

ПРОБИОТИКИ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Островцова С.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга

Роль вирусных респираторных инфекций в росте заболеваемости и даже смертности населения нашей Планеты трудно переоценить. Ежегодные эпидемии гриппа и других респираторных заболеваний, а также развитие самых разных серьезных осложнений приводят к временной потере трудоспособности, ухудшению состояния здоровья людей, а во многих случаях – к развитию хронических заболеваний.

Острые респираторные вирусные инфекции лидируют во всем мире по показателям детской заболеваемости и смертности, кроме того, они являются основной причиной развития осложнений среди пожилых и пациентов с иммунодефицитами разной степени выраженности. Респираторные вирусы быстро распространяются в человеческой популяции вследствие аэрогенного механизма передачи, вызывая вспышки заболеваний, которые сложно контролировать.

Несмотря на доступность эффективных противовирусных препаратов, которые применяются в терапии широкого спектра вирусных инфекций, постоянное появление абсолютно новых высококонтагиозных мутантных штаммов становится серьезной угрозой для всего населения Земли. Для лечения многих вирусных заболеваний довольно успешно применяется комбинированный подход, который включает, помимо основного терапевтического препарата, дополнительные лекарственные и профилактические средства [7]. В качестве одной из таких стратегий может быть выбрано использование пробиотиков в качестве адъювантных средств в профилактике и терапии респираторных вирусных инфекций. Данные исследований аддитивного действия пробиотиков на эффективность вакцинации людей пока недостаточно систематизированы и неоднозначны. Однако, полученные недавно результаты мета-анализа, оценивающего эффективность применения пробиотических добавок, содержащих *L. casei*, одновременно с вакцинацией против штаммов вируса гриппа H1N1, H3N2 и B у взрослых людей, свидетельствуют о значительном улучшении показателей гуморального иммунитета: в группе испытуемых выявлены более высокие титры вирус-специфических антител [6].

Известно также, что многие штаммы пробиотических бактерий способны проявлять противовирусную активность, как путем непосредственного взаимодействия микроорганизма-пробиотика с вирусом: в том случае, когда он конкурирует с вирусными частицами за центры связывания и нарушает адсорбцию вирусов на рецепторах клетки-хозяина, так и путем продукции

метаболитов, обладающих способностью подавлять активность вируса и одновременно стимулировать иммунную систему человека [9]. Обладая специфическим уникальным профилем патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMP от англ. pathogen-associated molecular patterns), вирусы способны стимулировать формирование специфического иммунного ответа в организме человека: связывание вируса на рецепторах распознавания образов (PRR от англ. pattern recognition receptors) во входных воротах инфекции приводит к экспрессии синтеза цитокинов, хемокинов и других ко-стимулирующих молекул, направленных на элиминацию патогена, активацию антигенпрезентирующих клеток и формирование специфического иммунитета [9].

Пробиотические штаммы могут также косвенно воздействовать на вирус, изменяя состояние клеток макроорганизма, стимулируя врожденный и адаптивный иммунитет, путем регуляции молекулярных сигнальных путей, например, с вовлечением Toll-подобных рецепторов (TLR от англ. Toll-like receptor) [7, 8]. Обнаружено, например, регуляторное действие пробиотиков на экспрессию TLR: в частности, показано, что триптрофан, один из метаболитов пробиотических бактерий, способен снижать процессы воспаления, сводя к минимуму экспрессию TLR4, а также активировать защитную функцию клеток эпителия, блокируя ядерный фактор транскрипции «каппа-би» (NF-kb от англ. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), который играет решающую роль в иммунитете, воспалении и пролиферации клеток [9]. Вторичные желчные кислоты, секретируемые бактериями – представителями нормальной микрофлоры организма человека, также могут играть роль иммуномодулирующих сигналов: связываясь с рецепторами на макрофагах, они способны активировать их метаболизм и модулировать функциональную активность. Под действием микроорганизмов-пробиотиков стимулируются функции врожденного иммунитета, в частности, повышение фагоцитарной активности лейкоцитов и микробицидности нейтрофилов [11].

Роль кишечной микробиоты в поддержании нормального функционирования легких уже не вызывает сомнений. Это взаимодействие осуществляется с вовлечением лимфатической системы кишечника. Уже четко доказано существование так называемой “оси кишечник – легкие”: непосредственной двунаправленной взаимосвязи между микробиотой кишечника и легкими, которая, с одной стороны, опосредует процессы проникновения микробных метаболитов в легкие через кровяное русло, с другой – воспалительные процессы, происходящие в легких, оказывают воздействие на кишечную микрофлору. Кроме того, на альвеолярных макрофагах в опытах *in vitro* продемонстрирована противовирусная активность пробиотических бактерий в клетках респираторного тракта, опосредованная индукцией синтеза оксида азота, а в лабораторных экспериментах на мышах показано, что один из штаммов лактобактерий, *L. plantarum* DK119, способен предотвратить развитие тяжелой инфекции, вызванной вирусом гриппа типа А посредством модуляции активности альвеолярных макрофагов и дендритных клеток [2]. В опытах, проведенных в Финляндии на добровольцах, солдатах-

новобранцах, выявлено, что использование в качестве препарата-пробиотика штаммов лактобацилл, *Lactobacillus rhamnosus* GG, и бифидобактерий, *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12, приводит к резкому снижению заболеваемости, вызванной респираторным пикорнавирусом [5].

