

Эффективность метабиотиков в лечении острых респираторных заболеваний

Н. В. Барышникова^{1, 2, 3}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В данной статье рассмотрены актуальность и перспективы использования метабиотиков и таргетных метабиотиков в комплексной терапии острых респираторных заболеваний. В состав метабиотиков, или постбиотиков, входят бактериальные метаболиты и/или сигнальные молекулы с известной химической структурой, которые оптимизируют состав и функции индигенной микробиоты, в том числе способствуют улучшению иммунитета и метаболизма человека. В лечении больных респираторными заболеваниями высокую эффективность демонстрируют бактериальные метаболиты *Bacillus subtilis* SA44 и *L. rhamnosus* CRL1505. Актуально использование таргетных метабиотиков, т.е. метабиотиков, способствующих восстановлению и поддержанию микробиоты именно органов дыхания и иммунитета человека. Таргетные метабиотики, как правило, содержат не только бактериальные метаболиты, но и дополнительные вещества, обладающие позитивными эффектами, направленными на оптимизацию функционирования определенного органа или системы. Примером таргетного метабиотика для лечения острых респираторных заболеваний является трехкомпонентный комплекс Биоконплит® Бронхобиотик, в состав которого входят инактивированные бактерии вида *Lactobacillus rhamnosus* штамм CRL1505 (собственно метабиотик, является антагонистом условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, способствует повышению иммунитета), инулин (пребиотик, служит питанием для индигенной флоры) и экстракт тимьяна (оказывает отхаркивающее, противовоспалительное и бактерицидное, антиоксидантное действие).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метабиотик, иммунитет, микробиота, респираторный тракт, *Bacillus subtilis*, *L. Rhamnosus*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of metabiotics in the treatment of acute respiratory diseases

N. V. Baryshnikova^{1, 2, 3}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² Science research institute, St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

This article discusses the relevance and prospects of using metabiotics and targeted metabiotics in the complex therapy of acute respiratory diseases. The metabiotics (postbiotics) include bacterial metabolites and/or signaling molecules with a known chemical structure that optimize the composition and functions of the indigenous microbiota, including improving human immunity and metabolism. Bacterial metabolites of *Bacillus subtilis* SA44 and *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 strains demonstrate high efficiency in the treatment of patients with respiratory diseases. It is important to use targeted metabiotics, i.e. metabiotics that contribute to the restoration and maintenance of the microbiota of the respiratory organs and human immunity. Targeted metabiotics, as a rule, contain not only bacterial metabolites, but also additional substances with positive effects aimed at optimizing the functioning of a particular organ or system. An example of a targeted metabiotic for the treatment of acute respiratory diseases is a three-component Biocomplete® Bronchobiotic complex, which includes inactivated bacteria of the species *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 (the metabiotic, is an antagonist of opportunistic and pathogenic microorganisms, promotes immunity), inulin (the prebiotic, serves as nutrition for the indigenous flora) and thyme extract (has expectorant, anti-inflammatory and bactericidal, antioxidant effect).

KEYWORDS: metabiotic, immunity, microbiota, respiratory tract, *Bacillus subtilis*, *L. rhamnosus*.

CONFLICT OF INTEREST. Authors declare no conflict of interest.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – это группа острых инфекционных заболеваний, при которых возбудители проникают в организм человека через дыхательные пути и вызывают синдром поражения респираторного тракта и общей инфекционной интоксикации. Данная группа заболеваний является одной из самых актуальных проблем медицины, что в первую очередь связано с их высокой частотой встречаемости в популяции [1]. Важность и глубина изучения вопросов патогенеза, оптимизации лечения

и профилактики ОРЗ как вирусной, так и бактериальной этиологии значительно возросла и приобрела дополнительный вес на фоне пандемии COVID-19. Последствия перенесенного ОРЗ многообразны и связаны с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Достаточно часто встречаются нарушения работы пищеварительной системы, что напрямую связано с негативными изменениями, происходящими в микробном биотопе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Вследствие дисбиоза

кишечника снижается иммунорегулирующая функция кишечной микробиоты, нарушается регуляция развития центральных и периферических органов иммунной системы, ослабляется фагоцитарная активность макрофагов, стимуляция выработки интерферона, изменяется регуляция синтеза цитокинов, иммуноглобулинов, нарушается регуляция функциональной активности Т- и В-лимфоцитов [2, 3]. Конкретные таксоны, лиганды, метаболиты и/или реакции организма-хозяина могут различаться в конкретных ситуациях и при разных заболеваниях, есть общие принципы, которые определяют роль микробиоты в перекрестных воздействиях кишечника и легких [4].

Можно выделить три варианта изменений кишечной микробиоты у пациентов с ОРЗ:

1. Нарушение кишечной микробиоты, которое существует у пациентов, заболевших ОРЗ, уже до начала возникновения инфекционного заболевания. В эту группу можно отнести больных фоновыми хроническими заболеваниями внутренних органов, в особенности желудочно-кишечного тракта.
2. Нарушение кишечной микробиоты, возникшее в результате попадания инфекционного агента в организм человека.
3. Нарушение кишечной микробиоты после приема антибиотиков по поводу ОРЗ бактериального генеза или осложнений острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ).

