, в основном в контексте развития гастроинтестинальной симптоматики у некоторой части пациентов. Изучение изменений в микробиоме кишечника у пациентов с COVID-19 пока проведено на не очень большом числе пациентов.

С начала 2000 годов кишечник и его микробиом предлагается рассматривать как некий особый единый орган, который контролирует работу других органов и систем человека. В научную литературу уже вошли такие понятия, как «ось кишечник-мозг» (“gut-brain axis”), «ось кишечник-легкие» (“gut-lung axis”), подразумевающие способность кишечной микрофлоры синтезировать множество медиаторов, с помощью которых осуществляется регуляция работы мозга, лег-

ких и других органов и систем человека [1–3]. Клетки микроорганизмов, их фрагменты и микробные метаболиты попадают во внекишечное пространство, в том числе в результате прямой транслокации из кишечника. Еще относительно недавно о транслокации говорили, основываясь на предположении о весьма вероятном эндогенном источнике бактериемии и сепсиса при некоторых видах патологий [4]. В настоящее время накоплены вполне убедительные доказательства реальности ее существования, хотя механизмы ее осуществления пока изучены недостаточно.

В данном обзоре мы попытались обсудить некоторые теоретические предпосылки возможного воздействия вируса SARS-CoV-2 на кишечник и его микробиом, а также разобраться в реальной картине происходящих событий на основе имеющихся в настоящее время данных. Нам представлялось очень важным понять, какие изменения в микробиоме кишечника являются действительно значимыми, для того чтобы использовать эти знания в дальнейшем при разработке мер профилактики тяжелого течения ковидной инфекции.

ЗАГАДОЧНАЯ МНОГОЛИКАЯ ИНФЕКЦИЯ

SARS-CoV-2 является РНК-содержащим вирусом и входит в состав семейства *Betacoronavirus* [5]. Вирусы этого семейства вызывают воспалительные заболевания дыхательных путей и гастроэнтериты у животных и человека. У животных коронавирусы способны вызывать тяжелую диарею с высокой летальностью. Новая коронавирусная инфекция, вызванная *SARS-CoV-2*, поставила перед научным, а главное, практическим медицинским сообществом всего мира огромное число вопросов. Сразу поразил невероятный спектр клинических сценариев ее протекания — от бессимптомного носительства до стремительного развития системных воспалительных реакций («цитокиновый каскад»), с поражением легких, печени, почек, развитием тромбозомболических осложнений, кардиоваскулярной патологии, приводящих при особо неблагоприятном течении инфекции к полиорганной недостаточности [4]. Даже сверхинтенсивные реанимационные мероприятия не всегда позволяют остановить воспалительный каскад, запущенный коронавирусной инфекцией [6]. Среди других проблем следует отметить нередкое развитие постковидных осложнений, длительный восстановительный период, и даже возможное хроническое течение заболевания.

Столь различная реакция организма человека на коронавирусную инфекцию определяется, прежде всего, тем, насколько эффективно работают начальные звенья неспецифического противовирусного иммунного ответа, которые срабатывают в течение первых нескольких часов после контакта с вирусом (например, синтез интерферона). Дальнейшее взаимодействие неспецифического и адаптивного иммунного ответа организма (первые две недели) и определяет успешность сдерживания развития инфекции и попадания ее из верхних дыхательных путей в легкие, кишечник, почки и другие органы [6]. На всех этапах адаптивного ответа иммунной системы организма на контакт с вирусом *SARS-CoV-2* гастроинтестинальный тракт и его микробиота играют самую активную роль в поддержании так называемого иммунологического гомеостаза или равновесия про- и противовоспалительных интермедиаторов, что позволяет развиваться событиям в «нужном русле» [8]. Ряд исследователей предлагают даже говорить о формировании некоего сложного организма с объединенным геномом (так называемом «голобионте»), в котором организм человека и его микробиота образуют непрерывную метаболическую сеть [9]. Но дело, конечно, не в терминологической эквилибристике. Неоспоримым фактом является особая роль кишечной микрофлоры (сейчас предпочитают термин «микробиом») в сбалансированной работе иммунной и других систем организма.

COVID-19 И ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЙ ТРАКТ

Вирус поражает не только легкие, хотя именно пневмония является основным диагнозом при тяжелом течении коронавирусной инфекции. Согласно результатам нескольких рандомизированных исследований, у 9,8–20% пациентов, госпитализированных с диагнозом «ковидная инфекция», развиваются гастроинтестинальные симптомы (диарея, тошнота, боли) [10, 11]. Вирус может нарушать нормальную работу блуждающего нерва, вызывать воспаление слизистой оболочки кишечника, что и приводит к развитию гастроинтестинальной симптоматики [12]. Однако

результаты, полученные в ряде работ, не позволяют однозначно ответить на вопрос, насколько гастроинтестинальная симптоматика отражает тяжесть состояния и возможный исход заболевания [12–15].

Сложная картина влияния ковидной инфекции на кишечник и его микробиоту находит подтверждение в частой непредсказуемости проявлений поражения гастроинтестинального тракта, причем эти проявления наблюдаются как при наличии вирусных частиц в кишечнике, так и при их отсутствии. Уже в первые месяцы пандемии появились сообщения об обнаружении вируса в эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстой кишки [16–17]. Некоторые исследователи полагают, что длительное существование жизнеспособного вируса в клетках эпителия и в фекальных массах не связано с тяжестью состояния и свидетельствует скорее о динамике «самоочистки организма» [18]. Предлагалось учитывать этот факт в эпидемиологическом плане, рассматривая дополнительную возможность распространения инфекции в общественных местах не только воздушно-капельным, но и фекально-оральным путем. В дальнейшем появились новые доказательства возможного существования фекально-орального пути передачи ковидной инфекции. Это стало очевидно при обследовании детей младшего возраста, у которых было выявлено бессимптомное носительство вируса, причем нередко вирус обнаруживался только в материале, взятом с помощью ректального тампона, а не из носоглотки [19].

Рецептором для вируса *COVID-19* является трансмембранный белок ангиотензин-превращающий фермент 2 (*ACE2*). Для прикрепления вируса к клеткам слизистой оболочки требуется определенная адаптация (прайминг) его якорного белка, которая осуществляется другим белком, синтезируемым в организме человека — трансмембранной сериновой протеазой 2 (*TMPRSS2*) [20, 21]. Иммуногистохимическими методами было показано, что максимальная экспрессия *ACE2* характерна для гастроинтестинального тракта, а минимальная — для легочной ткани [20]. Используя разные молекулярные методы (РНК-секвенирование, транскриптомный анализ одиночных клеток), был обнаружен высокий уровень экспрессии *TMPRSS2* в клетках слизистой оболочки толстой и тонкой кишки, желудка и в легочной ткани [22, 23]. Эти результаты заставляют удивляться тому, что гастроинтестинальные симптомы не обнаруживаются у всех заболевших ковидной инфекцией.