Пандемия, связанная с появлением и циркуляцией нового высокопатогенного коронавируса, возбудителя тяжелого острого респираторного синдрома, SARS-CoV-2 (от англ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), стала глобальной угрозой для человечества и внесла радикальные изменения в современные представления об инфекционных заболеваниях. Неуклонный рост числа тяжелобольных пациентов по всему миру, появление новых более трансмиссивных и агрессивных штаммов патогена требует огромных инвестиций в инфраструктуру здравоохранения и фармацевтическую индустрию. Потребности системы здравоохранения в дополнительных эффективных средствах профилактики с целью снижения частоты тяжелых случаев короновирусной инфекции стимулируют научные исследования, направленные и на изучение пробиотиков. Ведется постоянный поиск новых штаммов пробиотической микрофлоры, а уже известные штаммы модифицируются с применением методов геной инженерии: переноса в клетки уже известных бактерий-пробиотиков мобильных генетических элементов, внедрение которых в геном позволяет расширить функциональные возможности препарата [1, 8]. Позитивные эффекты препаратов-пробиотиков активно изучаются как с целью профилактики, так и в качестве дополнительного средства терапии тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного вирусом SARS-CoV-2 [10].

Поскольку наиболее серьезные клинические проявления инфекции COVID-19 регистрируются у пожилых и лиц с иммуносупрессиями, предполагается, что нормализация иммунитета с помощью пробиотических препаратов может стать вкладом в профилактику данной инфекции и поможет снизить частоту тяжелых случаев заболевания. Обнаружена способность пробиотиков участвовать в реакциях ингибирования цитокинового шторма с одновременной стимуляцией естественного иммунитета и подавлением патологических реакций гиперактивации специфического иммунитета, что может позволить предотвращать, либо снижать тяжесть острого респираторного дистресс-синдрома [3, 8]. Нарушения барьерной функции кишечника, связанные с проникновением вируса, а также проведение в ряде случаев антибиотикотерапии делают пробиотики ценным инструментом, дополняющим этиотропную терапию у пациентов с COVID-19. Так в одном из опубликованных материалов, описывающих результаты использования пробиотиков для лечения пациентов с III стадией COVID-19, госпитализированных в стационар, показано, что у тех пациентов, которые наряду со стандартной терапией получали смесь из восьми пробиотических штаммов значительно эффективнее снижалась симптоматика COVID-19-ассоциированной диареи [4].

Таким образом, понимание и использование плеiotропного механизма

воздействия микробиоты на человеческий организм, включающего противовоспалительные, противовирусные, иммуномодулирующие и даже антиоксидантные эффекты, может рассматриваться в качестве альтернативных профилактических и, возможно, даже вспомогательных методов терапии. Безусловно, препараты пробиотических микроорганизмов не могут быть использованы в качестве ведущих терапевтических средств в лечении респираторных вирусных инфекций, однако, применение их может оказывать положительный эффект посредством нормализации функции иммунной системы, что, в свою очередь, позволит облегчить симптоматику заболевания и снизить его продолжительность.

Тем не менее, на лечебно-профилактический потенциал пробиотиков влияет целый ряд факторов, таких как высокая ферментативная активность кишечной микрофлоры, разнообразный микробный состав препаратов, режим дозирования, качественный и количественный состав микробиоты пациентов и многие другие. В связи с этим необходимы дополнительные клинические исследования, выполненные на больших выборках больных с тем, чтобы окончательно выяснить роль коррекций микробиома на здоровье человека, а также окончательно убедиться в эффективности и безопасности пробиотических препаратов прежде, чем рекомендовать их для применения в клинике.

Литература

1. Aggarwal, N. Engineering probiotics for therapeutic applications: Recent examples and translational outlook/ N. Aggarwal [et al.]// Curr. Opin. Biotechnol. – 2020. – Vol. 65. – P. 171–179.
2. Cook, D.J. Probiotics: prevention of severe pneumonia and endotracheal colonization trial – PROSPECT: a pilot trial. /D.J. Cook [et al.] // Trials. – 2016. – Vol. 17. – № 377. – 10.1186/s13063-016-1495-x.
3. Daneshkhah, A. The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients/ A. Daneshkhah [et al.]// MedRxiv. – 2020. – Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20058578v4>.
4. Kullar, R. Potential Roles for Probiotics in the Treatment of COVID-19 Patients and Prevention of Complications Associated with Increased Antibiotic Use / R. Kullar [et al.]//Antibiotics. – 2021. – Vol. 10. – № 408. – P. 1–12. – doi.org/10.3390/antibiotics10040408.
5. Lehtoranta, L. Specific probiotics and virological findings in symptomatic conscripts attending military service in Finland/ L. Lehtoranta [et al.]// J. Clin. Virol. – 2014. – Vol. 60. – P. 276–281.
6. Lei, W.T. Effect of Probiotics and Prebiotics on Immune Response to Influenza Vaccination in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials/ W.T. Lei [et al.]// Nutrients. – 2017. – № 9. –doi.org/10.3390/nu9111175.
7. Lopez-Santamarina, A. Probiotic effects against virus infections: new weapons for an old war /A. Lopez-Santamarina [et al.]// Foods. – 2021. – Vol. 10. – № 1. – doi.org/10.3390/foods10010130.
8. Kuran, S.J. Probiotics in Prevention and Treatment of COVID-19: Current Perspective and Future Prospects/ S.J. Kurian [et al.]//Arch Med Res. – 2021. – Vol. 52. – №1. – P. 582–594.
9. Stavropoulou, E. and Bezirtzoglou, E. Probiotics in Medicine: A Long Debate / E. Stavropoulou and E. Bezirtzoglou // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. – № 2192. – doi: [10.3389/fimmu.2020.02192](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02192).
10. Spagnolello, O. Targeting Microbiome: An Alternative Strategy for Fighting SARS-CoV-2 Infection/O. Spagnolello [et al.] // Chemotherapy. – 2021. – Vol. 66. – P. 24–32.
11. Sundararaman, A. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19/A. Sundararaman [et al.]//Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2020. – Vol. 104. – P. 8089–8104.