

Влияние COVID-19 на микробиоту кишечника беременных женщин (обзор литературы)

Б. О. Бембеева*, Т. В. Припутневич, Н. В. Долгушина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Пандемия COVID-19 показала, что беременные женщины находятся в группе риска по инфицированию и тяжелому течению заболевания. **Цель.** Оценить результаты изучения изменения состава микробиоты кишечника у беременных женщин с возникновением воспалительных изменений в кишечнике, в том числе под действием вируса SARS-CoV-2, а также влияния на развитие тяжелого течения COVID-19, особенно в третьем триместре беременности. **Заключение.** У беременных женщин часто возникают гастроинтестинальные симптомы как в период разгара заболевания, так и в течение 90 дней после выздоровления. Данный обзор литературы посвящен изучению влияния вируса SARS-CoV-2 на микробиоту кишечника беременных женщин, поскольку множество исследований подтверждает изменения состава микробиоты кишечника при COVID-19, зависимость тяжести течения инфекции от состава микробиоты кишечника и персистенцию вируса в толще кишечника после выздоровления. Остается открытым вопрос, изменяется ли состав микробиоты кишечника у беременных женщин и новорожденных при COVID-19, и возможно ли корректировать состояние дисбиоза кишечника при COVID-19 пробиотиками с целью профилактики и лечения беременных женщин и новорожденных.

Ключевые слова: обзор, COVID-19, SARS-CoV-2, беременные женщины, кишечная микробиота, пробиотики
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Бембеева Б. О., Припутневич Т. В., Долгушина Н. В. Влияние COVID-19 на микробиоту кишечника беременных женщин (обзор литературы). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(5):92-98. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-92-98>

Effect of COVID-19 on the Gut Microbiota of Pregnant Women (review)

BO Bembeeva**, TV Priputnevich, NV Dolgushina

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

The Novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic has shown that pregnant women are at risk for infection and severe COVID-19. Pregnant women often experience gastrointestinal symptoms both during the peak of the disease and within 90 days after recovery. This review is devoted to the study of the effect of the SARS-CoV-2 virus on the gut microbiota of pregnant women. Since many studies confirm changes in the composition of the gut microbiota in COVID-19, the dependence of the severity of the course of infection on the composition of the gut microbiota, and the persistence of the virus in the gut after recovery. The question remains whether the composition of the intestinal microbiota changes in pregnant women and newborns during COVID-19, and whether it is possible to correct the state of intestinal dysbiosis during COVID-19 with probiotics for the purpose of prevention and treatment of pregnant women and newborns.

Keywords: review, COVID-19, SARS-CoV-2, pregnant women, gut microbiota, SCFA

No conflict of interest to declare.

For citation: Bembeeva BO, Priputnevich TV, Dolgushina NV. Effect of COVID-19 on the gut microbiota of pregnant women (review). Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024;23(5):92-98 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-92-98>

* Для переписки: Бембеева Байр Очировна, заведующая референс-центром по предупреждению распространения биологических угроз института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. +7 (962) 728-21-35, b_bembeeva@oparina4.ru. ©Бембеева Б.О. и др.

** For correspondence: Bembeeva Bayr O., Head-doctor-bacteriologist of the Reference Center of the Prevention of Biological Threats at the Institute of Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, 4, Oparin st., Moscow, 117997, Russia. +7 (962) 728-21-35, b_bembeeva@oparina4.ru. ©Bembeeva BO, et al.

Введение

Возбудителем COVID-19 является вирус SARS-CoV-2, передача которого осуществляется преимущественно воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактно-бытовым путями. Несмотря на обнаружение РНК SARS-CoV-2 в образцах фекалий больных COVID-19, риск инфицирования посредством фекально-орального механизма передачи является низким [1,2].

Согласно данным литературы помимо людей с ослабленной иммунной системой и сопутствующими заболеваниями, такими как хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, болезни сердечно-сосудистой системы, гипертония, сахарный диабет 2-го типа, гиперхолестеринемия, ожирение и онкологические заболевания, к группе риска по инфицированию вирусом SARS-CoV-2 относятся беременные женщины, поскольку в их организме происходят изменения, которые влияют на иммунную, дыхательную и сердечно-сосудистую системы [3,4]. По данным литературы у госпитализированных беременных женщин с COVID-19 наиболее частыми симптомами являлись лихорадка и одышка [3–5]. У 45% беременных на фоне лечения наступало улучшение, и они были выписаны с продолжающейся беременностью, у 46% наступали преждевременные роды на сроке 32–36 недель беременности, и только у 7,6% наблюдались тяжелая пневмония и полиорганная недостаточность, требующая интенсивной терапии и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [5].