Еще раз подчеркнем, что частота обнаружения активно размножающихся вирусных частиц в эпителиальных клетках слизистых оболочек человека колеблется в значительных пределах (по данным разных исследований, от 29 до 80%), при этом длительность пребывания вируса в кишечнике может достигать нескольких недель [24]. Речь идет о длительном пребывании именно жизнеспособных вирусных частиц [25, 26].

Работ, посвященных изучению динамики персистенции вирусных частиц в клетках слизистых оболочек кишечника, немного [27]. Так, для 23 пациентов китайского госпиталя, у которых вирус был обнаружен в 66,7% назальных мазков и в 83,3% ректальных мазков, было показано, что средние пиковые значения вирусной нагрузки в назальных мазках достигались к 10-м суткам (интервал значений 8–17 суток), в то время как

в ректальных мазках этот пик достигался к 22-м суткам (интервал значений — 15,5–23,5 суток). Абсолютные пиковые значения составили 2535 и 5623 копий/мл для назальных и ректальных мазков соответственно. Полученные данные позволяют предположить, что непостоянное обнаружение вируса в том или ином биотопе связано со сложной и динамичной картиной персистенции вирусной инфекции, что и проявляется в весьма пестрой клинической картине ковидной инфекции у разных людей.

Исследования, пока на ограниченном круге людей, показывают наличие явных признаков воспаления слизистой тонкой и толстой кишки у пациентов с ковидной инфекцией. Обнаружение в фекалиях пациентов повышенного содержания кальпротектина (маркера острого воспаления, одного из белков цитозоля гранулоцитов), уровень которого напрямую коррелировал с уровнем *IL-6* (интерлейкина-6) в плазме крови, авторы исследования посчитали убедительным доказательством существования воспаления слизистой кишечника [28, 29]. У всех исследованных пациентов в фекалиях был обнаружен вирус, а диарейный синдром был выявлен у чуть более половины пациентов.

Наличие воспалительных изменений в клетках слизистой оболочки кишечника позволяло предполагать нарушение их барьерных функций и весьма вероятное наличие транслокации кишечной микрофлоры, фрагментов микробных клеток и их метаболитов во внекишечное пространство и в системный кровоток. В норме плотная архитектура эпителиальных клеток слизистой кишечника является труднопреодолимой преградой для микробных клеток. Но в случае различных нарушений, возникающих в стрессовых для организма ситуациях, например, в результате воспалительных процессов, этот барьер может значительно ослабевать [30–32]. *Oliva A. et al.* [33] исследовал наличие транслокации у пациентов с ковидной инфекцией, используя 3 биомаркера плазмы крови: *LPS*-связывающий белок (*LBP*), белок, связывающий жирные кислоты, который вырабатывается клетками энтероцитов и является маркером повреждения энтероцитов (*I-FABP*) и антитела к ядру эндотоксина грамотрицательных бактерий (*EndoCab Ig M*). Авторы полагают, что высокий уровень всех трех показателей является убедительным свидетельством наличия транслокации, причем интенсивность транслокации была напрямую связана с тяжестью состояния пациента. Высокий уровень транслокации поддерживался на протяжении 7 суток с момента поступления в стационар. Надо отметить, что 45% пациентов из исследуемой группы находились в крайне тяжелом состоянии и проходили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Интересно, что у пациентов ОРИТ значения *I-FABP* (маркера повреждения энтероцитов) были ниже, чем у пациентов клинического отделения. Исследование пациентов ОРИТ, у которых была выявлена бактериемия, показало низкие значения *EndoCab Ig M*. Основным выводом, который был сделан в этой работе, состоит в том, что ковидная инфекция значительно увеличивает проницаемость эндотелия кишечника, даже без видимого нарушения его структурной целостности. В качестве других биомаркеров транслокации ряд авторов предлагает использовать непосредственно компоненты микробных клеток — липополисахарид грамотрицательных бактерий (*LPS*) и пептидогликан грамположительных бактерий (*PGN*), а также связыва-

ющий жирные кислоты белок энтероцитов 2 (*FABP2*) [34]. У 16 пациентов с ковидной инфекцией двукратное превышение уровня этих показателей, по сравнению с контрольной группой, по мнению исследователей, убедительно свидетельствовало о серьезных изменениях в структуре эпителиальных клеток слизистой кишечника и повышенной их проницаемости. В настоящее время исследование влияния ковидной инфекции на состояние энтероцитов активно продолжается, поскольку совершенно очевидно, что усиление процессов транслокации у ковидных пациентов сопряжено с серьезным риском развития вторичных инфекций, так как кишечная микрофлора представляет собой поистине неиссякаемый резервуар разнообразных условно-патогенных микроорганизмов.

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА: ТЕНЕВОЙ ИГРОК

Чтобы оценить степень влияния вируса *SARS-CoV-2* на микробиом кишечника, надо знать, четко и определенно, что представляет собой исходно «нормальное» состояние. Представление о нормобиоценозах (или нормоценозах) «культивировалось» в научной литературе много десятилетий. Его использование позволяло сохранять широкий угол зрения на многие актуальные вопросы микробной экологии, интерес к которой усилился в связи с осознанием того факта, что вынужденный «агрессивно-активный» подход к лечению пациентов всегда связан с риском развития осложнений. Но наши знания о микробиомах различных экотопов организма человека все еще очень скудны. Многие исследования микробиома кишечника у пациентов с ковидной инфекцией посвящены традиционному поиску индикаторных видов микроорганизмов, которые свидетельствовали бы о наличии серьезных дисбиотических нарушений. Такой упрощенный подход, конечно же, вынужденный. Делаются пока еще редкие попытки провести «структурирование» микрофлоры на основе схожести субстратных предпочтений, физиологических особенностей, встречаемости в одних и тех же экотопах и т.д. [35, 36]. В том же русле ведутся исследования так называемого «корового» микробиома, который должен быть близок по строению и принципам функционирования у здоровых людей. Такой подход, несомненно, можно считать многообещающим, но он требует большего объема знаний о микробиомах человека.

