УДК 579.61/ 571.27

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СУЧАСНИХ БАКТЕРІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ПРОБІОТИЧНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ТА COVID-19 *IN VIVO*

RELATIONSHIP BETWEEN MODERN BACTERIOTHERAPEUTIC DRUGS BASED ON PROBIOTIC MICROORGANISMS AND COVID-19 *IN VIVO*

С.О. Старовойтова

S. Starovoitova

Національний університет харчових технологій

National University of Food Technologies

Abstract

Today, during the COVID-19 pandemic, when there are no clear therapeutic strategies for prevention and treatment, attention should be paid to alternative treatments, which may include the use of bacteriotherapeutic drugs based on probiotic microorganisms - representatives of the host normobiota. Experimental data show that changes in immune balance in patients with COVID-19 may be mediated by corresponding changes in the host intestinal microflora. This statement is especially significant for the elderly, in whom the intestinal flora is less diverse, especially the number of its useful representative's decreases, which leads to greater sensitivity of the older generation to COVID-19. The composition and function of the intestinal microbiota may be a potential biological mechanism responsible for the diversity of susceptibility of different groups of people to COVID-19. A bidirectional connection between the intestine-lung axis due to soluble microbial metabolites transported by the bloodstream is shown. The intestinal microbiota produces many

diffusing metabolites with immunomodulatory properties. Given the potential beneficial effects of bacteriotherapeutic drugs and functional foods enriched with probiotic microflora during respiratory viral infection, their use as therapeutic agents during COVID-19 infection can be considered. Because the microbiota can be maintained using adequate, safe, and relatively inexpensive bacteriotherapeutic drugs (pro-, pre-,para-, post-, synbiotics, immunobiotics, functional foods enriched with probiotic microorganisms, etc.), their use should be considered as adjunctive therapy to limit COVID-19 progression in infected patients. or as a prophylactic strategy for uninfected people at risk during the expansion of COVID-19 or secondary-tertiary waves.

Key words: probiotics, microbiota, COVID-19, normobiota, probiotic microorganisms.

Анотація

Сьогодні під час пандемії COVID-19, коли немає чітких терапевтичних стратегій для профілактики та лікування, слід звернути увагу на альтернативні методи лікування, якими можуть стати застосування бактеріотерапевтичних препаратів на основі пробіотичних мікроорганізмів – представників нормобіоти хазяїна. Експериментальні дані доводять, що зміни імунної рівноваги у пацієнтів хворих на COVID-19, може бути опосередковано відповідними змінами кишкової мікрофлори хазяїна. Це твердження є особливо показовим для людей похилого віку, у яких кишкова флора менш різноманітна, особливо зменшується кількість саме корисних її представників, що призводить до більшої чутливості людей старшого покоління до COVID-19. Склад та функції кишкової мікробіоти можуть бути потенційним біологічним механізмом, відповідальним за різноманітність чутливості різних груп людей до COVID-19. Показаний двонаправлений зв'язок між віссю кишечник-легені, що обумовлюється розчинними мікробними метаболітами, які транспортуються кровотоком. Кишкова мікробіота продукує багато дифундуючих метаболітів з імуномодулюючими властивостями. Враховуючи потенційний благотворний

вплив бактеріотерапевтичних препаратів та продуктів функціонального харчування збагачених пробіотичною мікрофлорою під час респіраторно-вірусної інфекції, можна розглядати можливість їх використання як терапевтичні засоби під час інфекції COVID-19. Оскільки мікробіоту можна підтримувати застосовуючи адекватні, безпечні та порівняно недорогі бактеріотерапевтичні препарати (про-, пре-, синбіотики, імунобіотики, функціональні продукти харчування збагачені пробіотичними мікроорганізмами тощо), їх призначення слід розглядати як додаткове лікування для обмеження прогресування COVID-19 у інфікованих пацієнтів, або як профілактичну стратегію для неінфікованих людей, що перебувають у групі ризику під час розширення локалізації COVID-19 або повторних хвиль захворювання.

Ключові слова: пробіотики, мікробіота, COVID-19, нормобіота, пробіотичні мікроорганізми.