Во время беременности происходят изменения, которые влияют на иммунную, дыхательную и сердечно-сосудистую системы, что делает беременных женщин более подверженными риску развития осложнений и тяжелому течению COVID-19. Так, при госпитализации им чаще требуется интенсивная терапия, инвазивная вентиляция легких и ЭКМО [6]; таких пациенток с тяжелым течением инфекции чаще родоразрешают путем операции кесарева сечения [7]. Также COVID-19 влияет на исходы беременности, а именно: увеличивает вероятность преждевременных родов, преэклампсии, мертворождения, неонатальной и материнской смертей [8]. По данным CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний, США), в период циркуляции дельта-варианта вируса SARS-CoV-2 количество мертворождений увеличилось в 4 раза [9], и чаще отмечались летальные исходы среди матерей по сравнению с предыдущими периодами [10].

Также к более подверженным заражению вирусом SARS-CoV-2 относят новорожденных детей. По данным R. De с соавт., у новорожденных детей, матери которых были инфицированы дельта-вариантом вируса SARS-CoV-2 в третьем триместре беременности, наблюдались нарушения развития нервной системы, а именно нарушения двигательной и речевой функций [11].

Риск развития акушерских и перинатальных осложнений зависит от степени тяжести COVID-19.

Чаще осложнения развиваются у пациентов с тяжелым течением инфекции и могут напрямую зависеть от состава микробиоты кишечника. Многочисленными исследованиями установлена зависимость между состоянием кишечника и легких [12]. Выделяют предположительно два механизма взаимодействия: первый – микробные метаболиты, проникая в слизистую оболочку кишечника, фагоцитируются антигенпрезентирующими клетками, которые мигрируют в брыжеечные лимфатические узлы, где происходит стимуляция активации В- и Т-лимфоцитов, после чего эти клетки перемещаются обратно в слизистую оболочку кишечника или в легкие; второй механизм реализуется, когда происходит нарушение микробиоты легких путем переноса бактерий или их метаболитов в легкие через кровь или лимфатическую систему [13]. Такое двунаправленное взаимодействие между кишечником и легкими назвали ось «кишечник – легкие» [12], то есть, когда кишечные микробные метаболиты воздействуют на легкие через кровь, а воспаление в легких влияет на микробиоту кишечника через иммунные клетки [14]. Таким образом, рассматривая двунаправленное взаимодействие кишечника – легкие, возможно воздействовать на микробиоту кишечника, и, вследствие ее изменения, влиять на состояние легких [15]. Следовательно, развитие акушерских и перинатальных осложнений при COVID-19 зависит от состояния микробиоты кишечника. Под влиянием гормонов у беременных женщин изменяется состав микробиоты кишечника, а именно: увеличивается рост и вирулентность условно-патогенных бактерий, а также нарушается моторная функция кишечника [16]. Dolk H. показал, что во время беременности увеличивается количество филума *Proteobacteria* с 0,73% до 3,2% почти у 70% беременных женщин, что примерно в три раза больше, чем в третьем триместре беременности. Количество филума *Actinomyces* тоже увеличивается к третьему триместру с 5,1% до 9,3% у 57% беременных женщин, а также возрастает количество *Bifidobacterium* spp. и бактерий, продуцирующих молочную кислоту, однако количество продуцентов бутирата уменьшается [17].

Цель обзора – оценить результаты изучения изменения состава микробиоты кишечника у беременных женщин с возникновением воспалительных изменений в кишечнике, в том числе под действием вируса SARS-CoV-2, а также влияния на развитие тяжелого течения COVID-19, особенно в третьем триместре беременности.

В работе использовались данные научных публикаций по заявленной теме, отобранные в поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed, Web of Science, Embase и др.

Влияние COVID-19 на микробиоту кишечника

В исследовании Koester S.T. с соавт. выявлена связь между определенными микроорганизма-

ми кишечника и сверхэкспрессией ACE2, которая контролируется в ЖКТ, в легких и других органах [18]. Снижение регуляции экспрессии ACE2 связано с филумом *Bacteroidota*, в частности *Bacteroides dorei* (*B. dorei*), а филум *Bacillota* участвует в модуляции экспрессии ACE2 [19].

В работе T. Zuo с соавт. (2020) приведены данные о том, что гастроинтестинальные симптомы наблюдались у 17,6% пациентов с COVID-19, у 48,1% из которых с отрицательным результатом теста на вирус SARS-CoV-2 в дыхательных путях было обнаружено присутствие вирусной РНК в кале с сохранением носительства до 33 дней от начала заболевания [19]. Также установлена корреляция изменения в составе микробиома кишечника у пациентов с наличием вируса SARS-CoV-2 во время их госпитализации с тяжестью заболевания и выделением вируса. С момента поступления в стационар и на всем протяжении госпитализации наблюдалось увеличение численности условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) и уменьшение – комменсальных бактерий, причем эта тенденция сохранялась даже при отрицательном результате теста на вирус SARS-CoV-2 в верхних дыхательных путях. Тяжесть заболевания положительно коррелировала с определенными микроорганизмами кишечника: *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus* и *Bacteroides Nordii*, а отрицательно – с родами *Faecalibacterium*, *Dorea*, *Roseburia* и видами *Eubacterium rectale* (*E. rectale*), *Bifidobacterium bifidum* [19]. Показано, что при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 наблюдалось значительное снижение численности родов *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Collinsella*, *Dorea* и видов *Clostridium stricto* 1, *Eubacterium hallii* (*E. hallii*), *Ruminococcus torques*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium leptum* и *E. rectale* [20].