Во всех трех вариантах вследствие дисбаланса кишечной микробиоты и сопряженных с этим развитием воспаления слизистой пищеварительной трубки и синдрома повышенной эпителиальной проницаемости у пациентов с ОРЗ будут формироваться нарушения иммунитета и изменения микробиоты органов дыхания [5]. Так, на основе секвенирования 16s рРНК было обнаружено, что микробиота кишечника и легких демонстрирует одинаковую тенденцию к дисбалансу, что ослабляет естественную резистентность слизистой оболочки кишки и дыхательных путей [6]. Дальнейшее изучение показало, что развитие синдрома повышенной эпителиальной проницаемости кишечника приводило к активации воспалительных факторов интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-17, которые способствовали высвобождению ИЛ-17 и ИЛ-22 [7, 8], что дает основание для развития иммунного дисбаланса на слизистых оболочках, невозможность возникновения адекватного иммунного ответа и даже воспаления легких [6]. Дисбаланс

кишечной микробиоты может регулировать сигнальный путь TLR4/NF-κB в иммунной системе легких, активируя окислительный стресс в легких и опосредуя их повреждение посредством нарушения регуляции кишечного барьера [8]. С другой стороны, микробиота легких может влиять на состав микробиоты кишечника: в доклинической модели инфекция гриппа вызывает увеличение доли энтеробактерий и снижение количества лактобацилл и лактококков в кишечнике [9]. Обращает на себя внимание тот факт, что не только присутствие патогенов, но и избыточный рост условно-патогенных микроорганизмов может нарушать физиологический процесс модуляции иммунных реакций, что потенцирует аномальный иммунологический ответ и развитие различных заболеваний легочной системы, например, хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы [10].

Тесная связь микробиоты кишечника и легких, которая существует с момента рождения на протяжении всей жизни, стала основанием для формирования представлений об оси «кишка-легкие», нарушение работы которой как раз и приводит к развитию различных заболеваний дыхательной системы, в том числе ОРЗ [11].

Ось «кишка-легкие» – это биохимическая сигнализация, которая происходит между желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и органами дыхания человека, которая относится к двунаправленным взаимодействиям между слизистой оболочкой дыхательных путей и микробиотой кишечника (рис. 1) [12]. Основная задача этой оси – модуляция иммунного ответа. Иммунные клетки перемещаются из кишечника в легкие через общую иммунную систему слизистой оболочки. Нарушение баланса кишечного иммунитета из-за нарушения микробиоты кишечника может влиять на иммунные реакции на уровне легких. Иммунологические эффекты кишечной микробиоты, в том числе на органы дыхания, во многом обусловлены действием микробных метаболитов, которые действуют как важные локальные и системные сигнальные молекулы в поддержании иммунного гомеостаза. В частности, короткоцепочечные жирные кислоты оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие на гомеостаз легких и иммунитет, повышают функцию грипп-специфичных CD8+ Т-клеток, улучшают передачу сигналов интерферона в макрофагах, продуцируют интерферон-β в эпителиальных клетках [13–17]. Метаболиты и фрагменты кишечных бактерий перемещаются из просвета кишечника в легкие через мезентериальную лимфатическую систему и большой круг кровообращения и впоследствии могут влиять на иммунные реакции легких. При развитии дисбиоза кишечника положительные эффекты вышеуказанных микробных метаболитов снижаются, что сопряжено с более тяжелым течением патологии органов дыхания [18]. Взаимодействие между кишечником и легкими двустороннее, потому что воспаление в легких также может вызывать изменения в микробиоте кишечника (рис. 1) [19].

Нарушение работы оси «кишка-легкие» может лежать в основе сочетанного поражения органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, в частности ОРВИ и острых кишечных инфекций (ОКИ). Более того, общность слизистых

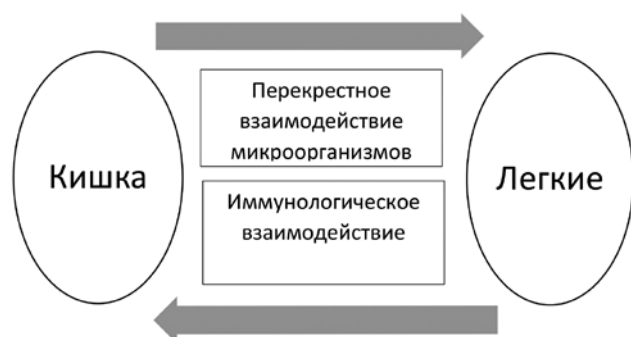


Рисунок 1. Схематичное изображение оси «кишка-легкие»

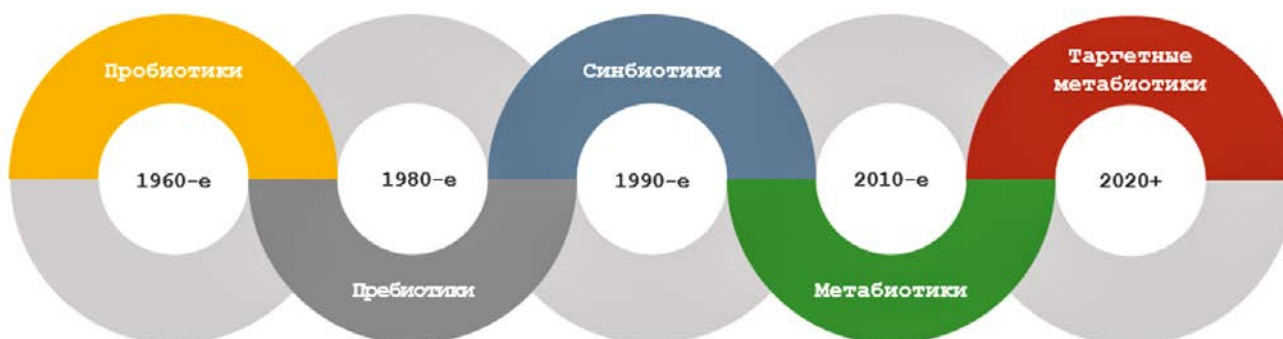


Рисунок 2. Эволюция препаратов для коррекции кишечной микробиоты

Примечание: пробиотики – чужеродные живые микроорганизмы, подсаживаемые в кишечник; пребиотики – продукты, являющиеся источником питания, способствующие росту микроорганизмов – представителей индигенной флоры; синбиотики/симбиотики – комбинация пробиотиков и пребиотиков; метабиотики – неживые клетки микроорганизмов и их метаболиты; таргетные метабиотики – метабиотики направленного действия.