Постановка проблеми. В сучасних світових реаліях пошук та розробка різноманітних підходів до профілактики, лікування та полегшення перебігу хвороби, що виклала світову пандемію - COVID-19 є найактуальнішим, найважливішим, першочерговим питанням для вирішення.

Сучасні дослідження складу і функцій мікробіома людини викликають великий інтерес до застосування і розробки препаратів на основі пробіотичних мікроорганізмів для запобігання коронавірусній інфекції. Однак питання про властивості пробіотичних мікроорганізмів, які необхідні для профілактики або лікування цієї конкретної патології, залишається відкритим. Застосування пробіотиків для профілактики і лікування коронавірусної інфекції може бути ефективним, що було продемонстровано результатами ряду наукових досліджень (Ceccarelli, 2021; Conte,2020; d'Ettorre, 2020; Gautier, 2021).

Ключовими точками впровадження SARS-COV-2 в організм людини є рецептори, які експресуються на мембранах клітин легенів і тонкого кишечника. Передбачається, що коронавірус постійно змінює свої патерни для

зв'язування з рецепторами клітин в легенях, проте рецептори для зв'язування вірусу з клітинами в тонкому кишечнику залишаються незмінними. Експериментально доведено, що у гострій фазі COVID-19 тільки у 10% пацієнтів в крові присутня ДНК, комплементарна ДНК вірусу, але майже у 50% хворих ДНК виявляється в зразках калу. Таким чином кишечник може бути своєрідним резервуаром для реплікації вірусу, що обумовлено не тільки фекально-оральним шляхом, але і широким розкидом вірусного навантаження і вираженості імунної відповіді у одного і того ж пацієнта в період хвороби (Gautier, 2021; Gohil, 2021).

Відомо, що мікробіота кишечника здійснює імунорегулюючу функцію, ефекти якої виходять за межі шлунково-кишкового тракту, впливаючи, в тому числі, і на легеневу імунну систему (формуючи вісь «мікробіота-кишечник-легені»). Саме тому якісна та кількісна зміна складу кишечної мікробіоти тісно пов'язана зі зміною регуляції імунної відповіді в легенях (Gohil, Samson, Dastager & Dharne, 2021). Дослідники з Китаю за допомогою секвенування калу вивчили склад мікробіоти у пацієнтів, які померли від інфекції COVID-19, і виявили значне зниження рівнів основних родин бактерій-симбіонтів - *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, а також збільшення числа умовно-патогенних бактерій, таких як *Corynebacterium* і *Ruthenibacterium*. Було зроблено припущення, що зміна складу кишкової мікробіоти послужило додатковим ризиком імунних і респіраторних розладів, викликаних COVID-19 у даних хворих (Huang, 2020; Xu, 2020).

Імунорегулюючі властивості характерні для багатьох пробіотичних штамів, особливо представників родів *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*. Відомо, що імунобіотики (різновид пробіотиків, основний механізм дії, яких пов'язаний з імуномодуюючими властивостями) впливають як на вроджений, так і на адаптивний імунітет, тому вони можуть бути застосовані для профілактики ряду інфекційних (наприклад, клостридіальної інфекції) і алергічних (наприклад, алергічної форми бронхіальної астми або атопічного дерматиту) захворювань. Італійськими вченими було показано, що пробіотики можуть бути

корисними в терапії COVID-19 за рахунок імунорегулюючих властивостей (Ceccarelli, 2021; d'Ettorre, 2020).

Пробіотичні препарати здатні блокувати прикріплення вірусу також за допомогою процесу конкуренції за певні точки адгезії.

Мета дослідження: 1) встановити та проаналізувати взаємозв'язок мікробіоти в нормі та при патології та перебігу COVID-19; 2) проаналізувати та довести можливість застосування різних видів та поколінь пробіотичних препаратів для профілактики та відновлення нормобіоти у пацієнтів хворих на COVID-19, а також полегшення перебігу хвороби.

Матеріали і методи. В ході роботи проведено аналіз світової, найсучаснішої наукової літератури щодо взаємозв'язку мікробіоти в нормі та при патології та перебігу COVID-19, а також з проблематики профілактики та відновлення нормобіоти у пацієнтів хворих на COVID-19 та полегшення перебігу хвороби за допомогою бактеріотерапевтичних препаратів збагачених пробіотичнимим мікроорганізмами. Використано бази даних: PubMed, Elsevir, EBSCO.