В исследовании A. Moreira-Rosario с соавт. (2021) показано, что у пациентов с умеренной и тяжелой степенью течения COVID-19 происходило снижение количества бактерий родов *Roseburia* и *Lachnospira*, продуцирующих масляную кислоту, однако при этом увеличивалось обилие филума *Proteobacteria* [21]. Наблюдалась обратная корреляция вирусной нагрузки возбудителя SARS-CoV-2 с количеством *B. dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron* (*B. thetaiotaomicron*), *Bacteroides massiliensis* и *Bacteroides ovatus* (*B. ovatus*), которые снижают экспрессию ACE2 в кишечнике [19]. Снижение численности видов *Bifidobacterium teenis*, *E. rectale* и *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*), для которых установлена иммуномодулирующая роль в ЖКТ человека, приводило к нарастанию уровней IL-1 β и IL-6, обеспечивающих развитие воспалительной реакции, и положительной корреляции с *Akkermansia muciniphila*, *B. dorei* и *Ruminococcus* sp. [22].

При сравнении состава микробиоты кишечника здоровых людей, пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, и реконвалесцентов,

из которых антибактериальные препараты (АБП) принимали 10%, 60% и 20% соответственно, наблюдались многочисленные различия в бета-разнообразии микробиоты кишечника. У пациентов с COVID-19 наблюдалось снижение количества представителей семейства *Lachnospiraceae*, родов *Faecalibacterium*, *Adlercreutzia* и группы *Eubacterium brachy*, при этом количество последних оставалось низким даже после выздоровления. Применение АБП ассоциировалось со снижением альфа-разнообразия микробиоты кишечника у SARS-CoV-2-позитивных пациентов, тогда как у не применявших АБП, было самое высокое видовое разнообразие среди всех групп [23].

В исследовании влияния различных вариантов вируса SARS-CoV-2 на состав микробиоты кишечника мышей на вторые сутки после заражения вариантами вируса «бета» и «микрон» происходило уменьшение численности бактерий филумов *Proteobacteria*, *Verrucomicrobiota* и представителей рода *Akkermansia*, а при зараженных вариантом «альфа» снижение количественного содержания представителей филумов *Proteobacteria*, *Bacillota* и *Bacteroidota* было незначительным [24].

Таким образом, у пациентов с COVID-19 возникает нарушение микробиоты кишечника, что выражается в снижении видового разнообразия бактерий и появлении комплекса гастроэнтеральных симптомов, при этом важным фактором, влияющим на степень тяжести дисбиоза, является циркулирующий вариант вируса SARS-CoV-2. Применение АБП при лечении COVID-19 способствует еще большему обеднению кишечной микробиоты, вызывая ее стойкое нарушение.

Взаимосвязь нарушения микробиоты кишечника со степенью тяжести течения COVID-19

Чтобы понять, как изменение состава микробиоты кишечника влияет на тяжесть течения инфекции, проанализированы данные ряда исследований микробиоты кишечника пациентов с COVID-19. Анализ показал, что уменьшение количества комменсалов коррелировало с высокими показателями воспалительных цитокинов (при острой фазе инфекции – IL-1 β , IL-6 и TNF- α , при цитокиновом шторме – IL-6, IL-10, TNF- α и IFN) и С-реактивного белка [22,25].

Тяжесть течения COVID-19 тесно взаимосвязана с изменением системного метаболизма аминокислот, таких как аргинин и пролин, увеличение количества которых провоцирует сильнейшую воспалительную реакцию [26]. В работе L. Mancabelli с соавт. (2022) показано, что в микробиоме кишечника пациентов с тяжелой формой COVID-19 преобладают ферментативные реакции белкового обмена, метаболиты которого способствуют усилению системного воспаления, а низкий уровень противовоспалительных соединений, таких как, например, бутират, обеспечивают развитие гнилостного дисбактериоза кишечника [27].

На функцию ЖКТ влияют микробиота кишечника и ее метаболиты, включая короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и вторичные желчные кислоты, которые, в том числе обеспечивают активацию внутренних и внешних гастроинтестинальных нервных рефлексов [28]. Бактерии-комменсалы участвуют в синтезе КЦЖК, а именно масляной, уксусной и пропионовой кислот во время ферментации пищевых волокон и L-изолейцина.

При исследовании спектра КЦЖК в кишечнике беременных наблюдалось повышение количества пропионовой и уксусной кислот, при этом повышение количества последней доминировало как у беременных женщин, так и у их новорожденных детей [29].