Для оценки степени дисбиотических изменений у пациентов с вирусом ковида стоит обратиться к некоторым базовым принципам микробной экологии. Согласно постулатам, декларируемым в рамках общей популяционной экологии, всякая зрелая биологическая система сохраняет свою стабильность за счет большого видового разнообразия, и любой сдвиг в сторону уменьшения этого разнообразия за счет доминирования того или иного вида или группы видов является признаком нестабильности, которая в дальнейшем может привести к коллапсу системы [37]. Следовательно, за оценку степени дисбиотических нарушений можно взять степень уменьшения видового разнообразия кишечной микрофлоры, которое, как показали уже первые исследования, наблюдается у пациентов с ковидной инфекцией [38–40]. Помимо уменьшения видового разнообразия также отмечается доминирование видов бактерий, которые у здоровых людей относятся к минорной группе (практически никогда не встречаемые виды), прежде всего, увели-

чение доли грамотрицательных бактерий и снижение числа грамположительных бактерий [40]. Интересно, что аналогичные структурные изменения наблюдаются и в микрофлоре дыхательных путей, что заставляет вспомнить «ось кишечник-легкие», функционирование которой позволяет синхронизировать метаболическую активность двух биотопов (кишечник и легкие) [41–44]. Эта взаимосвязь, или лучше сказать, двунаправленность регуляторных механизмов, нередко обсуждалась при изучении патофизиологических процессов, лежащих в основе обструктивной болезни легких и воспалительных заболеваний кишечника [42]. Складывается своеобразная замкнутая петля, когда воспалительные процессы в легких, вызванные вирусом, изменяют кишечный микробиом, что, в свою очередь, приводит к сдвигу метаболического профиля кишечной микрофлоры, что и является драйвером нового витка усиления синтеза провоспалительных медиаторов в легких, и т.д. [43]. Более того, ряд авторов делают смелое предположение о том, что исходное состояние микробиомов кишечника и легких до начала заболевания во многом определяет клиническую картину вирусной инфекции и ее исход [44–46].

Гастроинтестинальный тракт человека является важнейшей частью иммунной системы человека (в нем находится до 70% лимфоидной ткани), своеобразным регулирующим центром, обеспечивающим поддержание гомеостаза иммунной системы за счет синтеза регуляторных медиаторов [36]. Поэтому представляется целесообразным взять за точку отсчета базовый («нормальный») метаболический профиль содержимого кишечника условно здорового человека, а к нему уже привязать те знаковые (или индикаторные виды), сведения о которых мы имеем в настоящее время. Об изменениях в метаболическом профиле кишечника пациентов с ковидной инфекцией пока известно немного. Показано на ограниченном числе пациентов, что значительные сдвиги в сторону замедления наблюдаются в липидном метаболизме и биосинтезе гликанов, в то время как метаболизм простых углеводов ускоряется [41, 44]. В одном из пилотных исследований, в котором проводилось изучение 45 фекальных метаболитов, уровень которых значительно изменялся у ковидных пациентов, было показано, что большая часть этих метаболитов вовлечена в биосинтез аминокислот, белков, жирных кислот и желчных кислот [47].

Поиск индикаторных микроорганизмов, по которым можно было бы судить о степени дисбиотических нарушений, продолжается уже несколько десятилетий. Трудно сказать, насколько такой подход продуктивен, поскольку знаний о том, как реально функционируют микробиомы человека (не только кишечный, но и другие), пока явно недостаточно. Думается, что формулировки, вроде такой, как «оппортунистические патогены» или «полезные комменсалы» являются размытыми. Например, к группе «вредных» микроорганизмов относят: *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii*, *Streptococcus spp.*, *Rothia spp.*, *Veillonella spp.*, *Erysipelatoclostridium spp.*, а к группе полезных — *Faecalibacterium prausnitzii*, бактерии сем. *Lachnospiraceae* (роды *Fusicatenibacter*, *Anaerostipes*, *Agathobacter*, *Blatia*, *unclassified Lachnospiraceae* и *Eubacterium hallii group*), *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus spp.*, *Dorea formicigenerans* [39–41, 48]. Обращает на себя внимание тот факт, что систематическое положение некоторых «полезных» видов постоянно пересматри-

вается, и их новые родовые и видовые названия, возможно, не являются окончательными. Так, бактерии рода *Dorea* «отпочковались» от рода *Eubacterium* [49], а род *Blatia* ранее относился к роду *Ruminococcus* [50]. Показательно, что в научный обиход вошло понятие «группа организмов, выделенных на основе близкого строения рибосомальной РНК» (“*rRNA group of organisms*”), поскольку таксономическое положение членов этой группы пока до конца не установлено, или «группы геномных видов» (“*genomic species groups*”), так как переход к реальным группам пока отсутствует.

Несмотря на известный скепсис в отношении выделения групп «полезных» и «вредных» микроорганизмов, стоит признать, что «полезность» представителей этой группы базируется на следующих вполне объективных характеристиках. Во-первых, они входят в так называемую «коровую» часть микробиома кишечника, который в настоящее время составляют порядка 10 родов, при этом каждый из этих родов выделяется из фекалий здоровых людей в 2–8% случаев в разных вариациях [51, 52]. Во-вторых, показана способность этих видов продуцировать короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, пропионат, ацетат, сукцинат). Короткоцепочечные жирные кислоты не только являются необходимыми субстратами для энтероцитов, клеток глии, которые окружают нейроны и обеспечивают надежную передачу нервного импульса, но и играют роль сигнальных метаболитов, осуществляющих взаиморегуляцию различных систем и органов человека. Более того, жирные кислоты являются универсальными регуляторами, необходимыми для поддержания гомеостаза самого микробиома кишечника [53, 54]. Что касается «вредных» микроорганизмов, то здесь не все так определено и ясно. В метаболическом отношении эта группа более разнообразна. Единственное качество, которое объединяет все «вредные» виды — их непостоянная и редкая встречаемость у здоровой части человечества. Казалось бы, этот признак вполне убедителен, но частота обнаружения во многом зависит от технических возможностей исследователей. Поэтому опираться только на частоту обнаружения кажется недостаточным. Наиболее убедительными кандидатами на роль «вредных» микроорганизмов являются представители грибной микрофлоры (*Candida albicans*, *Candida auris*, *Aspergillus flavus*) [48, 51], поскольку в ряде больших рандомизированных исследований показано, что у практически здоровых людей эти виды микромицетов обнаруживаются крайне редко [48, 51].