Викладення основних результатів дослідження. У кожної людини в кишечнику є унікальний якісний та кількісний склад бактерій – нормальна мікрофлора (нормобіота, мікробіота), що відіграють різноманітну фізіологічну роль, зокрема в модуляції імунної відповіді (Старовойтова, 2021; Старовойтова, 2015).

Експериментально показано, що мікробіом кишечнику може грати важливу роль у боротьбі організму з коронавірусною інфекцією та запобіганню важкому перебігу COVID-19 (Conte, 2020; Dhar, 2020; Dumas, 2018; Yeoh, 2021).

Склад мікробіоти кишечника хворих на COVID-19 корелює з концентрацією деяких цитокінів, хемокінів та маркерів запалення у плазмі. Це свідчить, що мікробіота кишечника відіграє одну з провідних ролей у модуляції імунної відповіді хазяїна та потенційно впливає на тяжкість захворювання та процес одужання. Зразки крові виявили, що мікробний дисбаланс також пов'язаний з більш високим рівнем цитокінів, малих молекул, що є природною

частиною імунної відповіді, але можуть спричинити пошкодження, якщо їх не регулювати належним чином (Старовойтова, 2021; Старовойтова, 2015; Kurian, 2021).

Зокрема, критичне зниження кількісного складу кількох видів бактерій у хворих на COVID-19 пов’язано зі збільшенням концентрації низки цитокінів (фактору некрозу пухлин-α (TNF-α), CXCL10, CCL2 та інтерлейкін-10 (IL-10)), що вказує на те, що ці таксони можуть відігравати роль у попереджені надагресивного запалення. До таких таксонів кишкових коменсалів, кількість яких значно знижується у пацієнтів з COVID-19, належать: *Bifidobacterium adolescentis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum* та *Dorea formicigenerans*. Наприклад, *F. prausnitzii* стимулює продукування регуляторних Т-клітин товстої кишки у людини, які секретують протизапальний цитокін IL-10. Висока відносна кількість *Eubacterium rectale* в кишечнику пов’язана із зменшенням запального процесу при хворобі Альцгеймера, а *B. adolescentis* здатні пригнічувати активацію ядерного фактора κB, який сприяє експресії прозапальних цитокінів (Kurian та ін., 2021).

Лабораторні дослідження показали, що люди, які перехворіли на COVID-19, мали "значно змінений" склад мікробіому. У людей з погано функціонуючим кишечником частіше розвивається важкий перебіг COVID-19, оскільки порушення якісного та кількісного складу мікробіоти полегшує зараження клітин шлунково-кишкового тракту коронавірусом.

Експериментально виявлено, що у пацієнтів із COVID-19 знижається рівень кількох видів кишечних бактерій, що, як відомо, змінюють імунну відповідь людини. Зміни бактеріального складу тривали щонайменше місяць після одужання, що свідчить про зв'язок дисбіотичного мікробіома кишечника з імунними проблемами зі здоров'ям після COVID-19 (Старовойтова, 2021; Conte, 2020; Dhar, 2020; Dumas, 2018; Yeoh, 2021).

Вісь кишечник-легені-мозок. Пробіотики підсилюють імунну систему, підсилюють бар'єрну функцію слизової оболонки та пригнічують бактеріальну адгезію та інвазію в епітелії кишечника, перебуваючи в прямому антагонізмі з

патогенними бактеріями. Вісь кишечник-легені залучена до інфекційного процесу викликаного патогенними бактеріями та вірусами, оскільки кишкова мікробіота посилює активність альвеолярних макрофагів, таким чином, захищаючи хазяїна від пневмонії. Експериментально доведено існування вісі кишечник - легені - мозок через комунікацію, опосередковану комплексом нейронних, імунологічних та нейроендокринних зв'язків.