оболочек пищеварительной трубки и дыхательных путей подтверждает тот факт, что существуют инфекционные агенты, вызывающие не только поражение респираторного тракта, но и симптомы поражения пищеварительной системы, прежде всего рвоту и диарею. Также известны возбудители ОКИ, дополнительным негативным действием которых является поражение органов дыхания. Кроме того, разнообразие и открытие новых респираторных вирусов, их изменчивость, быстрое формирование штаммов, резистентных к противовирусным средствам и модифицирующих адаптивные иммунные реакции у человека, приводят к возрастанию частоты вирусных микст-инфекций, что диктует необходимость разработки и внедрения новых алгоритмов ведения пациентов [12, 20].

Связь между кишечником и легкими активно изучается, и появляющиеся данные указывают на то, что можно использовать средства для восстановления кишечной микробиоты при лечении заболеваний легких [12]. Актуальность коррекции микробиоты при ОРЗ обусловлена не только важностью восстановления эндоекологии желудочно-кишечного тракта, но и необходимостью оптимизации работы иммунной системы и повышения адаптационных возможностей данной категории пациентов. Существует огромное количество препаратов и биологически активных добавок различного состава для коррекции дисбиотических изменений толстой кишки, эволюция разработки которых представлена на рис. 2 [21].

Пробиотики – первая, наиболее изученная группа препаратов для коррекции кишечной микробиоты. Термин «пробиотики» впервые был введен в 1965 г. Lilly D. M. и Stillwell R. H. [22]; в противоположность антибиотикам пробиотики были описаны как микробные факторы, стимулирующие рост других микроорганизмов. Согласно определению, представленному Всемирной организацией здравоохранения, пробиотики – это «живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [23]. Иммунологические эффекты пробиотиков и их эффективность в комплексной терапии ОРЗ хорошо изучены и могут быть обусловлены как восстановлением состава кишечной микробиоты, так и прямым воздействием препаратов этой группы или их метаболитов на рецепторы, включая toll-like (TLR) рецепторы на эпителиальных и иммунных клетках

хозяина [24–26]. По данным метаанализа 12 рандомизированных исследований (3720 участников, включая детей, взрослых (средний возраст около 40 лет) и пожилых людей) было обнаружено, что прием пробиотиков по сравнению с плацебо способствовал достоверному [27] уменьшению частоты эпизодов ОРВИ у обследуемых, снижению средней продолжительности эпизода ОРВИ, снижению частоты назначения антибиотиков при ОРВИ, уменьшению длительности отсутствия детей в школе, связанного с простудой. В другом метаанализе 23 рандомизированных клинических исследований по оценке клинической эффективности пробиотиков в терапии респираторных вирусных инфекций с участием 6269 детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет [28] было выявлено, что потребление пробиотиков значительно уменьшало число субъектов, имеющих, по крайней мере, один эпизод респираторной вирусной инфекции за наблюдаемый период (17 РКИ, 4513 детей, $p=0,004$). У детей, получавших пробиотики, было меньше дней респираторной инфекции в расчете на человека по сравнению с детьми, принимавшими плацебо (6 РКИ, 2067 детей, $p=0,03$), и у них было меньше дней отсутствия в детском саду/школе (8 РКИ, 1499 детей, $p=0,02$). Однако не было статистически значимой разницы в продолжительности эпизода заболевания между группой пробиотика и группой плацебо (9 РКИ, 2817 детей, $p=0,19$). Авторы метаанализа сделали вывод, что потребление пробиотиков может снизить частоту и продолжительность эпизода респираторной инфекции [28].

Однако по мере удлинения периода использования пробиотиков обнаруживаются определенные недостатки и ограничения их применения [29–35]:

- Не всегда можно четко прогнозировать эффективность применения того или иного пробиотика.
- Некоторые препараты пробиотического ряда, которые можно принимать совместно с антибиотиками, имеют гены устойчивости к антибиотикам и могут их передать другим микроорганизмам.
- Проблема колонизационной резистентности: пробиотики в ряде случаев не приводят к стабилизации состава микробиоценоза, тормозят его восстановление, могут сами вызывать развитие дисбиоза за счет антагонистических взаимодействий с представителями облигатной микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

- Широко применяемые штаммы пробиотиков должны вводиться длительными курсами, так как они присутствуют в организме временно вследствие биологической несовместимости.

Концепция пребиотиков возникла значительно позже, чем пробиотиков, и впервые была предложена Gibson G. R. и Roberfroid M. B. в 1995 году [36]. Пребиотики – это вещества, которые не перевариваются и не всасываются в кишке, но ферментируются кишечной микробиотой и создают благоприятные условия для роста и размножения основных представителей нормобиоты кишечника [37]. К данной группе средств для коррекции нарушений кишечной микробиоты относится большое количество веществ, из которых наиболее изученные и часто используемые – фруктоолигосахариды, олигофруктоза, инулин, лактулоза, лактитол, галактоолигосахариды [38].

Одним из перспективных направлений совершенствования терапии для коррекции кишечной микробиоты является производство метабиотиков, т.е. препаратов на основе микробных метаболитов, о позитивном действии которых на микробные биотопы и иммунитет мы уже упоминали. Термин «метабиотик» [39], или «метаболический пробиотик» [40], или «постбиотик» [41], означает небольшие молекулы, которые являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов. В состав метабиотиков входят бактериальные метаболиты и/или сигнальные молекулы с определенной (известной) химической структурой, которые могут влиять на микробиом и/или метаболическом и сигнальном пути человека, оптимизируя состав и функции индигенной микробиоты и специфическую для хозяина физиологию, иммунитет, нейрогормональную биологию, а также метаболические и/или поведенческие реакции, связанные с активностью индигенной микробиоты хозяина [42–44].

Метабиотики бывают натуральные (изготовленные на основе существующих штаммов пробиотиков) и синтетические (или полусинтетические), которые являются аналогами или улучшенными копиями природных биоактивных веществ, производимых симбиотическими микроорганизмами, и могут содержать следующие компоненты [43, 44]:

- нейромедиаторы и их предшественники;
- бактериоцины;
- пищеварительные ферменты направленного или широкого спектра;
- витамины;
- антиоксиданты;
- ферменты детоксикации;
- короткоцепочечные жирные кислоты, другие органические кислоты;
- белки, пептиды, аминокислоты;
- нуклеиновые кислоты, нуклеотиды;
- полисахариды, пептидогликаны.