Еще раз подчеркнем, что возможным решением задачи оценки степени дисбиотических нарушений на настоящем этапе может являться использование индекса видового разнообразия микробиома (“*microbiome diversity index*”) [56, 57].

Нельзя обойти стороной такой вопрос, как влияние многокомпонентной терапии на кишечный микробиом. В отношении пациентов с ковидной инфекцией это особенно актуально, поскольку инфекция затрагивает практически весь организм. Чаще всего, что вполне понятно, речь идет о влиянии антибиотикотерапии. Но совершенно очевидно, что и другие лечебные препараты не могут не влиять в той или иной степени. Исследований, посвященных вопросу влияния “*polypharmacy*”, крайне мало [57–59]. В этих исследованиях, которые были проведены еще в «доковидную эру», было обнаружено, что на фоне лечения

сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов происходило снижение числа бактерий семейств *Lachnospiraceae*, *Succinivibrionaceae* («полезных» продуцентов бутирата), возростала частота выделения бактерий *Helicobacter pylori*, и значительно снижался индекс видового разнообразия микробиома кишечника [57, 58]. Более того, значения индекса видового разнообразия были обратно пропорциональны числу использованных лекарственных препаратов. У пациентов со смертельным исходом значения этого индекса были чрезвычайно низкими [57]. Показано, что несомненный эффект на микробиом кишечника, помимо антибиотиков, оказывают ингибиторы протонной помпы мембран клеток слизистой кишечника, антацидные препараты, слабительные средства, статины, метформин, психотропные препараты [58]. Глюкокортикоиды также оказывали видимый эффект на микробиом кишечника, увеличивая число грамположительных бактерий (тип *Firmicutes*) и уменьшая число грамотрицательных бактерий (тип *Bacteroidetes*) [60].

Особо следует сказать о применении в лечебных (и даже профилактических!) целях антибиотиков широкого спектра действия при лечении ковидной инфекции. Прежде всего речь идет об азитромицине, который в первую волну ковидной инфекции профилактически использовали во многих странах, что не только стимулировало рост резистентных к нему штаммов, но и нанесло немалый вред микробиому кишечника, поскольку, как оказалось, его применение привело к резкому уменьшению видового разнообразия [59]. Ряд исследователей полагает, что использование антибиотиков в профилактических целях могло способствовать протеканию ковидной инфекции по более тяжелому сценарию [59, 60].

ЧТО ЖЕ МОЖНО ПРЕДЛОЖИТЬ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ЗДОРОВОГО СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА?

В этом вопросе пока прорывов ожидать не приходится. Возможным решением могут являться старые проверенные средства — профилактическое применение пробиотиков, эубиотиков и диеты, богатой растительными волокнами, которая обеспечивает рост микроорганизмов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты. Этот подход используется уже много лет при лечении воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Иммунomodулирующий эффект про- и эубиотиков уже давно не оспаривается не только научным сообществом, но и практическим медицинским сообществом [59, 61, 62]. Особенно подчеркивается их противовоспалительное действие, а также положительное воздействие на энтероциты (восстановление их барьерных функций). Работа, проведенная итальянскими исследователями, показала, что включение в стандартную схему лечения 28 пациентов средней степени тяжести препарата, содержащего клетки лактобактерий и бифидобактерий (трехкратно в течение двух недель), привело к тому, что болезнь протекала по более легкому сценарию (никто из пациентов не был переведен в ОРИТ, не было смертельных исходов), в отличие от контрольной группы пациентов [63]. В другом исследовании [64] тот же самый препарат применялся на более широкой группе пациентов (200 человек). Оказалось, что трехкратное введение пробиотиков в течение двух недель на фоне основной

терапии позволило в 2 раза снизить летальность (11 против 22%). Аналогичные исследования в настоящее время проводятся во многих странах (Мексика, Канада, Испания), но результаты этих исследований пока не опубликованы [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С самого начала пандемии COVID-19 появились свидетельства несомненного поражения практически всех органов и систем, в том числе желудочно-кишечного тракта. Обнаружена длительная персистенция вируса ковида в клетках слизистой оболочки кишечника, даже после выздоровления, что дает основание некоторым исследователям предполагать возможность хронизации инфекции.

Выявлено усиление процессов транслокации микробных клеток и их метаболитов, которое связано, вероятнее всего, с воспалительными процессами в клетках слизистой оболочки кишечника, вызванными вирусом. Изменение состояния эндотелиальных клеток слизистой оболочки кишечника закономерно сказывается на составе и функциональной активности его микробиома. Полученные результаты исследований пока еще недостаточно систематизированы. Микробиом кишечника человека все еще представляет собой «черный ящик», о функциональных возможностях которого мы судим по тому, как он реагирует на то или иное внешнее воздействие.

С момента начала изучения микробиомов различных биотопов человека в начале 2000 годов лавинообразный поток информации, выплеснувшийся в мировое научное пространство, вызвал невероятную эйфорию, за которой последовало отрезвляющее понимание того, что основная сложность заключается в возможности «переработать» эту информацию. Эпидемия ковидной инфекции еще раз резко напомнила о необходимости этой систематизации.

Несомненным фактом является то, что роль микробиома кишечника можно считать если не определяющей, то, по меньшей мере, очень важной для развития ковидной инфекции. Очевидно, что у пациентов с COVID-19 структура и функциональная активность микробиома кишечника сильно изменяются в ходе заболевания. Происходит снижение видового разнообразия, отмечается доминирование видов, не характерных для микробиомов здоровых людей. Однако имеющихся в настоящее время данных явно недостаточно для того, чтобы делать какие-либо окончательные выводы. Разброс данных о составе микрофлоры столь велик, что говорить об общих закономерностях пока не приходится. Требуется проведение новых исследований с пациентами однородных групп не только средней тяжести (большинство исследований проводилось именно с этой группой пациентов), но с привлечением тяжелых пациентов.

Говорить об индикаторных видах микроорганизмов, по наличию или отсутствию которых мы могли бы судить о степени дисбиотических нарушений микробиома кишечника, пока рано, хотя отказываться от попыток их поиска не стоит. Более перспективной, однако, представляется дальнейшая разработка концепции «здорового метаболического профиля» (или «корового профиля»), к которому можно «привязать» данные о микробном спектре.