Рецептори розпізнавання зразків (PRR) мають головне значення для розвитку вродженої імунної відповіді. Пробіотики регулюють вроджені імунні клітини за допомогою взаємодії між компонентами клітинної стінки компоненти або метаболіти з PRR хазяїна. Проте пробіотичні бактерії активізують дендритні клітини (ДК) та макрофаги, що підсилюють адаптивну імунну відповідь. Експресія рецепторів розпізнавання зразків (PRR) вибухає в легеневих клітинах під час запальних процесів. Найбільш вивчений PRR для розпізнавання патогенів - є TLR (Toll Like Receptors), які є мембранними глікопротеїнами. Поява сигнальних молекул TLR4 в легеневих стромальних клітинах є критичним під час запального процесу дихальних шляхів, але саме пробіотики здатні зменшувати запалення, обмежуючи експресію TLR4 (Stavropoulou & Bezirtzoglou, 2020).

Експериментально доведена біологічна роль мікробіоти кишечника та її вплив на захворювання легень (астма, хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний бронхіт, емфізема, рак легень, пневмонія, вірусні та бактеріальні інфекції). Встановлено, що вірусні інфекції респіраторного тракту викликають порушення мікробіоти кишечника (Dhar & Mohanty, 2020). Дослідження, проведені у Китаї, підтвердили, що інфекція COVID-19 впливає на рівновагу фізіологічної кишкової нормобіоти, особливо на зменшення кількості представників родів *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* (Xu та ін., 2020). В іншому дослідженні було показано, що частка хворих на COVID-19 постраждалих від антибіотико-асоційованої діареї становить 36% (Mak, Chan & Ng, 2020). Ці дослідження вказують на гостру необхідність підтримки балансу нормобіоти у хворих на COVID-19.

Вісь кишечник-легені та COVID-19. Кишечник та легені – компартменти тіла хазяїна, що заселені мікрофлорою, але легені на відміну від кишечника містить набагато менше нормобіоти. Але існує двонаправлений зв'язок між легенями та кишечником – вісь кишечник-легені. Вважають, що запалення у шлунково-кишковому тракті призводить до запалення легень внаслідок цього зв’язку. Один з механізмів двонаправленої взаємодії між мікробіотою легень та кишечнику – це те, що підвищення проникності шлунково-кишкового тракту може призводити до міграції кишкової мікробіоти до легень, модулюючи їх нормобіоту та відповідні імунні відповіді. Крім того, представники кишкової мікрофлори та їх метаболіти (ліпополісахариди, коротколанцюгові жирні кислоти) також залучені до цієї двонаправленої взаємодії. Припускають, що COVID-19 може викликати порушення мікрофлори легень, що модулює нормобіоту кишечника і, як наслідок, призводить до шлунково-кишкових симптомів. Також, симптоми захворювання шлунково-кишкового, пов’язані з COVID-19, можуть виникати внаслідок однакового ембріонального походження шлунково-кишкового та респіраторного трактів. Відповідно, вони структурно схожі та однаково взаємодіють у фізіологічних та патологічних умовах (Olaimat, 2020; Zafar, 2020).

Кишкова мікробіота регулює баланс імунітету у кишечнику, але і в інших органах. Зміні у кишковій нормобіоті можуть привести до респіраторних захворювань (Gautier та ін., 2021). Дослідники прийшли до висновку, що введення пробіотиків (інтраназально або перорально) підвищує імунітет та знижує рівень вірусу в легенях. Це підтримує комунікацію між кишечником та легенями (Dumas., Bernard, Poquet, Lugo-Villarino & Neyrolles, 2018).

Пероральне введення пробіотиків під час вірусної легеневої інфекції може запобігти розвитку кишкової інфекції та дисбіозу. Цей підхід допомагає у боротьбі з вірусними легеневими інфекціями, зменшуючи запалення або діючи безпосередньо на вірус циркулюючими бактеріальними метаболітами. Метаболіти, що продукуються кишковими бактеріями, рухаються по кровотоку

для модуляції імунної відповіді в окремих органах. Ці метаболіти відіграють ключову роль в діалозі кишкова мікробіота – легені.

Кишкова мікробіота продукує низку різноманітних метаболітів: фолат, індоли, γ-аміномасляна кислота, серотонін, вторинні жовчні кислоти, дезамінотирозин, коротко-ланцюгові жирні кислоти. Головними з них для застосування під час легеневих вірусних інфекціях є бутират, вторинні жовчні кислоти та дезамінотирозин.