Количественная оценка КЦЖК у хомяков, зараженных COVID-19, показала снижение концентрации ацетата, пропионата, бутирата и соответственно бактерий-продуцентов КЦЖК: представителей филума *Bacillota*, включая род *Ruminococcus*, семейства *Lachnospiraceae_NK4A136* и *Lachnospiraceae_UCG-001* и вид *Eubacterium siraeum* [30]. Аналогичные результаты получены при анализе состава кишечного микробиома и метаболитов при других респираторных вирусных инфекциях. Показано, что метаболиты кишечной микробиоты играют защитную роль при респираторных вирусных инфекциях [31]. В частности, бутират ингибирует репродукцию возбудителя вируса гриппа за счет индукции выработки интерферона и повышенного образования моноцитов, а также усиливает эффекторную функцию CD8+ Т-клеток, а ацетат уменьшает повреждения тканей кишечника и усиливает противовирусный ответ, что обеспечивало повышенную выживаемость мышей, инфицированных вирусом гриппа и респираторно-синцитиальным вирусом.

Остается открытым вопрос о том, как быстро происходит восстановление микробиоты кишечника после перенесенного заболевания. В работе Zhang с соавт. (2022) показано, что у пациентов с COVID-19 сохранялась тенденция снижения микробного разнообразия даже через 28 дней после выздоровления, а уменьшение количества *B. adolescentis* и *F. prausnitzii* у инфицированных лиц ассоциировалось с тяжелой и критической степенью тяжести течения заболевания [32]. Анализ уровня микробных метаболитов у этих пациентов выявил снижение биосинтеза уксусной, масляной, валериановой и капроновой кислот и L-изолейцина и увеличение производства мочевины, что подтверждает влияние инфицирования вирусом SARS-CoV-2 на метаболическую функцию микробиоты кишечника.

Вышеперечисленные изменения позволяют предположить, что снижение КЦЖК, длительно сохраняющееся даже после выздоровления, ассоциировано с тяжелой степенью течения COVID-19, что является важным в патогенезе развития инфекции. Сохранение дисбиоза кишечника может при-

водить к более длительным последствиям перенесенного заболевания, а именно, к постковидному синдрому.

Постковидный синдром и микробиота кишечника

Нарушение микробиоты кишечника при COVID-19 приводит к возникновению различных симптомов со стороны ЖКТ. В исследованиях ряда авторов показано, что у инфицированных пациентов чаще всего отмечались следующие симптомы: боль в животе (14,5 %), тошнота (26,4 %), диарея (33,7 %), рвота (15,4 %), отсутствие аппетита (78,6 %), а также изжога и запор [33]. Они регистрировались у 50% пациентов с COVID-19, а у 10–25% – сохранялись до 6 месяцев после перенесенной инфекции из них у 11% эти симптомы были ведущими и исчезали постепенно с течением времени. Комплекс симптомов у лиц с COVID-19 позволяет предположить присутствие вируса SARS-CoV-2 в кишечнике на протяжении определенного времени. Так, группой китайских ученых установлено наличие у 66,67% пациентов с COVID-19 в кишечнике РНК вируса SARS-CoV-2 [34]. Вирус также обнаруживался у лиц с бессимптомным течением этой коронавирусной инфекции. Например, у ребенка, у которого отсутствовали клинические симптомы заболевания, вирус SARS-CoV-2 выделяли из образцов кала через 17 дней после заражения [35].

В ряде случаев, помимо вышеперечисленных, отмечаются и другие стойкие симптомы: усталость, одышка, когнитивные дисфункции, боли в груди, депрессия и др., которые длятся до 12 недель и более, и получившие название «постковидный синдром» (англ. post-acute COVID syndrome, long COVID, PACS) [36]. Механизмы формирования постковидного синдрома окончательно неясны, но он чаще проявляется у пожилых пациентов, у пациентов с сопутствующей патологией (ожирение, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой и легочной систем), а также среди женщин и пациентов с более длительным и тяжелым течением COVID-19 [37]. В недавнем исследовании оценивали сохранявшиеся симптомы у пациентов через год после перенесенного COVID-19, так, пациенты часто жаловались на слабость, одышку и у них выявлялся стрептококковый тонзиллит [38].

Нарушения со стороны центральной нервной системы (когнитивные нарушения, депрессия и тревожность) возникали в основном в первые месяцы после COVID-19. Это связывают с изменениями, которые происходили в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая в значительной степени регулируется микробиотой кишечника при помощи оси «кишечник – мозг» [39]. Это двуправленная система, в которой на гематоэнцефалический барьер воздействуют метаболиты и цитокины, вырабатываемые в кишечнике, а головной мозг контролирует деятельность кишечника через нейроэндокринную и парасимпатическую системы. Таким образом, нарушение работы этой связи мо-

жет привести к метаболическим сбоям со стороны других систем и органов, например, эндокринной и иммунной [40].