Прослеживание степени изменений метаболического и микробного профилей позволит получать объ-

ективную информацию, которую можно будет использовать для профилактики ковидной инфекции. Пока остается неясным, насколько исходное «доковидное» состояние микробиома кишечника человека влияет на течение и исход ковидной инфекции. Ответ на этот вопрос очень важен, поскольку во многом определяет ответы на другие вопросы, например, когда и в какой

степени стоит корректировать возникающие дисбиотические нарушения. Результаты первых, пока еще редких попыток введения в лечебную схему про- и эубиотиков, а также специальных диет, позволяют оптимистично смотреть на их применение в дальнейшем.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing Depression from the Microbiota Gut Brain Axis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1592. PMID: 29843470 <https://doi.org/10.3390/ijms19061592>
- Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging Pathogenic Links Between Microbiota and the Gut-Lung Axis. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(1):55–63. PMID: 27694885 <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>
- Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, Beauflis F, Wieërs G, Guery B, et al. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:9. PMID: 32140452 <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00009>
- Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients.* 2020;12(4):1082. PMID: 32295104 <https://doi.org/10.3390/nu12041082>
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In: Maier HJ, Bickerton E, Britton P. (eds.) *Coronaviruses Methods and Protocols.* New York, NY, USA: Springer; 2015. p.1–25.
- Yuen K-S, Ye Z-W, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. SARS-CoV-2 and COVID-19: The Most Important Research Questions. *Cell Biosci.* 2020;10:40. PMID: 32190290 <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00404-4>
- Raouf D, Hsueh PR, Stefani S, Rolain JM. COVID-19 Therapeutic and Prevention. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(4):105937. PMID: 32151714 <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105937>
- Gumusova SO, Yazici Z, Albayrak H, Meral Y. Rotavirus and Coronavirus Prevalances in Healthy Calves and Calves with Diarrhoea. *Medecyna Wet.* 2007;63(1):62–64.
- Postler TS, Ghosh S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab.* 2017;26(1):110–130. PMID: 28625867 <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.008>
- Chen Z-R, Liu J, Liao Z-G, Zhou J, Peng H-W, Gong F, et al. COVID-19 and gastroenteric manifestations. *World J Clin Cases.* 2021;9(19):4990–4997. PMID: 34307549 <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i19.4990>
- Perisetti A, Goyal H, Gajendran M, Boregowda U, Mann R, Sharma N. Prevalence, mechanisms, and implications of gastrointestinal symptoms in COVID-19. *Front Med.* 2020;7:588711. PMID: 33195352 <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.588711>
- Fang D, Ma J, Guang J, Wang M, Song Y, Tian D. Manifestations of digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A single-center, descriptive study. *Chin J Dig.* 2020;(12):E005.
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. PMID: 32109013 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843–851. PMID: 32222988 <https://doi.org/10.1111/apt.15731>
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. PMID: 32031570 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: Implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386–389. PMID: 32065057 <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831–1833. PMID: 32142773 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
- Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):434–435. PMID: 32199469 [https://doi.org/10.1016/S2468-1255\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1255(20)30083-2)
- Jiang X, Luo M, Zou Z, Wang X, Chen C, Qiu J. Asymptomatic SARS-CoV-2 infected case with viral detection positive in stool but negative in nasopharyngeal samples lasts for 42 days. *J Med Virol.* 2020;92(10):1807–1809. PMID: 32330509 <https://doi.org/10.1002/jmv.25941>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280. PMID: 32142651 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol.* 2020;16(7):e9610. PMID: 32715618 <https://doi.org/10.15252/msb.20209610>
- TMPS2 Gene—GeneCards. TMPS2 Protein TMPS2 Antibody. Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TMPS2> [Accessed November 24, 2023]
- Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, 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;69(6):1010–1018. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320953>
- Byrne AW, McEvoy D, Collins AB, Hunt K, Casey M, Barber A, et al. Inferred duration of infectious period of SARS-CoV-2: Rapid scoping review and analysis of available evidence for asymptomatic and symptomatic COVID-19 cases. *BMJ Open.* 2020;10(8):e039856. PMID: 32759252 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039856>
- Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): The Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;49(1):147–157. PMID: 32096567 <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02>
- Zhang Y, Chen C, Song Y, Zhu S, Wang D, Zhang H, et al. Excretion of SARS-CoV-2 through faecal specimens. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):2501–2508. PMID: 33161824 <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1844551>
- Zhang N, Gong Y, Meng F, Shi Y, Wang J, Mao P, et al. Comparative study on Virus Shedding Patterns in Nasopharyngeal and Fecal Specimens of COVID-19 Patients. *Sci China Life Sci.* 2021;64(3):486–488. PMID: 32778998 <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1783-9>
- Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, Schwaerzler J, Nairz M, Seifert M, et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut.* 2020;69(8):1543–1544. PMID: 32312790 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321388>
- Reuken PA, Wüst M, Löffler B, Bauer M, Stallmach A. Letter: SARS-CoV-2-induced gastrointestinal inflammation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(11–12):1748–1749. PMID: 33205881 <https://doi.org/10.1111/apt.16087>
- Cardinale V, Capurso G, Ianiro G, Ianiro A, Ianiro PG, Ianiro D, et al. Intestinal Permeability Changes with Bacterial Translocation as Key Events Modulating Systemic Host Immune Response to SARS-CoV-2: A Working Hypothesis. *Dig Liver Dis.* 2020;52(12):1383–1389. PMID: 33023827 <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.09.009>
- Marazzato M, Ceccarelli G, d'Etto G. Dysbiosis in SARS-CoV-2 Infected Patients. *Gastroenterology.* 2020;160(6):2195. PMID: 33387514 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.056>
- Mainous MR, Tso P, Berg RD, Deitch EA. Studies of the Route, Magnitude, and Time Course of Bacterial Translocation in a Model of Systemic Inflammation. *Arch Surg.* 1991;126(1):33–37. PMID: 1824677 <https://doi.org/10.1001/archsurg.1991.01410250037005>
- Oliva A, Miele MC, Di Timoteo F, De Angelis M, Mauro V, Aronica R, et al. Persistent systemic microbial translocation and intestinal damage during coronavirus disease-19. *Front Immunol.* 2021;12:2810. PMID: 34335624 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708149>
- Prasad R, Patton MJ, Floyd JL, Vieira CP, Fortmann S, DuPont M, et al. Plasma microbiome in COVID-19 subjects: An indicator of gut barrier defects and dysbiosis. *Biorxiv* 2021. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.04.06.438634v1> [Accessed November 24, 2023].
- Faust K, Sathirapongsasuti JF, Izard J, Segata N, Gevers D, Raes J, et al. Microbial co-occurrence relationships in the human microbiome. *PLoS Comput Biol.* 2012;8(7):e1002606. PMID: 22807668 <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002606>
- Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity.* 2017;46(4):562–576. PMID: 28423337 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>
- Одум Ю. *Экология: в 2 частях.* Москва: Мир; 1986. Ч. 2.
- Rokkas T. Gastrointestinal involvement in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2020;33(4):355–365. PMID: 32624655 <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0506>
- Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, et al. Alterations of the gut microbiota inpatients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):2669–2678. PMID: 32497191 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa709>