Бутират, пропіонат, ацетат тощо – коротко-ланцюгові жирні кислоти, що продукуються кишковою мікрофлорою, здатні регулювати запалення у хазяїна та модулювати імунітет проти патогенів. Бутират, окрім імуномодулюючих властивостей, є важливим джерелом енергії для проліферації клітин товстого кишечнику та підтримки бар'єрної функції кишечнику. Бутират та пропіонат сприяють підвищенню Ly6C моноцитів в легенях під час грипу. Ці моноцити диференціюються у активовані макрофаги, відповідальні за зниження продукції нейтрофілів. Зниження рівня нейтрофілів призводить до зниження легеневої імунопатології, опосередкованої грипом (Dang & Marsland, 2019).

Дезамінотирозин – метаболіт кишкової нормобіоти, що утворюється під час метаболізму флавоноїдів. Ці флавоноїди активують секрецію інтерферону першого типу та захищають від грипу за рахунок збільшення рецепторів α/β-інтерферону тощо (Lobel &, Garrett, 2017).

В печінці холестерин перетворюється на первинні жовчні кислоти, які надалі перетворюються кишковими бактеріями на вторинні жовчні кислоти (дезоксіхолева кислота, літохолева кислота, урсодезоксіхолева кислота). Експериментально показана роль вторинних жовчних кислот у протизапальній дії, особливо у вродженій імунній системі (Hang та ін., 2019).

Зменшення «цитокінового шторму», пов'язаного з COVID-19, за допомогою застосування бактеріотерапевтичних препаратів. Цитокіновий шторм – це агресивна запальна реакція, що виникає у деяких хворих на COVID-19. Це явище викликано продукуванням великої кількості прозапальних цитокінів (Huang та ін., 2020). Цей цитокіновий шторм може пошкодити легені,

шлунково-кишковий тракт, печінку, нирки, мікроциркуляцію та очі. Наукові дослідження доводять, що пробіотики мають здатність регулювати функціональні імунні клітини, клітини слизової оболонки, епітеліальні клітини кишкового тракта людини. Пробіотики відіграють функціональну роль у відновленні та підтримці повної рівноваги між необхідними та непотрібними механізмами, враховуючі усі імунні відповіді (вродженні та адаптивні) (Khaled, 2021).

Регуляція імунної відповіді пробіотиками завжди здійснюється через реалізацію декількох біологічних взаємодій:

- пряма взаємодія з епітеліальними клітинами кишкового тракту;
- взаємодія з дендритними клітинами»
- взаємодія з фолікул-асоційованими епітеліальними клітинами;
- взаємодія з макрофагами;
- взаємодія з Т- і В-лімфоцитами;
- взаємодія з експресією генів;
- взаємодія з сигнальними шляхами (Старовойтова, 2018; Kullar, 2021).

У випадку неможливості вакцинуватися, найкращим підходом у боротьбі з інфекцією COVID-19 – є покращення імунної системи використовуючи батеріотерапевтичні препарати різних видів та поколінь (про-, пре, син-, пара-(мертві або інактивовані пробіотики), пост-(корисні метаболіти пробіотичних мікроорганізмів), симбіотики, імунобіотики тощо), що здатні мінімізувати запальний процес, викликаний COVID-19 (Conte & Toraldo, 2020). Імунні переваги застосування пробіотиків при COVID-19 можуть бути пов’язані з розвитком імунітету слизової за рахунок стимуляції секреції імуноглобуліна А (IgA), покращення біологічних функцій фагоцитозу, макрофагів та регуляторних клітин. Крім того, пробіотики та деякі елементи живлення (вітаміни, мікроелементи та нутрицевтики) можуть посилювати імунні функції, що може впливати на обструкцію та керування вірусною інфекцією COVID-19 (Jayawardena, Sooriyaarachchi, Chourdakis, Jeewandara & Ranasinghe, 2020).

Потенційні механізми дії пробіотиків у запобіганні COVID-19. Експериментально доведено такі механізми запобігання COVID-19 пробіотиками:

- покращення епітеліального бар'єру кишечника,
- конкуренція з патогенними агентами за поживні речовини,
- прикріплення до епітеліальної стінки кишечника,
- продукція антипатогенних елементів,
- посилення імунної системи хазяїна (Ceccarelli, 2021; d'Ettorre, 2020; Gautier, 2021; Khaled, 2021; Kurian, 2021; Mak, 2020; Mirzaei, 2021; Olaimat, 2020; Stavropoulou, 2020; Zafar, 2020).