По данным литературы, у 17% беременных женщин, перенесших COVID-19, возникают отдаленные симптомы. У большинства пациенток заболевание протекает бессимптомно или с симптомами от легкой до умеренной степени, как и у небеременных женщин, и не требует госпитализации [41]. Для изучения взаимосвязи длительного фекального выделения РНК вируса SARS-CoV-2 с наличием постковидного синдрома у 46 пациентов с легкими симптомами в течение двух месяцев исследовали пробы кала на наличие возбудителя [42]. Выделение РНК вируса SARS-CoV-2 в кале было обнаружено у 35% пациентов, однако со стороны ЖКТ никаких нарушений не было выявлено. У 34% пациентов РНК вируса SARS-CoV-2 обнаруживалась в фекалиях более двух месяцев, но к шестому месяцу после перенесенного заболевания вирус элиминировался из кишечника [42]. В исследованиях биоптата кишечника персистирующий SARS-CoV-2 в ЖКТ не вызывал локального воспаления, однако приводил к развитию выраженных системных воспалительных изменений, в частности уровень С-реактивного белка и ферритина превышали допустимые значения. Однако содержание провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-8), фекального кальпротектина и факторов, являющихся ключевыми в развитии воспаления (IFN γ , CXCL и IL1B), достоверно не отличалось от здоровых женщин [43,44].

При изучении микробиоты кишечника у пациентов с постковидным синдромом или длительным течением COVID-19 наблюдалось снижение ее видового разнообразия и богатства по сравнению с пациентами без постковидного синдрома. У таких пациентов происходило увеличение количества условно-патогенных и уменьшение комменсальных бактерий, способных к продукции КЦЖК, таких как *B. adolescentis* и *Bifidobacterium pseudocatenulatum*. Причем эти нарушения схожи у пациентов с различными симптомами постковидного синдрома [45].

Таким образом, дисбиоз кишечника, возникший при COVID-19, может сохраняться длительное время у лиц, перенесших заболевание, и быть тесно связан с развитием определенных симптомов, для облегчения которых необходимо проводить коррекцию нарушения микробиоты кишечника. Применение во время лечения пробиотиков на основе бактерий, продуцирующих КЦЖК, возможно, обеспечит сохранение состава и функции микробиоты кишечника, а также восстановление после перенесенного COVID-19.

Применение пробиотиков при COVID-19

Пробиотики, по определению Международной научной ассоциации по пробиотикам и пребиотикам (ISAPP), – это «субстрат, который избирательно используется микроорганизмами хозяина и прино-

сит пользу здоровью» [46], то есть живые полезные микроорганизмы, которые улучшают микробный баланс в кишечнике путем поддержания барьерной функции эпителия и модуляции сигнальной трансдукции, подавляют рост условно-патогенных бактерий [47].

Пробиотики применяют для профилактики и коррекции дисбиоза, а также в комплексной терапии воспалительных заболеваний кишечника и болезни Крона, а также для коррекции состояния пациентов с COVID-19 [48]. Пробиотические штаммы бактерий адсорбируются на эпителиоцитах кишечника, блокируя прикрепление вирусов и покрывая рецепторные участки эпителиоцитов или конкурируя за специфические рецепторы, тем самым предотвращая повреждение вирусом иммунных клеток в слизистой оболочке кишечника [49]. Таким образом, они обеспечивают регенерацию слизистой оболочки и снижают адгезию вирусов к эпителиальным клеткам и вирусную репликацию, а также уменьшают риск или продолжительность инфекции дыхательных путей [50]. При использовании пробиотика на основе *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium infantis* пациентами с тяжелым течением инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, продемонстрирована регуляция иммунной функции, связанной с уменьшением уровня IL-6 и риска развития вторичных инфекций, показано, что пробиотик снижает частоту летальных исходов [51]. При лечении пациентов пробиотиком на основе трех штаммов *Lactiplantibacillus plantarum* (*L. plantarum*) (KABP022, KABP023 и KABP033) и одного штамма *Pediococcus acidilactici* (KABP021) отмечалось снижение тяжести и продолжительности желудочно-кишечных симптомов [52]. Для пробиотика, содержащего метаболиты *L. plantarum* плантарицин (PlnE и PlnF), полученного из клеток *L. plantarum* Probio-88, установлена выраженная противовирусная активность в отношении вируса SARS-CoV-2 [53]. В России разработана и проходит лабораторные испытания живая вакцина на основе пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3, у которого изменена рекомбинантная плазмидная ДНК pentF-covid-19, SEQ ID No: 1 путем замены участка плазмиды на фрагмент гена шиповидного белка SARS-CoV-2, способствующего осуществлению стимуляции гуморального и клеточного иммунитета в отношении вируса SARS-CoV-2. Пероральное введение вакцины активизирует выработку специфических иммуноглобулинов классов G и A, а также повышает продукцию интерферона гамма у вакцинированных животных [54].