40. Ren Z, Wang H, Cui G, Lu H, Wang L, Luo H, et al. Alterations in the human oral and gut microbiomes and lipidomics in COVID-19. *Gut*. 2021;70(7):1253–1265. PMID: 33789966 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323826>
41. Haiminen N, Utro F, Seabolt E, Parida L. Functional profiling of COVID-19 respiratory tract microbiomes. *Sci Rep*. 2021;11(1):6433. PMID: 33742096 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85750-0>
42. Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunol*. 2012;5(1):7–18. PMID: 22089028 <https://doi.org/10.1038/mi.2011.55>
43. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018;20(12):e12966. PMID: 30329198 <https://doi.org/10.1111/cmi.12966>
44. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19 possible link and implications. *Virus Res*. 2020;285:198018. PMID: 32430279 <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198018>
45. Baud D, Dimopoulou Agri V, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using probiotics to flatten the curve of coronavirus disease COVID-2019 pandemic. *Front Public Health*. 2020;8:186. PMID: 32574290 <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00186>
46. Ebrahimi KH. SARS-CoV-2 spike glycoprotein-binding proteins expressed by upper respiratory tract bacteria may prevent severe viral infection. *FEBS Lett*. 2020;594(11):1651–1660. PMID: 32449939 <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13845>
47. Gou W, Fu Y, Yue L, Chen G-D, Cai X, Shuai M, et al. Gut microbiota, inflammation and molecular signatures of host response to infection. *J Genet Genom*. 2021;48(9):792–802. PMID: 34257044 <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.04.002>
48. Zuo T, Zhan H, Zhang F, Liu Q, Tso EY, Lui GC, et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with covid-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1302–1310. PMID: 32598884 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.048>
49. Vos Paul, Garrity G, Jones D, Krieg NR, Ludwig W, Rainey, et al. (eds.) *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology: Volume 3: The Firmicutes*. New York, NY: William B. Whitman, Springer; 2011.
50. Liu X, Mao B, Gu J, Wu J, Cui S, Wang, G, et al. Blautia—a new functional genus with potential probiotic properties? *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–21. PMID: 33525961 <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1875796>
51. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–180. PMID: 21508958 <https://doi.org/10.1038/nature09944>
52. Eren AM, Sogin ML, Morrison HG, Vaneis JH, Fisher JC, Newton RJ, et al. A single genus in the gut microbiome reflects host preference and specificity. *ISME J*. 2015;9(1):90–100. PMID: 24936765 <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.97>
53. Martínez I, Lattimer JM, Hubach KL, Case JA, Yang J, Weber CG, et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *ISME J*. 2013;7(2):269–280. PMID: 23058174 <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.104>
54. Sheridan PO, Martin JC, Lawley TD, Browne HP, Harris HMB, Bernalier-Donadille A, et al. Polysaccharide utilization loci and nutritional specialization in a dominant group of butyrate-producing human colonic Firmicutes. *Microb Genom*. 2016;2(2):e000043. PMID: 28348841 <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000043>
55. Plichta DR, Juncker AS, Bertalan M, Rettedal E, Gautier L, Varela E, et al. Transcriptional interactions suggest niche segregation among microorganisms in the human gut. *Nat. Microbiol*. 2016;1(11):16152. PMID: 27564131 <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.152>
56. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014;16(7):1024–1033. PMID: 24798552 <https://doi.org/10.1111/cmi.12308>
57. Ticinesi A, Milani C, Lauretani F, Nouvenne A, Mancabelli L, Lugli GA, et al. Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):11102. PMID: 28894183 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10734-y>
58. Vich Vila A, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun*. 2020;11(1):362. PMID: 31953381 <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14177-z>
59. Zeppa DS, Agostini D, Piccoli G, Stocchi V, Sestili P. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:576551. PMID: 33324572 <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.576551>
60. Qiu D, Xia Z, Deng J, Jiao X, Liu L, Li J. Glucocorticoid-induced obesity individuals have distinct signatures of the gut microbiome. *Biofactors*. 2019;45(6):892–901. PMID: 31588658 <https://doi.org/10.1002/biof.1565>
61. Hummel S, Veltman K, Cichon C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Differential targeting of the E-Cadherin/ β -Catenin complex by gram-positive probiotic lactobacilli improves epithelial barrier function. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(4):1140–1147. PMID: 22179242 <https://doi.org/10.1128/AEM.06983-11>
62. Zelaya H, Alvarez S, Kitazawa H, Villena J. Respiratory antiviral immunity and immunobiotics: Beneficial effects on inflammation-coagulation interaction during influenza virus infection. *Front Immunol*. 2016;7:633. PMID: 28066442 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00633>
63. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G, Pinacchio C, Alessandri F, 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. *Front Med*. 2020;7:389. PMID: 32733907 <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00389>
64. Ceccarelli G, Borrazzo C, Pinacchio C, Santinelli L, Innocenti GP, Cavallari EN, et al. Oral bacteriotherapy in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Front Nutr*. 2021;7:613928. PMID: 33505983 <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.613928>