Кишкова мікробіота суттєво впливає на імунну відповідь хазяїна, системно, та на імунні реакції найближчих ділянок слизової оболонки, таких як легені. Застосування певних штамів біфідо- та лактобактерій може позитивно впливати на виведення вірусу грипу з дихальних шляхів.

Деякі пробіотичні штами здатні підвищувати рівень інтерферону першого типу, внаслідок підвищення кількості та функції антиген-презентуючих клітин, природних клітин кілерів і Т-клітин, а також внаслідок підвищення рівня певних антитіл. Пробіотичні штами здатні підвищувати стабільність прозапальних та імунорегуляторних цитокінів, які дозволяють позбавитися від вірусів. Такі штами можуть бути найперспективнішими для запобігання гострого респіраторного дистрес-синдрома - головної перешкоди COVID-19 (Zafar та ін., 2020). Пробіотичні штами здатні зміцнювати «вузькі місця», наприклад вони можуть діяти як паливо для колоноцитів, що може зменшити інвазію COVID-19 за рахунок підвищення рівня бутирату. Пробіотичні штами мають противірусні властивості. Однак жоден з цих механізмів та ефектів не був підтверджений для COVID-19. Хоча від застосування противірусних властивостей пробіотиків під час COVID-19 не слід відмовлятися, оскільки були отримані позитивні результати противірусної активності проти інших штамів короновірусу. Більш того, хворі на COVID-19 дуже часто страждають

від вторинних бактеріальних інфекцій (Kullar., Johnson, McFarland & Goldstein, 2021).

Отже можна зробити висновок, що мікробіом кишечника може відігравати ключову роль у тяжкості перебігу COVID-19, можливо, через модуляцію імунної відповіді хазяїна.

Але, склад мікробіоти кишечника є дуже неоднорідним за людськими популяціями та зміни у композиційному складі мікробіоти у хворих на COVID-19 можуть відрізнятися в залежності від біогеографічних локацій пацієнтів. Тим не менше, дослідження змін мікробіоти кишечника в поєднанні з імунними порушення регуляції виявило, що, ймовірно, задіяні мікроорганізми кишечника у модуляції запальних реакцій хазяїна при COVID-19.

Таким чином, мікробіота кишечника може впливати на імунну відповідь, впливаючи тим самим на прогресування захворювання. Як надмірно активна, так і недостатня активність імунної відповіді, можливо бути пов'язана зі станом мікробіоти кишечника, що може призвести до серйозних клінічних ускладнень при COVID-19. Відповідно, нездоровий статус мікробіоти може представляти собою фактор ризику.

Оскільки мікробіоту можна підтримувати застосовуючи адекватні, безпечні та порівняно недорогі бактеріотерапевтичні препарати (про-, пре-, синбіотики, імунобіотики, функціональні продукти харчування збагачені пробіотичними мікроорганізмами тощо), їх призначення слід розглядати як додаткове лікування для обмеження прогресування COVID-19 у інфікованих пацієнтів, або як профілактичну стратегію для неінфікованих людей, що перебувають у групі ризику під час розширення локалізації COVID-19 або вторинних-третинних хвиль (Старовойтова, 2021; Старовойтова, 2015; Ceccarelli, 2021; d'Ettorre, 2020; Gautier, 2021; Khaled, 2021; Kurian, 2021; Mak, 2020; Mirzaei, 2021; Olaimat, 2020; Stavropoulou, 2020; Zafar, 2020).

Дієта, фактори зовнішнього середовища та генетика відіграють важливу роль у формуванні мікробіоти кишечника, яка може впливати на імунітет. У літньому віці різноманітність мікробіоти кишечника зменшується, саме тому

COVID-19 в основному призвів до летального результату у пацієнтів літнього віку, що знову вказує на роль мікробіоти кишечника у цій хворобі. Поліпшення профілю мікробіоти кишечника шляхом застосування пробіотиків, особливо імунобіотиків, індивідуального харчування та добавок, збагачених пробіотичними мікроорганізмами, які, як відомо, покращують імунітет, може бути одним із профілактичних способів, за допомогою якого вплив цієї хвороби може бути мінімізований у людей похилого віку та хворих із імунним ризиком.