Заключение

Анализируя литературу по изучению микробиоты кишечника беременных женщин, есть основание предположить, что COVID-19 вызывает стойкие нарушения в микробиоте кишечника, как во время заболевания, так и в течение трех месяцев после него, что выражается в проявлении различных га-

строинтестинальных симптомов. Для профилактики и лечения беременных женщин, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 и имеющих пост-COVID-19 симптомы, а также их новорожденных детей, было бы рационально использовать пробиотики, содержащие метаболиты бактерий – продуцентов КЦЖК. Однако бактерии – продуценты КЦЖК явля-

ются труднокультивируемыми облигатно-анаэробными микроорганизмами, для выделения которых требуются специальные питательные среды и условия, поэтому разработка и создание пробиотиков нового поколения является важной и необходимой задачей в свете COVID-19 и потенциального появления новых биологических угроз.

Литература/References

- Liu Y, Chen H, Tang K, et al. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *The Journal of infection*. 2020. P. 30109-2. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.028.
- Metz T. D., Clifton R. G., Hugheset B. L., et al. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics and gynecology*. 2021. Vol. 137, No. 4. P. 571–580. doi: 10.1097/AOG.0000000000004339.
- Marchand G., Patil A. S., Masoud A. T., et al. Systematic review and meta-analysis of COVID-19 maternal and neonatal clinical features and pregnancy outcomes up to June 3, 2021. *AJOG Global Reports*. 2022. Vol. 2, No. 1. P. 100049. doi: 10.1016/j.xagr.2021.100049.
- DeSisto C. L., Wallace B., Simeone R. M., et al. Risk for stillbirth among women with and without COVID-19 at delivery hospitalization - United States, march 2020 – september 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021. Vol. 70, No. 47. P. 1640–1645. doi: 10.15585/mmwr.mm7047e1.
- Male V. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2022. Vol. 22, No. 5. P. 277–282. doi: 10.1038/s41577-022-00703-6.
- Edlow A. G., Castro V. M., Shook L. L., et al. Neurodevelopmental outcomes at 1 year in infants of mothers who tested positive for SARS-CoV-2 during pregnancy. *JAMA Netw Open*. 2022. Vol. 5, No. 6. P. e2215787. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.15787.
- Ostaf M. J., Stange E. F., Wehkamp J. Antimicrobial peptides and gut microbiota in homeostasis and pathology. *EMBO Mol Med*. 2013. Vol. 5, No. 10. P. 1465–83. doi: 10.1002/emmm.201201773.
- Edwards S. M., Cunningham S. A., Dunlop A. L., et al. The Maternal Gut Microbiome during Pregnancy. *MCN The American Journal of Maternal/Child Nursing*. 2017. Vol. 42, No. 6. P. 310–317. doi: 10.1097/NMC.0000000000000372.
- Amir M., Brown J. A., Rager S. L., et al. Maternal microbiome and infections in pregnancy. *Microorganisms*. 2020. Vol. 8, No. 12. P. 1996. doi: 10.3390/microorganisms8121996.
- Greenhalgh T., Jimenez J. L., Prather K. A., et al. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *The Lancet*. 2021. Vol. 397, No. P. 1603–1605. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00869-2.
- De R., Dutta S. Role of the Microbiome in the Pathogenesis of COVID-19. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022. Vol. 12. P. 736397. doi: 10.3389/fcimb.2022.736397.
- <https://gogov.ru/covid-19/world>
- World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Доступно на \ Available at: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
- Mizrahi B., Sudry T., Flaks-Manov N., et al. Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2023. Vol. 380. P. e072529. doi: 10.1136/bmj-2022-072529.
- Wang K., Chen W., Zhou Y., et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a Novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>.
- Xu R., Lu R., Zhang T., et al. Temporal association between human upper respiratory and gut bacterial microbiomes during the course of COVID-19 in adults. *Commun Biol*. 2021. Vol. 4, No. 1. doi: 10.1038/s42003-021-01796-w.
- Dolk H. SARS-COV-2 pandemic: The significance of underlying conditions. *Occupational Medicine*. 2020. Vol. 70, No. 5. P. 352–353. doi: 10.1093/occmed/kqaa084.
- Leon D. A., Shkolnikov V. M., Smeeth L., et al. COVID-19: a need for real-time monitoring of weekly excess deaths. *The Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10234. P. 30933–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30933-8.
- Salem D., Katranji F., Bakdash T. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021. Vol. 152, No. 3. P. 291–298. doi: 10.1002/ijgo.13533.