Метабиотики обладают целым рядом преимуществ [45, 46], к которым относятся:

1. Высокая биодоступность, т.к. метабиотические вещества доходят до толстой кишки на 95–97% в неизменном виде (у пробиотиков – менее 0,0001 %).

2. Прогнозируемая эффективность: в отличие от пробиотических микробов не вступают в конфликт (антагонистические взаимоотношения) с собственной микробиотой пациента.
3. Высокая скорость действия: начинают действовать сразу после приема.
4. Более высокая способность к всасыванию, метаболизму, распределению и выведению из организма по сравнению с классическими пробиотиками на основе живых микроорганизмов.
5. Высокая безопасность: метабиотики, не являясь живыми микроорганизмами, лишены побочных эффектов пробиотиков.
6. Хорошая переносимость, невысокий риск развития аллергических реакций.
7. Много возможностей для создания комбинированных рецептов.
8. Стабильность и простые условия хранения, не требуется соблюдения строгого температурного режима.
9. Возможность использования совместно с антибиотиками.

Достаточно часто для повышения эффективности метабиотического средства к микробным метаболитам, входящим в его состав, добавляют пребиотики. При этом метабиотический компонент в большей степени обладает антимикробной и противовирусной активностью и отвечает за ингибирование роста условно-патогенных микроорганизмов, а пребиотический компонент – за улучшение питания и рост индигенной флоры, обеспечивающей позитивное иммунологическое и метаболическое действие.

Для создания метабиотиков крайне перспективен род *Bacillus*, т.к. эти бактерии производят более 800 метаболитов, в то время как хорошо известные молочнокислые бактерии производят только порядка 100–200 [47, 48]. Бактериоцины и бактериоциноподобные ингибирующие вещества, продуцируемые *Bacillus*, проявляют антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также грибов, однако активность в отношении грамположительных сравнительно выше [49, 50]. Виды бацилл различаются по своему антимикробному потенциалу [50]. Споруляция *B. subtilis* играет важную роль в развитии GALT – кишечной лимфоидной ткани, связанной со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта, и в разнообразии популяции первичных антител («предиммунный» репертуар), что было продемонстрировано у кроликов [51]. При попадании в организм метаболиты *Bacillus subtilis* способны стимулировать синтез 2×10^5 ME $\alpha 2$ -интерферона [52].

Ярким примером эффективного и безопасного метабиотика, который может быть рекомендован в комплексном лечении ОРЗ, является «Бактимунал®». В его состав входит комплекс активных микробных метаболитов *Bacillus subtilis* SA44 (бактериоцины, лизоцим), оказывающих положительное влияние как на состояние кишечной микробиоты, так и на иммунитет человека, способствующий угнетению патогенной и условно-патогенной микрофлоры без влияния на полезные для нашего организма бактерии.

Второй компонент Бактимунала® – это фруктаны, которые представляют собой сладкие на вкус растворимые пребиотические волокна, состоящие примерно на 95% из короткоцепочечных фруктоолигосахаридов и являющиеся питательным субстратом для представителей индигенной кишечной микробиоты. Дополнительно в метаболитный состав Бактимунала® входят витамины группы В, которые незаменимы в процессе клеточного дыхания, участвуют в формировании антител для укрепления иммунитета; аминокислоты, полипептиды и метаболиты с ферментативной активностью, которые способствуют полноценному пищеварению. Следовательно, Бактимунал® обеспечивает комплексный позитивный эффект: коррекцию микробиоты и восстановление иммунной системы, и может быть рекомендован в качестве адьюванта в составе комплексной терапии больных с различными инфекционными заболеваниями, в том числе с патологией органов дыхания.

Эффективность Бактимунала® в комплексной терапии ОРВИ продемонстрирована у пациентов с постковидным синдромом. Исследование Лапинского И.В. и соавт. (2022) показало, что на фоне приема Бактимунала®, по результатам оценки качества жизни с применением опросника GSRS, у пациентов с постковидным синдромом из группы исследования (дополнительно принимали метабиотик) статистически значимо уменьшились гастроинтестинальные жалобы по шкале суммарного измерения симптомов ($p < 0,0001$), по шкалам абдоминального болевого синдрома ($p < 0,0170$), диспептического синдрома ($p < 0,0001$) и диарейного синдрома ($p < 0,0001$). При оценке астении после приема метабиотика у пациентов группы исследования отмечена положительная динамика, выраженность астении до лечения составила $51,5 \pm 7,9$ балла, после лечения – $43,3 \pm 5,9$ балла ($p < 0,0500$). У пациентов группы сравнения статистически значимой положительной динамики оцениваемых показателей не наблюдалось. Также в обследуемой группе при контрольном исследовании фекалий через 28 дней приема метабиотика отмечалось улучшение микробного пейзажа кишечника (статистически значимо увеличилось представительство *Lactobacillus* spp., отмечалась нормализация в спектре представительства *Escherichia coli*, снизилось представительство УПМ, восстановилось представительство *Akkermansia muciniphila* у 60% человек) [53].