Перспективними є нові випробування щодо ефекту спільного вживання персоналізованої функціональної їжі, включаючи застосування пребіотиків / пробіотиків, імунобіотиків тощо, поряд із сучасними методами лікування.

Висновки.

Визначення потенційної ролі, яку відіграють мікроорганізми нормобіоти кишечника у патогенезі COVID-19 може дозволити використовувати мікробіомний профіль ризику для ідентифікації осіб, яким загрожує важка хвороба або запальний процес. А також раціональне поєднання бактеріотерапевтичних препаратів і функціональних продуктів харчування збагачених пробіотичними мікроорганізмами поряд із сучасними методами лікування можуть значно покращити та прискорити одужання пацієнтів хворих на COVID-19.

Література

1. Старовойтова С.О., Антонюк М.М. (2021) Взаємозв’язок нормобіоти кишечнику та особливості перебігу Covid-19. *Актуальні питання діагностики COVID-19: зб. матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Рівне, 18-19 лютого 2021 р.* / редкол.: Р.О. Сабадишин та ін. – Рівне: КЗВО «Рівненська медична академія». 109-113.

2. Старовойтова С.А., Карпов А.В. (2015) Иммунобиотики и их влияние на иммунную систему человека в норме и при патологии. *Biotechnology. Theory and Practice*, 4, 10 - 20. doi: 10.11134/btp.4.2015.2.

3. Ceccarelli G., Borrazzo C., Pinacchio C., Santinelli L., Innocenti G.P., Cavallari E.N., Celani L., Marazzato M., Alessandri F., Ruberto F., Pugliese F., Venditti M., Mastroianni C.M., d'Ettorre G. (2021) Oral bacteriotherapy in patients with COVID-19: a retrospective cohort study *Front. Nutr.*, 7, 1-8. doi: 10.3389/fnut.2020.613928.

4. Conte L., Toraldo D.M. (2020) Targeting the gut–lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection. *Ther. Adv. Respir. Dis*., 14, 1-5. doi: 10.1177/1753466620937170.

5. Dang A.T., Marsland B.J. (2019) Microbes, Metabolites, and the Gut–Lung Axis. *Mucosal Immunol.*, 12, 843–850. doi: 10.1038/s41385-019-0160-6.

6. Dhar D., Mohanty A. (2020) Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res*., 285, 198018. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198018.

7. Dumas A., Bernard L., Poquet Y., Lugo-Villarino G., Neyrolles O. (2018) The Role of the Lung Microbiota and the Gut-Lung Axis in Respiratory Infectious Diseases. *Cell. Microbiol*., 20, e12966. doi: 10.1111/cmi.12966.

8. d'Ettorre G., Ceccarelli G., Marazzato M., Campagna G., Pinacchio C., Alessandri F., Ruberto F., Rossi G., Celani L., Scagnolari C., Mastropietro C., Trinchieri V., Recchia G.E., Mauro V., Antonelli G., Pugliese F., Mastroianni C.M. (2020) 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*., 7 (389), 1-7. doi: 10.3389/fmed.2020.00389.

9. Gautier T., David-Le Gall S., Sweidan A., Tamanai-Shacoori Z., Jolivet-Gougeon A., Loréal O., Bousarghin L. (2021) Next-Generation Probiotics and Their Metabolites in COVID-19. *Microorganisms*, 9, 1-13. doi: 10.3390/microorganisms9050941.

10. Gohil K., Samson R., Dastager S., Dharne M. (2021) Probiotics in the prophylaxis of COVID‐19: something is better than nothing. *3 Biotech*., 11 (1), 1-10. doi: 10.1007/s13205-020-02554-1.

11. Hang S., Paik D., Yao L., Kim E., Trinath J., Lu J., Ha S., Nelson B.N., Kelly S.P., Wu L., Zheng Y., Longman R.S., Rastinejad F., Devlin A.S., Krout M.R., Fischbach M.A., Littman D.R., Huh J.R. (2019) Bile Acid Metabolites Control TH17 and Treg Cell Differentiation. *Nature*, 576, 143–148. doi: 10.1038/s41586-019-1785-z.