- Koester S. T., Li N., Lachance D. M., et al. Variability in digestive and respiratory tract Ace2 expression is associated with the microbiome. *PLoS One*. 2021. Vol. 16, No. 3. P. e0248730. doi: 10.1371/journal.pone.0248730.
- Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y., et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159, No. 3. P. 944–955. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
- Bingula R., Filaire M., Radosevic-Robin N., et al. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer. *Journal of Oncology*. 2017. Vol. 2017. P. 5035371. doi: 10.1155/2017/5035371.
- Groves H. T., Higham S. L., Moffatt M. F., et al. Respiratory viral infection alters the gut microbiota by inducing inappetence. *mBio*. 2020. Vol. 11, No. 1. doi: 10.1128/mBio.03236-19.
- Wang M. K., Yue H. Y., Cai J., et al. COVID-19 and the digestive system: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2021. Vol. 9, No. 16. P. 3796–3813. doi: 10.12998/wjcc.v9.i16.3796.
- Weng J., Li Y., Li J., et al. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2021. Vol. 6, No. 5. P. 344–346. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00076-5.
- Ren Z., Wang H., Cui G., et al. Alterations in the human oral and gut microbiomes and lipidomics in COVID-19. *Gut*. 2021. Vol. 70, No. 7. P. 1253–1265. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323826.
- Moreira-Rosário A., Marques C., Pinheiro H., et al. Gut Microbiota Diversity and C-Reactive Protein Are Predictors of Disease Severity in COVID-19 Patients. *Front Microbiol*. 2021. Vol. 12. P. 705020. doi: 10.3389/fmicb.2021.705020.
- Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021. Vol. 70, No. 4. P. 698–706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
- Yin Y. S., Minacapelli C. D., Parmar V., et al. Alterations of the fecal microbiota in relation to acute COVID-19 infection and recovery. *Molecular Biomedicine*. 2022. Vol. 3, No. 1. P. 36. doi: 10.1186/s43556-022-00103-1.
- Upadhyay V., Suryawanshi R., Tasoff P., et al. Mild SARS-CoV-2 infection results in long-lasting microbiota instability. *bioRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2022.12.07.519508.
- Del Valle D. M., Kim-Schulze S., Huang H. H., et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020. Vol. 26, No. 10. P. 1636–1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.
- Masoodi M., Peschka M., Schmiedel S., et al. Disturbed lipid and amino acid metabolisms in COVID-19 patients. *J Mol Med*. 2022. Vol. 100, No. 4. P. 555–568. doi: 10.1007/s00109-022-02177-4.
- Mancabelli L., Milani C., Fontana F., et al. Untangling the link between the human gut microbiota composition and the severity of the symptoms of the COVID-19 infection. *Environ Microbiol*. 2022. Vol. 24, No. 12. P. 6453–6462. doi: 10.1111/1462-2920.16201.
- Margolis K. G., Cryan J. F., Mayer E. A. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. 2021. Vol. 160, No. 5. P. 1486–1501. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.066.
- Nilsen M., Madelen Saunders C., Leena Angell I., et al. Butyrate levels in the transition from an infant to an adult-like gut microbiota correlate with bacterial networks associated with eubacterium rectale and rumiNococcus gnavus. *Genes (Basel)*. 2020. Vol. 11, No. 11. P. 1245. doi: 10.3390/genes11111245.
- Sencio V., Machelart A., Robil C., et al. Alteration of the gut microbiota following SARS-CoV-2 infection correlates with disease severity in hamsters. *Gut Microbes*. 2022. Vol. 14, No. 1. P. 2018900. doi: 10.1080/19490976.2021.2018900.
- Ji J. J., Sun Q. M., Nie D. Y., et al. Probiotics protect against RSV infection by modulating the microbiota-alveolar-macrophage axis. *Acta Pharmacol Sin*. 2021. Vol. 42, No. 10. P. 1630–1641. doi: 10.1038/s41401-020-00573-5.
- Peery A. F., Crockett S. D., Murphy C. C., et al. Prolonged Impairment of Short-Chain Fatty Acid and L-Isoleucine Biosynthesis in Gut Microbiome in Patients With COVID-19. *Gastroenterology*. 2022. Vol. 162, No. 2. P. 621–644. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.013.
- Freedberg D. E., Chang L. Gastrointestinal symptoms in COVID-19: the long and the short of it. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022. Vol. 38, No. 6. P. 555–561. doi: 10.1097/MOG.0000000000000876.
- Redd W. D., Zhou J. C., Hathorn K. E., et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the United States: a multicenter cohort study. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159, No. 2. P. 765–767. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.045.
- Chen Y., Chen L., Deng Q., et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020. Vol. 92, No. 7. P. 833–840. doi: 10.1002/jmv.25825.