Следующий этап эволюции препаратов для коррекции кишечной микробиоты – это создание таргетных метабиотиков, т.е. метабиотиков с механизмом действия, направленным на улучшение микробиоты и оптимизацию функционирования определенного органа или системы. При ОРЗ актуально использование таргетных метабиотиков, способствующих восстановлению и поддержанию микробиоты органов дыхания и иммунитета человека. Перспективным с этой точки зрения является создание метабиотиков на основе метаболитов *Lactobacillus rhamnosus*. Штамм *L. rhamnosus* CRL1505 хорошо изучен, опубликовано более 35 научных статей по результатам доклинических и клинических исследований, где изучались разные аспекты его действия. По данным исследований, *L. rhamnosus* CRL1505 способствует активации

врожденного и приобретенного иммунитета, в результате чего наблюдается снижение риска возникновения инфекционных заболеваний различной локализации. Научно доказана способность штамма CRL1505 сдерживать вирусные и бактериальные инфекции дыхательных путей. Наблюдалось статистически значимое снижение частоты возникновения инфекций как верхних дыхательных путей, так и кишечника. Кроме того, снижалось количество дней нетрудоспособности и потребности в назначении антибактериальной терапии. Таким образом, прием данного штамма способствует подготовке иммунной системы к встрече с инфекционным агентом, помогая ей быстрее справиться с инфекцией. Результаты исследований показали, что пробиотический штамм *L. rhamnosus* CRL1505 накапливает неорганический полифосфат (polyP) в своей цитоплазме в ответ на стресс окружающей среды. В исследовании Correa Deza MA и соавт. (2021) [54] на мышинной животной модели была показана эффективность polyP из иммунобиотика CRL1505 в отношении купирования острого респираторного воспаления, индуцированного липополисахаридом. Было отмечено, что уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-4) в сыворотке нормализовался у мышей, получавших метабиотик polyP, т.е. он предотвращал местную воспалительную реакцию в дыхательных путях. Позитивная иммунная стимуляция, индуцированная *L. rhamnosus* CRL1505, способствовала повышению устойчивости к заражению кишечным патогеном (*Salmonella typhimurium*) и респираторным патогеном (*Streptococcus pneumoniae*) в экспериментальных моделях на мышах породы швейцарский альбинос [55]. Козье молоко, ферментированное *L. rhamnosus* CRL1505, обладает способностью стимулировать общую иммунную систему слизистых оболочек и повышать защиту от респираторных и кишечных инфекций [56]. В работе других авторов на мышинной модели продемонстрировано, что пероральное введение *L. rhamnosus* CRL1505 способно снижать повреждения легких и выработку фактора некроза опухоли- α , провоспалительного ИЛ-6, а также повышать уровни интерферона- γ и противовоспалительного ИЛ-10 в дыхательных путях и количество легочных CD3+ CD4+ [57]. В рандомизированном клиническом исследовании с участием 298 здоровых детей (2–5 лет), которые профилактически получали йогурт, содержащий *L. rhamnosus* CRL1505/йогурт с плацебо в течение 6 месяцев пять раз в неделю, было установлено, что введение *L. rhamnosus* CRL1505 детям младшего возраста снизило частоту инфекций: у 66% детей в группе плацебо появились симптомы инфекции, в то время как в группе *L. rhamnosus* CRL1505 было выявлено только 34% случаев, при этом в данной группе было меньше лихорадок и им требовалось реже назначение антибиотиков. Достоверные различия ($p < 0,05$) были выявлены и в частоте кишечных инфекций. Защитный эффект *L. rhamnosus* CRL1505 был связан с повышением уровня IgA-антител в слизистой оболочке [58]. Было показано, что иммунобиотики, такие как *L. rhamnosus* CRL1505, могут помочь уменьшить циркуляцию вируса SARS-CoV-2 в сообществе за счет снижения вирусной нагрузки у бессимптомных пациентов [59].

Примером эффективного таргетного метабиотика на основе *L. rhamnosus* CRL1505 является трехкомпонентный комплекс Биокомплит® Бронхобиотик. Он представляет собой комплекс метабиотика (клетки пробиотического штамма *L. rhamnosus* CRL1505), экстракта тимьяна и пребиотика (инулин). Про позитивные эффекты *L. rhamnosus* CRL1505 уже много сказано, чем же дополнительно могут помочь инулин и экстракт тимьяна? Инулин – полифруктозан, который относится к группе растворимых пищевых волокон и утилизируется не пищеварительными ферментами организма человека, а индигенными кишечными бактериями, обеспечивая их питание и, следовательно, пребиотический эффект (стимуляция роста полезных бактерий, в том числе бифидобактерий). Кроме того, инулин повышает всасывание кальция (снижая риск остеопороза) и магния в толстой кишке, поддерживает секрецию инсулина (влияет на развитие и течение сахарного диабета), участвует в метаболизме липидов (регулирует уровень холестерина и триглицеридов в крови), уменьшая риск развития атеросклероза. В исследованиях было показано, что увеличение потребления пищевых волокон, содержащих инулин, положительно коррелирует с функцией легких и связано со снижением смертности от респираторных заболеваний [60]. Экстракт тимьяна продемонстрировал противовоспалительные свойства за счет снижения высвобождения провоспалительных цитокинов, путей NF-κB p65 и NF-κB p52 и секреции Muc5a в нормальных эпителиальных клетках человека [61]. Экстракт травы тимьяна содержит смесь эфирных масел, оказывающих отхаркивающее, противовоспалительное и бактерицидное, антиоксидантное действие, что крайне актуально в комплексном лечении пациентов с ОРЗ. В ходе экспериментальных исследований было выявлено, что эфирное масло тимьяна способствовало угнетению роста большинства инфекционных агентов дыхательных путей: *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Staphylococcus aureus* и др. [62]. Как результат, Биокомплит® Бронхобиотик способствует поддержанию функции иммунной системы как в кишечнике, так и в дыхательных путях, что очень важно в комплексном лечении пациентов с ОРЗ. Также этот комплекс помогает в профилактике и снижении тяжести острых и рецидивирующих респираторных инфекций, способствует снижению вирусной нагрузки и сокращению количества дней заболевания, снижает потребность в приеме антибиотиков.

В заключение следует отметить, что для поддержания функции иммунной системы, снижения риска и степени тяжести ОРЗ в комплексную терапию этой категории пациентов рекомендуется включать средства, способствующие нормализации кишечной микробиоты и микробиоты верхних дыхательных путей, а также стимуляции местных механизмов иммунологической защиты. Модулирование и использование микробиома может стать новой стратегией профилактики и лечения ОРЗ и ОРВИ, а также хронических респираторных заболеваний. Перспективным является использование метабиотиков и/или таргетных метабиотиков в связи с их высокой эффективностью, безопасностью и избирательностью действия.