REFERENCES

1. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing Depression from the Microbiota Gut Brain Axis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1592. PMID: 29843470 <https://doi.org/10.3390/ijms19061592>
2. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging Pathogenic Links Between Microbiota and the Gut-Lung Axis. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(1):55–63. PMID: 27694885 <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>
3. Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, Beaufils F, Wieërs G, Guery B, et al. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:9. PMID: 32140452 <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00009>
4. Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients*. 2020;12(4):1082. PMID: 32295104 <https://doi.org/10.3390/nu12041082>
5. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In: Maier HJ, Bickerton E, Britton P. (eds.) *Coronaviruses Methods and Protocols*. New York, NY, USA: Springer; 2015. p.1–23.
6. Yuen K-S, Ye Z-W, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. SARS-CoV-2 and COVID-19: The Most Important Research Questions. *Cell Biosci*. 2020;10:40. PMID: 32190290 <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00404-4>
7. Raoult D, Hsueh PR, Stefani S, Rolain JM. COVID-19 Therapeutic and Prevention. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105937. PMID: 32151714 <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105937>
8. Gumusova SO, Yazici Z, Albayrak H, Meral Y. Rotavirus and Coronavirus Prevalences in Healthy Calves and Calves with Diarrhoea. *Medecyna Wet*. 2007;63(1):62–64.
9. Postler TS, Ghosh S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab*. 2017;26(1):110–130. PMID: 28625867 <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.008>
10. Chen Z-R, Liu J, Liao Z-G, Zhou J, Peng H-W, Gong F, et al. COVID-19 and gastroenteric manifestations. *World J Clin Cases*. 2021;9(19):4990–4997. PMID: 34307549 <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i19.4990>
11. Perisetti A, Goyal H, Gajendran M, Boregowda U, Mann R, Sharma N. Prevalence, mechanisms, and implications of gastrointestinal symptoms in COVID-19. *Front Med*. 2020;7:588711. PMID: 33195352 <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.588711>
12. Fang D, Ma J, Guang J, Wang M, Song Y, Tian D. Manifestations of digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A single-center, descriptive study. *Chin J Dig*. 2020;(12):E005.
13. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. PMID: 32109013 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002052>
14. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(9):843–851. PMID: 32222988 <https://doi.org/10.1111/apt.15731>
15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. PMID: 32031570 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
16. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: Implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386–389. PMID: 32065057 <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
17. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–1833. PMID: 32142773 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
18. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434–435. PMID: 32199469 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2)
19. Jiang X, Luo M, Zou Z, Wang X, Chen C, Qiu J. Asymptomatic SARS-CoV-2 infected case with viral detection positive in stool but negative in nasopharyngeal samples lasts for 42 days. *J Med Virol*. 2020;92(10):1807–

1809. PMID: 32330309 <https://doi.org/10.1002/jmv.25941>
20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280. PMID: 32142651 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
 21. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*. 2020;16(7):e9610. PMID: 32715618 <https://doi.org/10.1525/msb.20209610>
 22. TMPRSS2 Gene-GeneCards. TMPRSS2 Protein TMPRSS2 Antibody. Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TMPRSS2> [Accessed November 24, 2023]
 23. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, 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;69(6):1010–1018. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320953>
 24. Byrne AW, McEvoy D, Collins AB, Hunt K, Casey M, Barber A, et al. Inferred duration of infectious period of SARS-CoV-2: Rapid scoping review and analysis of available evidence for asymptomatic and symptomatic COVID-19 cases. *BMJ Open*. 2020;10(8):e039856. PMID: 32759252 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039856>
 25. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): The Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(1):147–157. PMID: 32096367 <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02>
 26. Zhang Y, Chen C, Song Y, Zhu S, Wang D, Zhang H, et al. Excretion of SARS-CoV-2 through faecal specimens. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):2501–2508. PMID: 33161824 <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1844551>
 27. Zhang N, Gong Y, Meng F, Shi Y, Wang J, Mao P, et al. Comparative study on Virus Shedding Patterns in Nasopharyngeal and Fecal Specimens of COVID-19 Patients. *Sci China Life Sci*. 2021;64(3):486–488. PMID: 32778998 <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1783-9>
 28. Effenberger M, Grabherr J, Mayr L, Schwaerzler J, Nairz M, Seifert M, et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020;69(8):1543–1544. PMID: 32312790 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321588>
 29. Reuken PA, Wüst M, Löffler B, Bauer M, Stallmach A. Letter: SARS-CoV-2-induced gastrointestinal inflammation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(11–12):1748–1749. PMID: 33205881 <https://doi.org/10.1111/apt.16087>
 30. Cardinale V, Capurso G, Ianiro G, Ianiro A, Ianiro PG, Ianiro D, et al. Intestinal Permeability Changes with Bacterial Translocation as Key Events Modulating Systemic Host Immune Response to SARS-Cov-2: A Working Hypothesis. *Dig Liver Dis*. 2020;52(12):1383–1389. PMID: 33023827 <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.09.009>
 31. Marazzato M, Ceccarelli G, d'Etterre G. Dysbiosis in SARS-CoV-2 Infected Patients. *Gastroenterology*. 2020;160(6):2195. PMID: 33387514 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.056>
 32. Mainous MR, Tso P, Berg RD, Deitch EA. Studies of the Route, Magnitude, and Time Course of Bacterial Translocation in a Model of Systemic Inflammation. *Arch Surg*. 1991;126(1):33–37. PMID: 1824677 <https://doi.org/10.1001/archsurg.1991.01410250037005>
 33. Oliva A, Miele MC, Di Timoteo F, De Angelis M, Mauro V, Aronica R, et al. Persistent systemic microbial translocation and intestinal damage during coronavirus disease-19. *Front Immunol*. 2021;12:2810. PMID: 34335624 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708149>
 34. Prasad R, Patton MJ, Floyd JL, Vieira CP, Fortmann S, DuPont M, et al. Plasma microbiome in COVID-19 subjects: An indicator of gut barrier defects and dysbiosis. *Biorxiv* 2021. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.04.06.438634v1> [Accessed November 24, 2023].
 35. Faust K, Sathirapongsasuti JF, Izard J, Segata N, Gevers D, Raes J, et al. Microbial co-occurrence relationships in the human microbiome. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(7):e1002606. PMID: 22807668 <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002606>
 36. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*. 2017;46(4):562–576. PMID: 28423337 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>
 37. Odum Yu. *Ekologiya*: in 2 parts. Moscow: Mir Publ.; 1986. Pt. 2. (In Russ.)
 38. Rokkas T. Gastrointestinal involvement in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2020;33(4):355–365. PMID: 32624655 <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0506>
 39. Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, et al. Alterations of the gut microbiota inpatients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2669–2678. PMID: 32497191 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa709>
 40. Ren Z, Wang H, Cui G, Lu H, Wang L, Luo H, et al. Alterations in the human oral and gut microbiomes and lipidomics in COVID-19. *Gut*. 2021;70(7):1253–1265. PMID: 33789966 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-325826>
 41. Haiminen N, Utrö F, Seabolt E, Parida L. Functional profiling of COVID-19 respiratory tract microbiomes. *Sci Rep*. 2021;11(1):6433. PMID: 33742096 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85750-0>
 42. Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunol*. 2012;5(1):7–18. PMID: 22089028 <https://doi.org/10.1038/mi.2011.55>
 43. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018;20(12):e12966. PMID: 30329198 <https://doi.org/10.1111/cmi.12966>
 44. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19 possible link and implications. *Virus Res*. 2020;285:198018. PMID: 32450279 <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198018>
 45. Baud D, Dimopoulou Agri V, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using probiotics to flatten the curve of coronavirus disease COVID-2019 pandemic. *Front Public Health*. 2020;8:186. PMID: 32574290 <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00186>
 46. Ebrahimi KH. SARS-CoV-2 spike glycoprotein-binding proteins expressed by upper respiratory tract bacteria may prevent severe viral infection. *FEBS Lett*. 2020;594(11):1651–1660. PMID: 32449939 <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13845>
 47. Gou W, Fu Y, Yue L, Chen G-D, Cai X, Shuai M, et al. Gut microbiota, inflammation and molecular signatures of host response to infection. *J Genet Genom*. 2021;48(9):792–802. PMID: 34257044 <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.04.002>
 48. Zuo T, Zhan H, Zhang F, Liu Q, Tso EY, Lui GC, et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with covid-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1302–1310. PMID: 32598884 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.048>
 49. Vos Paul, Garrity G, Jones D, Krieg NR, Ludwig W, Rainey, et al. (eds.) *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology: Volume 3: The Firmicutes*. New York, NY: William B. Whitman, Springer; 2011.
 50. Liu X, Mao B, Gu J, Wu J, Cui S, Wang, G, et al. Blautia—a new functional genus with potential probiotic properties? *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–21. PMID: 33525961 <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1875796>
 51. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–180. PMID: 21508958 <https://doi.org/10.1038/nature09944>
 52. Eren AM, Sogin ML, Morrison HG, Vaneis JH, Fisher JC, Newton RJ, et al. A single genus in the gut microbiome reflects host preference and specificity. *ISME J*. 2015;9(1):90–100. PMID: 24936765 <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.97>
 53. Martínez I, Lattimer JM, Hubach KL, Case JA, Yang J, Weber CG, et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *ISME J*. 2013;7(2):269–280. PMID: 23038174 <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.104>
 54. Sheridan PO, Martin JC, Lawley TD, Browne HP, Harris HMB, Bernalier-Donadille A, et al. Polysaccharide utilization loci and nutritional specialization in a dominant group of butyrate-producing human colonic Firmicutes. *Microb Genom*. 2016;2(2):e000043. PMID: 28348841 <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000043>
 55. Plichta DR, Juncker AS, Bertalan M, Tettedal E, Gautier L, Varela E, et al. Transcriptional interactions suggest niche segregation among microorganisms in the human gut. *Nat. Microbiol*. 2016;1(11):16152. PMID: 27564131 <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.152>
 56. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014;16(7):1024–1033. PMID: 24798552 <https://doi.org/10.1111/cmi.12308>
 57. Ticinesi A, Milani C, Lauretani F, Nouvenne A, Mancabelli L, Lugli GA, et al. Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):11102. PMID: 28894183 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10734-y>
 58. Vich Vila A, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun*. 2020;11(1):362. PMID: 31953381 <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14177-z>
 59. Zeppa DS, Agostini D, Piccoli G, Stocchi V, Sestili P. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:576551. PMID: 33324572 <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.576551>
 60. Qiu D, Xia Z, Deng J, Jiao X, Liu L, Li J. Glucocorticoid-induced obesity individuals have distinct signatures of the gut microbiome. *Biofactors*. 2019;45(6):892–901. PMID: 31588658 <https://doi.org/10.1002/biof.1565>
 61. Hummel S, Veltman K, Cichon C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Differential targeting of the E-Cadherin/ β -Catenin complex by gram-positive probiotic lactobacilli improves epithelial barrier function. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(4):1140–1147. PMID: 22179242 <https://doi.org/10.1128/AEM.06983-11>
 62. Zelaya H, Alvarez S, Kitazawa H, Villena J. Respiratory antiviral immunity and immunobiotics: Beneficial effects on inflammation-coagulation interaction during influenza virus infection. *Front Immunol*. 2016;7:653. PMID: 28066442 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00653>
 63. d'Etterre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G, Pinacchio C, Alessandri F, 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. *Front Med*. 2020;7:589. PMID: 32733907 <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00589>