42. Tang A., Tong Z. D., Wang H. L., et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis.* 2020. Vol. 26, No. 6. P. 1337–1339. doi: 10.3201/eid2606.200301.
43. Wu X., Liu X., Zhou Y., et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021. Vol. 9, No. 7. P. 747–754. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
44. Gareau M. G., Barrett K. E. The role of the microbiota-gut-brain axis in post-acute COVID syndrome. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2023. Vol. 324, No. 4. P. 322–328. doi: 10.1152/ajpgi.00293.2022.
45. Jensterle M., Herman R., Janež A., et al. The Relationship between COVID-19 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a large spectrum from glucocorticoid insufficiency to excess-The CAPISCO International Expert Panel. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022. Vol. 23, No. 13. P. 7326. doi: 10.3390/ijms23137326.
46. Ancona G., Alagna L., Alteri C., et al. Gut and airway microbiota dysbiosis and their role in COVID-19 and long-COVID. *Front Immunol.* 2023. Vol. 14. doi: 10.3389/fimmu.2023.1080043.
47. Dashraath P., Wong J. L. J., Lim M. X. K., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020. Vol. 222, No. 6. P. 521–531. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.
48. Park S. K., Lee C. W., Park D. I., et al. Detection of SARS-CoV-2 in fecal samples from patients with asymptomatic and mild COVID-19 in Korea. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2021. Vol. 19, No. 7. P. 1387–1394. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.005.
49. Shokri-Afra H., Alikhani A., Moradipoodeh B., et al. Elevated fecal and serum calprotectin in COVID-19 are not consistent with gastrointestinal symptoms. *Sci Rep.* 2021. Vol. 11. P. 22001. doi: 10.1038/s41598-021-01231-4.
50. Livanos A. E., Jha D., Cossarini F., et al. Intestinal host response to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in patients with gastrointestinal symptoms. *Gastroenterology.* 2021. Vol. 160, No. 7. P. 2435–2450. doi: 10.1053/j.gastro.2021.02.056.
51. Su Q., Lau R. I., Liu Q., Chan F. K. L., et al. Post-acute COVID-19 syndrome and gut dysbiosis linger beyond 1 year after SARS-CoV-2 clearance. *Gut.* 2022. Vol. 72, No. 6. P. 1230–1232. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328319.
52. Gibson G. R., Hutkins R., Sanders M. E., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* 2017. Vol. 14, No. 8. P. 491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
53. Marinova V. Y., Rasheva I. K., Kizheva Y. K. Microbiological quality of probiotic dietary supplements. *Biotechnolology and Biotechnological Equipment.* 2019. Vol. 33, No. 1. P. 834–841. doi: 10.1080/13102818.2019.1621208.
54. Kim S. K., Guevarra R. B., Kim Y. T., et al. Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases. *J Microbiol Biotechnol.* 2019. Vol. 29, No. 9. P. 1335–1340. doi: 10.4014/jmb.1906.06064.
55. Etienne-Mesmin L., Chassaing B., Desvaux M., et al. Experimental models to study intestinal microbes–mucus interactions in health and disease. *FEMS Microbiology Reviews.* 2019. Vol. 43, No. 5. P. 457–489. doi: 10.1093/femsre/fuz013.
56. Lehtoranta L., Pitkäranta A., Korpela R. Probiotics in respiratory virus infections. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2014. Vol. 33, No. 8. P. 1289–302. doi: 10.1007/s10096-014-2086-y.
57. Li Q., Cheng F., Xu Q., et al. The role of probiotics in coronavirus disease-19 infection in Wuhan: A retrospective study of 311 severe patients. *Int Immunopharmacol.* 2021. Vol. 95. P. 107531. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107531.
58. Gutiérrez-Castrellón P., Gandara-Martí T., Abreu Y., et al. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes.* 2022. Vol. 14, No. 1. P. 2018899. doi: 10.1080/19490976.2021.2018899.
59. Rather I. A., Choi S. B., Kamli M. R., et al. Potential adjuvant therapeutic effect of lactobacillus plantarum probio-88 postbiotics against SARS-COV-2. *Vaccines (Basel).* 2021. Vol. 9, No. 10. P. 1067. doi: 10.3390/vaccines9101067.
60. Desheva Y., Leontieva G., Kramskaya T., et al. Developing a live probiotic vaccine based on the enterococcus faecium I3 strain expressing influenza neuraminidase. *Microorganisms.* 2021. Vol. 9, No. 12. P. 2446. doi: 10.3390/microorganisms9122446.

Об авторах

- **Байр Очировна Бембеева** – врач-бактериолог, заведующая референс-центра по предупреждению распространения биологических угроз института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. +7 (962) 728-21-35, b_bembееva@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8820-9903>.
- **Татьяна Валерьевна Припутневич** – член-корр. РАН, д. м. н., доцент, директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. priput1@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-4126-9730>
- **Наталья Витальевна Долгушина** – д. м. н., профессор, заместитель директора, руководитель департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. n_dolgushina@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1116-138X>.

Поступила: 05.04.2024. Принята к печати: 09.07.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Bayr O. Bembeeva** – Head-doctor-bacteriologist of the Reference Center of the Prevention of Biological Threats at the Institute of Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation. +7 (962) 728-21-35, b_bembееva@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8820-9903>.
- **Tatyna V. Priputnevich** – Dr. Sci. (Med.), Corresponding Members of the RAS, Director of the institute of microbiology, antimicrobial therapy and epidemiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation. priput1@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-4126-9730>.
- **Nataliy V. Dolgushina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director – Head of the Department for Organization of Scientific Activities National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation. n_dolgushina@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1116-138X>.

Received: 05.04.2024. Accepted: 09.07.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.