12. Huang C., Wang Y., Li X., Lu Y., Zhu X., Li Y., Xue H., Lin Y., Zhang M., Sun Y., Yang Z., Shi J., Wang Y., Zhou C., Dong Y., Peng L., Liu P., Dudek S.M., Xiao Z., Lu H. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*., 395, 497–506. doi: 10.1101/2020.03.04.20030395

13. Jayawardena R., Sooriyaarachchi P., Chourdakis M., Jeewandara C., Ranasinghe P. (2020) Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabet. Metabol. Syndrome Clin. Res. Rev*., 14 (4), 367–382. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.015.

14. Khaled J.M.A. (2021) Probiotics, prebiotics, and COVID-19 infection: A review article. *Saudi Journal of Biological Sciences*., 28, 865-869. doi: 10.1016/j_sjbs.2020.11.025.

15. Kullar R., Johnson S., McFarland L.V., Goldstein E.J.C. (2021) Potential Roles for Probiotics in the Treatment of COVID-19 Patients and Prevention of Complications Associated with Increased Antibiotic Use. *Antibiotics*., 10 (4), 1 – 10. doi: 10.3390/antibiotics10040408.

16. Kurian S.J., Unnikrishnan M.K., Miraj S.S., Bagchi D., Banerjee M., Reddy B.S., Rodrigues G.S., Manu M.K., Saravu K., Mukhopadhyay C., Rao M. (2021) Probiotics in prevention and treatment of COVID-19: current perspective and future prospects. *Archives of Medical Research*., 16, 1-13. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.002.

17. Lobel L., Garrett W.S. (2017) Take DAT, Flu! *Immunity*, 47 (3), 400–402. doi: 10.1016/j.immuni.2017.09.002.

18. Mak J.W.Y., Chan F.K.L., Ng S.C. (2020) Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*., 5 (7), 644–645. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30122-9.

19. Mirzaei R., Attar A., Papizadeh S., Jeda A.S., Hosseini-Fard S.R., Jamasbi E., Kazemi S., Amerkani S., Talei G.R., Moradi P., Jalalifar S., Yousefimashouf R., Hossain M.A., Keyvani H., Karampoor S. (2021) The emerging role of probiotics as a mitigation strategy against coronavirus disease 2019 (COVID‐19). *Archives of Virology*., 166 (7), 1819-1840. doi: 10.1007/s00705-021-05036-8.

20. Olaimat A.N., Aolymat I., Al-Holy M., Ayyash M., Ghoush M.A., Al-Nabulsi A.A., Osaili T., Apostolopoulos V., Liu S.-Q., Shah N.P. (2020) The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *Science of Food*., 4, 1-7. doi: 10.1038/s41538-020-00078-9.

21. Stavropoulou E., Bezirtzoglou E. (2020) Probiotics as a weapon in the fight against COVID-19. *Frontiers in Nutrition*., 7, 1-4. doi: 10.3389/fnut.2020.614986.

22. Zafar N., Aslam M.A., Ali A., Khatoon A., Nazir A., Tanveer Q., Bilal M., Kanwar R., Qadeer A., Sikandar M., Zafar A. (2020) Probiotics: Helpful for theprevention of COVID-19? *Biomedical Research and Therapy*, 7 (11), 4086-4099. doi: 0.15419/bmrat.v7i11.646.

23. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C.-Y., Zhang F., Liu Q., Li A.Y.L., Chung A.C.K., Cheung C.P., Tso E.Y.K., Fung K.S.C., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D.S.-C., Chow K.M., Ng S.S.S., Li T.C.-M., Ng R.W.Y., Yip T.C.F., Wong G.L.-H., Chan F.K.L., Wong C.K., Chan P.K.S., Ng S.C. (2021) Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*., 1 – 9. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020.

24. Xu K., Cai H., Shen Y., Ni Q., Chen Y., Hu S., Li J., Wang H., Yu L., Huang H., Qiu Y., Wei G., Fang Q., Zhou J., Sheng J., Liang T., Li L. (2020) Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. J. *Zhejiang Univ. (medical science)*., 49 (1), 147-157. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.