64. Ceccarelli G, Borrazzo C, Pinacchio C, Santinelli L, Innocenti GP, Cavallari EN, et al. Oral bacteriotherapy in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Front Nutr.* 2021;7:613928. PMID: 33505983 <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.613928>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Евдокимова Наталья Витальевна** кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0001-7473-8727>, env1111@yandex.ru; 90%: участие в организации процесса, написание текста статьи
- Черненко Татьяна Витальевна** кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клинической микробиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-6167-7117>, chernenkayat@rambler.ru; 10%: организация процесса, корректировка и утверждение текста статьи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The Effect of SARS-CoV-2 on the Gut and Its Microbiome: What We Know and What We Would Like to Know

N.V. Evdokimova ✉, **T.V. Chernenkaya**

Laboratory of Clinical Microbiology
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

✉ **Contacts:** Natalya V. Evdokimova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Microbiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: env1111@yandex.ru

ABSTRACT In the present review, we consider theoretical background and results of the first studies of SARS-CoV-2 effect on the intestine and its microbiome. The data obtained indicate the long-term virus persistence in the cells of intestinal mucosa. In addition, acceleration of microbial cells and microbial metabolites translocation associated with inflammatory processes in the intestinal endothelial cells caused by the virus was also discussed. COVID-19 has a great impact on structure and functional activity of the intestinal microbiome. The decrease in species diversity and minor species dominations that are not found in the microbiome of healthy controls were observed. The gut microbiome is considered to be an important influencer on COVID-19 progression and outcome.

Keywords: SARS-CoV-2, intestine, translocation, gut microbiome

For citation 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):658–666. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-658-666> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

- | | |
|------------------------|---|
| Natalya V. Evdokimova | Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Microbiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-7473-8727 , env1111@yandex.ru ; 90%, participation in organizing the process, writing the text of the article |
| Tatyana V. Chernenkaya | Candidate of Medical Sciences, Head, Laboratory of Clinical Microbiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-6167-7117 , chernenkayat@rambler.ru ; 10%, organizing the process, editing and approving the text of the article |

Received on 08.12.2022

Review completed on 25.09.2023

Accepted on 26.09.2023

Поступила в редакцию 08.12.2022

Рецензирование завершено 25.09.2023

Принята к печати 26.09.2023