Список литературы / References

- Семененко Т.А., Акимкин В.Г., Бурцева Е.И. и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022; 21 (4): 4–15. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>
- Semenenko TA, Akimkin VG, Burtseva EI et al. Characteristics of the Epidemic Situation Associated with Acute Respiratory Viral Infections in the Russian Federation during the Pandemic Spread of COVID-19. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2022; 21 (4): 4–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>
- Elson CO, Alexander KL. Host-microbiota interactions in the intestine. Dig Dis. 2015; 33 (2): 131–136. DOI: 10.1159/000369534. PMID: 25925913.
- Karmarkar D., Rock K.L. Microbiota signalling through MyD88 is necessary for a systemic neutrophilic inflammatory response. Immunology. 2013; 140 (4): 483–92. DOI: 10.1111/imm.12159. PMID: 23909393; PMCID: PMC3839652.
- Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. Cell Microbiol. 2018 Dec; 20(12): e12966. DOI: 10.1111/cmi.12966. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30329198.
- Sivaprakasam S., Bhutia Y.D., Ramachandran S., Ganapathy V. Cell-Surface and Nuclear Receptors in the Colon as Targets for Bacterial Metabolites and Its Relevance to Colon Health. Nutrients. 2017; 9 (8): 856. DOI: 10.3390/nu9080856. PMID: 28796169; PMCID: PMC557649.
- Tian Z, Deng T, Gui X, et al. Mechanisms of Lung and Intestinal Microbiota and Innate Immune Changes Caused by Pathogenic Enterococcus Faecalis Promoting the Development of Pediatric Pneumonia. Microorganisms. 2023 Aug 31; 11 (9): 2203. DOI: 10.3390/microorganisms11092203. PMID: 37764047; PMCID: PMC10536929.
- Lan H., Zhang L.Y., He W, et al. Sinapic Acid Alleviated Inflammation-Induced Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction in Lipopolysaccharide (LPS)-Treated Caco-2 Cells. Mediators Inflamm. 2021 Sep 8; 2021: 5514075. DOI: 10.1155/2021/5514075. PMID: 34539242; PMCID: PMC8443358.
- Tang J., Xu L., Zeng Y., Gong F. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF-κB signaling pathway. Int Immunopharmacol. 2021 Feb; 91: 107272. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107272. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33360370.
- Loeff T., Allen H.K. Collateral effects of antibiotics on mammalian gut microbiomes. Gut Microbes. 2012 Sep-Oct; 3 (5): 463–7. DOI: 10.4161/gmic.21288. Epub 2012 Jul 24. PMID: 22825498; PMCID: PMC3466501.
- Буслаев В.Ю., Маткова Л.В., Минина В.И., Дружинин В.Г. Анализ микробиоты легких и респираторного тракта человека при заболеваниях легочной системы (обзор). Журнал Сибирского федерального университета. Биология. 2022; 15 (3): 396–421. DOI: 10.17516/1997-1389-0395
- Buslaev V. Yu., Matskova L. V., Minina V. I., Druzhinin V. G. Analysis of the microbiome of human lungs and respiratory system in lung disorders: a review. J. Sib. Fed. Univ. Biol. 2022; 15 (3): 396–421. (In Russ.). DOI: 10.17516/1997-1389-0395
- Enaud R., Prevel R., Ciarlo E. 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. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00009. PMID: 32140452; PMCID: PMC7042389.
- Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L. et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. Nat Rev Microbiol. 2017 Jan; 15 (1): 55–63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27694885.
- Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, Blanchard C, Jun T, Nicod LP, Harris NL, Marsland BJ. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nat Med. 2014 Feb; 20 (2): 159–66. DOI: 10.1038/nm.3444. Epub 2014 Jan 5. PMID: 24390308
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. Cell. 2016 Jun 2; 165 (6): 1332–1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041. PMID: 27259147
- Atarashi K, Tanoue T, Oshima K et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. Nature. 2013 Aug 8; 500 (7461): 232–6. DOI: 10.1038/nature12331. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23842501
- Tanoue T, Atarashi K, Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. Nat Rev Immunol. 2016 May; 16 (5): 295–309. DOI: 10.1038/nri.2016.36. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27087661
- Antunes KH, Fachi JL, de Paula R et al. Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response. Nat Commun. 2019 Jul 22; 10 (1): 3273. DOI: 10.1038/s41467-019-11152-6. PMID: 31332169; PMCID: PMC6646332
- Zhou D, Wang Q, Liu H. Coronavirus disease 2019 and the gut-lung axis. Int J Infect Dis. 2021 Dec; 113: 300–307. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.09.013. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34517046; PMCID: PMC8431834.
- Shahbazi R, Yasavoli-Sharahi H, Alsadi N et al. Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders. Molecules. 2020 Oct 22; 25 (21): 4891. DOI: 10.3390/molecules25214891. PMID: 33105830; PMCID: PMC7660077.
- Каннер Е.В., Горелов А.В., Печуров Д.В., Максимов М.Л. Острые инфекции с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем: вызов современности. РМЖ. 2018; 2 (II): 84–89.
- Kanner E.V., Gorelov A.V., Pechurov D.V., Maksimov M.L. Acute infections with combined damage to the respiratory and digestive systems: the challenge of modernity. RMJ. 2018; 2 (II): 84–89. (In Russ.).
- Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М. Метабиотики: вчера, сегодня, завтра. СПб: Крафт. 2017. 80 с.
- Shenderov B.A., Sinita A.V., Zakharchenko M.M. Metabiotics: yesterday, today, tomorrow. St. Petersburg: Kraft, 2017. 80 s. (In Russ.).
- Lilly D.M., Stillwell R.H. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. Science. 1965; 147 (3659): 747–748. DOI: 10.1126/Science.147.3659.747. PMID: 14242024.
- Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug; 11 (8): 506–14. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24912386
- Николаева С.В., Усенко Д.В., Хлыповка Ю.Н., Горелов А.В. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций детей. Лечащий Врач. 2021; 9 (24): 22–27. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.004
- Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Khlypovka Yu.N., Gorelov A.V. Probiotics in the comprehensive prevention of respiratory infections in children. Lechaschy Vrach. 2021; 9 (24): 22–27. (In Russ.). DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.004
- Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landkron G et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. Front Immunol. 2019 Mar 11; 10: 277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277. Erratum in: Front Immunol. 2019 Jun 28; 10: 1486. PMID: 30915065; PMCID: PMC6421268.
- Ahne S, Hagslaff ML. Effect of lactobacilli on paracellular permeability in the gut. Nutrients. 2011 Jan; 3 (1): 104–17. DOI: 10.3390/nu3010104. Epub 2011 Jan 12. PMID: 22254077; PMCID: PMC3257727/

27. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 3; (2): CD006895. DOI: 10.1002/14651858.CD006895.pub3. PMID: 25927096
28. Wang Y, Li X, Ge T et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug; 95 (31): e4509. DOI: 10.1097/MD.00000000000004509. PMID: 27495104; PMCID: PMC 4979858
29. Ботина С.Г., Полуэктова Е.У., Глазова А.А. и соавт. Характеристика устойчивости к антибиотикам потенциальных пробиотических бактерий рода *Lactobacillus* из гастроинтестинальной микрофлоры человека. *Микробиология*. 2011; 80 (2): 175–183. Botina S.G., Poluektova E.U., Glazova A.A. et al. Characteristics of antibiotic resistance of potential probiotic bacteria of the genus *Lactobacillus* from the human gastrointestinal microbiome. *Microbiology*. 2011; 80 (2): 175–183. [In Russ.].
30. Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010 Mar; 91 (3): 687–703. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28759. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089732.
31. Saavedra JM. Clinical applications of probiotic agents. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001 Jun; 73 (6): 1147S–1151S. DOI: 10.1093/ajcn/73.6.1147S. PMID: 11393193.
32. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J. et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*. 2018 Sep 6; 174 (6): 1388–1405. e21. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.041. PMID: 30193112.
33. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT. *Cell*. 2018; 174: 1406–23. e16. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.047.
34. Guo H, Pan L, Li L et al. Characterization of Antibiotic Resistance Genes from *Lactobacillus* Isolated from Traditional Dairy Products. *J. Food. Sci.* 2017 Mar; 82 (3): 724–730. DOI: 10.1111/1750-3841.13645. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28182844.
35. Yang C, Yu T. Characterization and transfer of antimicrobial resistance in lactic acid bacteria from fermented dairy products in China. *J. Infect. Dev. Ctries*. 2019 Feb 28; 13 (2): 137–148. DOI: 10.3855/jidc.10765. PMID: 32036349.
36. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 1995; 125 (6): 1401–12. DOI: 10.1093/jn/125.6.1401. PMID: 7782892
37. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br. J. Nutr.* 2010 Aug; 104 Suppl 2: S1–63. DOI: 10.1017/S0007114510003363. PMID: 20920376.
38. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):65–91. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>.
39. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И. et al. Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021; 31 (2): 65–91. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>. [In Russ.].
39. Shenderov BA. Probiotic (synbiotic) bacterial languages. *Anaerobe*. 2011 Dec; 17 (6): 490–5. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.05.009. Epub 2011 May 23. PMID: 21624483.
40. Vakhitov TA, Petrov LN, Bondarenko VM. [Concept of a probiotic preparation, containing original microbial metabolites]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2005 Sep-Oct; (5): 108–14. Russian. PMID: 16279552.
41. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009 Jan; 136 (1): 65–80. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.080. Epub 2008 Nov 19. PMID: 19026645; PMCID: PMC 2892787.
42. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013 Apr 12; 24. DOI: 10.3402/mehd.v24i0.20399. PMID: 23990841; PMCID: PMC 3747726.
43. Ардастская М.Д., Столярова Л.Г., Архипова Е.В., Филимонова О.Ю. Метабиотики как естественное развитие пробиотической концепции. *Трудный пациент*. 2017; 6–7: 35–39. Ardastkaya M.D., Stolyarova L.G., Arkhipova E.V., Filimonova O. Yu. Metabiotics as a natural development of the probiotic concept. *Trydnyi patsient*. 2017; 6–7: 35–39.
44. Шендеров Б.А., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б. и соавт. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;151(3): 83–92. Shenderov B.A., Tkachenko E.I., Lazebnik L.B. et al. Metabiotics – novel technology of protective and treatment of diseases associated with microecological imbalance in human being. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 151 (3): 83–92.
45. Плотникова Е.Ю. Эффекты активных метаболитов *Bacillus subtilis* в пробиотическом продукте нового поколения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018; 3: 39–44. Plotnikova E. Yu. Effects of active metabolites of *Bacillus subtilis* in a probiotic product of a new generation. *RMJ. Medical Review*. 2018; 3: 39–44. [In Russ.].
46. Caselli M, Vaira G, Calo G, Papini F, Halton J, Vaira D. Structural bacterial molecules as potential candidates for an evolution of the classical concept of probiotics. *Adv Nutr*. 2011 Sep; 2 (3): 372–6. DOI: 10.3945/an.111.000604. Epub 2011 Sep 6. PMID: 22332079; PMCID: PMC 3183588.
47. Abriouel H, Franz CM, Ben Omar N, Gálvez A. Diversity and applications of *Bacillus* bacteriocins. *FEMS Microbiol Rev*. 2011 Jan; 35 (1): 201–32. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2010.00244.x. PMID: 20695901.
48. Ilinskaya, Olga N., Vera V. Ulyanova, Dina R. Yarullina, and Ilgiz G. Gataullin. 2017. "Secretome of Intestinal Bacilli: A Natural Guard against Pathologies." *Frontiers in Microbiology* 8 (September): 1666. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01666>
49. Barbosa J, Caetano T, Mendo S. Class I and Class II Lantheptides Produced by *Bacillus* spp. *J. Nat. Prod*. 2015 Nov 25; 78 (11): 2850–66. DOI: 10.1021/jnp500424y. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26448102.
50. Perez KJ, Viana JD, Lopes FC, Pereira JQ, Dos Santos DM, Oliveira JS, Velho RV, Crispim SM, Nicolli JR, Brandelli A, Nardi RM. *Bacillus* spp. Isolated from Puba as a Source of Biosurfactants and Antimicrobial Lipopeptides. *Front Microbiol*. 2017 Jan 31; 8: 61. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00061. PMID: 28197131; PMCID: PMC 5281586.
51. Rhee KJ, Sethupathi P, Driks A, Lanning DK, Knight KL. Role of commensal bacteria in development of gut-associated lymphoid tissues and preimmune antibody repertoire. *J. Immunol*. 2004 Jan 15; 172 (2): 1118–24. DOI: 10.4049/jimmunol.172.2.1118. PMID: 14707086.
52. Volkov Mlu, Tkachenko EI, Vorobeichikov EV, Sinitsa AV. [*Bacillus subtilis* metabolites as a novel promising probiotic preparations]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2007 Mar-Apr; (2): 75–80. Russian. PMID: 17523485.
53. Лапинский И.В., Серкова М.Ю., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Авалуева Е.Б. Возможность использования метаболитов на основе метаболитов *Bacillus subtilis* для коррекции гастроинтестинальных симптомов у пациентов с постковидным синдромом. *Медицинский алфавит*. 2022; (35): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-8-14>.
54. Correa Deza MA, Rodríguez de Olmos A, Suárez NE, Font de Valdez G, Salva S, Gerez CL. Inorganic polyphosphate from the immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 prevents inflammatory response in the respiratory tract. *Saudi J. Biol. Sci.* 2021 Oct; 28 (10): 5684–5692. DOI: 10.1016/j.sbsbs.2021.06.010. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34588880; PMCID: PMC 8459082.
55. Salva S, Villena J, Alvarez S. Immunomodulatory activity of *Lactobacillus rhamnosus* strains isolated from goat milk: impact on intestinal and respiratory infections. *Int J. Food Microbiol*. 2010 Jun 30; 141 (1–2): 82–9. DOI: 10.1016/j.jfoodmicro.2010.03.013. Epub 2010 Mar 18. PMID: 20395002.
56. Salva S, Nuñez M, Villena J, Ramón A, Font G, Alvarez S. Development of a fermented goats' milk containing *Lactobacillus rhamnosus*: in vivo study of health benefits. *J. Sci. Food Agric*. 2011 Oct; 91 (13): 2355–62. DOI: 10.1002/jsfa.4467. Epub 2011 May 20. PMID: 21604277.
57. Villena J, Chiba E, Tomosada Y, Salva S, Marranzino G, Kitazawa H, Alvarez S. Orally administered *Lactobacillus rhamnosus* modulates the respiratory immune response triggered by the viral pathogen-associated molecular pattern poly(I:C). *BMC Immunol*. 2012 Sep 18; 13: 53. DOI: 10.1186/1471-2172-13-53. PMID: 22989047; PMCID: PMC 3460727.
58. Villena J, Salva S, Nuñez M, et al. Probiotics for Everyone! The Novel Immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 and the Beginning of Social Probiotic Programs in Argentina. *International Journal of Biotechnology for Wellness Industries*. 2012; 1 (3): 189–198. DOI: <http://dx.doi.org/10.6000/1927-3037/2012.01.03.05>
59. Villena J, Kitazawa H. The Modulation of Mucosal Antiviral Immunity by Immunobiotics: Could They Offer Any Benefit in the SARS-CoV-2 Pandemic? *Front Physiol*. 2020 Jun 16; 11: 699. DOI: 10.3389/fphys.2020.00699. PMID: 32670091; PMCID: PMC 7326040.
60. Mindt BC, DiGiandomenico A. Microbiome Modulation as a Novel Strategy to Treat and Prevent Respiratory Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Apr 1; 11 (4): 474. DOI: 10.3390/antibiotics11040474. PMID: 35453224; PMCID: PMC 9029693.
61. Oliviero M, Romilde I, Beatrice MM, Matteo V, Giovanna N, Consuelo A, Claudio C, Giorgio S, Filippo M, Massimo N. Evaluations of thyme extract effects in human normal bronchial and tracheal epithelial cell lines and in human lung cancer cell line. *Chem Biol Interact*. 2016 Aug 25; 256: 125–33. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.06.024. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27369807.
62. Мизерничий Ю.А., Сулайманов Ш.А. Современные комбинированные растительные препараты в практике пульмонологии. *Медицинский совет*. 2019; 11: 82–88. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-82-88> Mysermity Yu.L., Sulaimanov Sh.A. Modern combined plant remedies in pulmonologists' practice. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 11: 82–88. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-82-88>.

Статья поступила / Received 09.06.23
Получена после рецензирования / Revised 06.10.23
Принята в печать / Accepted 07.10.23

Сведения об авторе

Барышникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета¹; научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии²; младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем педиатрии³.
E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7429-0336

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

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Барышникова Наталья Владимировна.
E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Для цитирования: Барышникова Н.В. Эффективность метаболитов в лечении острых респираторных заболеваний. *Медицинский алфавит*. 2023; (26): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-13-20>

About author

Baryshnikova Natalia V., MD, PhD, associate Professor of Internal Diseases Dept of Stomatological Faculty¹; science employer of Molecular Microbiology Laboratory²; science employer of Laboratory of Medico-social Pediatric Problems³.
E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-7429-0336

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² Science research institute, St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Baryshnikova Natalia V. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

For citation: Baryshnikova N.V. The effectiveness of metabiotics in the treatment of acute respiratory diseases. *Medical alphabet*. 2023; (26): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-13-20>

