

УДК 616.988:578.834.1+616.34
doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-20

Молекулярные механизмы повреждения кишечника при COVID-19 (обзор литературы)

О. А. Левашова¹, Т. И. Долгих², О. Н. Лесина³, В. Г. Минеева⁴, Н. И. Микуляк⁵

^{1,2,3,4}Пензенский институт усовершенствования врачей –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза, Россия

⁴Пензенский областной клинический центр специализированных
видов медицинской помощи, Пенза, Россия

⁵Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹olga.lewashowa@yandex.ru, ²dolgih-ti@mail.ru, ³olesinasampe@mail.ru,
⁴barashkina2009@yandex.ru, ⁵normphys@mail.ru

Аннотация. У значительного числа пациентов с COVID-19 наблюдаются желудочно-кишечные проявления и одним из наиболее распространенных симптомов является диарея. До настоящего времени нет однозначного представления о механизмах повреждения кишечника при COVID-19. В качестве наиболее вероятных можно рассматривать следующие: повышенную экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 в энтероцитах, нарушение механизмов аутофагии, патологические изменения микробиоты кишечника, развитие побочных эффектов противовирусных и антибактериальных препаратов. В представленном обзоре дана систематизация литературных данных по молекулярным механизмам повреждения желудочно-кишечного тракта, в том числе развитию диарейного синдрома у больных COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, молекулярные механизмы, кишечник, диарея, биомаркеры

Для цитирования: Левашова О. А., Долгих Т. И., Лесина О. Н., Минеева В. Г., Микуляк Н. И. Молекулярные механизмы повреждения кишечника при COVID-19 (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 216–231. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-20

Molecular mechanisms of intestinal damage in COVID-19 (literature review)

O.A. Levashova¹, T.I. Dolgikh², O.N. Lesina³, V.G. Mineeva⁴, N.I. Mikulyak⁵

^{1,2,3,4}Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State
Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education
“Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning”

of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Penza, Russia

⁴Penza Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Care, Penza, Russia

⁵Penza State University, Penza, Russia

¹olga.lewashowa@yandex.ru, ²dolgih-ti@mail.ru, ³olesinasampe@mail.ru,
⁴barashkina2009@yandex.ru, ⁵normphys@mail.ru

Abstract. Many patients with COVID-19 have gastrointestinal symptoms and diarrhea is of the most common ones. To date, there is no consensus about the mechanisms of COVID-

19-associated intestinal damage. The following can be considered as the most probable ones: increased expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in enterocytes; disruption of autophagy mechanisms; pathological changes in gut microbiota; development of side effects of antiviral and antibacterial drugs. This review provides a systematic review of the molecular mechanisms of gastrointestinal damage, including the development of diarrheal syndrome in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, molecular mechanisms, gut, diarrhea, biomarkers

For citation: Levashova O.A., Dolgikh T.I., Lesina O.N., Mineeva V.G., Mikulyak N.I. Molecular mechanisms of intestinal damage in COVID-19 (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):216–231. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-20

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) в январе 2020 г. был определен Всемирной организацией здравоохранения как новый коронавирус (2019-nCoV), а заболевание названо коронавирусной болезнью 2019 г. (Coronavirus Diseases-2019, COVID-19). Изначально новая коронавирусная инфекция рассматривалась как болезнь, приводящая к острому респираторному синдрому, однако далее было показано, что вирус способен вызывать и внелегочные проявления [1, 2]. Помимо нарушения функции почек и печени, неврологических симптомов, у значительного числа пациентов с COVID-19 наблюдаются желудочно-кишечные проявления, одним из наиболее распространенных симптомов является диарея с частотой встречаемости от 2 до 79,1 % [3–5]. По данным других авторов, частота нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта составила 17,6 % в серии наблюдений, включающей 60 исследований и 4243 пациента [6]. Мета-анализ с участием 59 254 больных из 11 стран показал, что у 9 % всех включенных пациентов были симптомы поражения желудочно-кишечного тракта [7].

В данном обзоре рассматриваются молекулярные механизмы повреждения кишечника, в том числе развитие диарейного синдрома у больных COVID-19.

Вирион коронавируса состоит из четырех структурных белков: оболочечных (E), мембранных (M), нуклеокапсидных (N) и спайковых (S) белков. Шиповидный белок S образует большие выступы на поверхности вируса, придавая ему вид короны, поэтому патоген получил соответствующее название. S-белок является самым крупным поверхностным протеином коронавируса, определяет растворимость вирусных частиц и, как следствие, контагиозность.

Известно, что SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный вирус, содержащий РНК с положительной цепью и на 80 % идентичный SARS-CoV. Оба вируса используют ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) в качестве рецептора для проникновения в клетку [8]. Однако аффинность связывания АПФ2 с SARS-CoV-2 в 10–20 раз выше, чем у SARS-CoV [9]. Фермент представляет собой трансмембранный гликопротеин, обладающий карбоксипептидазной активностью. В 2000 г. открыт как гомолог АПФ и является составляющей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. АПФ2 (EC.3.4.17.23) катализирует превращение ангиотензина-II до ангиотензина-(1–7) и ангиотензин-I до ангиотензина-(1–9). Несмотря на заметную гомологию с АПФ, он имеет противоположную по отношению к нему активность,

предотвращая вазоконстрикторные эффекты ангиотензина II. Различают две формы фермента: мембрансвязанную, экспрессируемую в больших количествах пневмоцитами и энтероцитами, а также циркулирующую, растворимую.

Проникновение SARS-CoV-2 в клетку происходит посредством двух его функциональных субъединиц, ответственных за прикрепление к рецептору клетки-хозяина (субъединица S1) и слияние вирусной и клеточной мембран (субъединица S2). S-белок должен быть активирован трансмембранной сериновой протеазой-2 (transmembrane protease serine 2 – TMPRSS2), которая является кофактором АПФ2 [10] и способствует эндоцитозу вируса SARS-CoV-2 [11]. Расщепление S-белка происходит под действием фурина – внутриклеточной сериновой Ca²⁺-зависимой эндопептидазы. В состав субъединицы S1 входит рецепторсвязывающий домен (RBD), который обеспечивает взаимодействие с рецептором – АПФ2.

SARS-CoV-2 достаточно легко проникает в желудочно-кишечный тракт и выделяется со стулом. Нуклеиновая кислота вируса была обнаружена в кале почти у 54 % пациентов [12, 13]. Также РНК SARS-CoV-2 была выявлена в биопсиях пищевода, желудка, тонкой и толстой кишке [14], в ректальных мазках [15]. РНК вируса в образцах кала выявлялась у пациентов с COVID-19, даже после отрицательного результата мазка из верхних дыхательных путей [16]. Таким образом, показано, что желудочно-кишечный тракт является местом, куда SARS-CoV-2 легко проникает и высвобождается [17].

До настоящего времени нет однозначного представления о механизмах повреждения кишечника при COVID-19. В качестве наиболее вероятных можно рассматривать следующие: повышенную экспрессию АПФ2 в энтероцитах, поскольку указанный фермент является единственным известным рецептором для проникновения вируса в клетку; нарушение механизмов аутофагии; патологические изменения микробиоты кишечника; развитие побочных эффектов противовирусных и антибактериальных препаратов.

Известно, что АПФ2 присутствует в большом количестве в слизистой оболочке кишечника и вирус может вызвать ее прямое повреждение, что приводит к повышению проницаемости, диарее и нарушению всасывания [18].

Помимо АПФ2, энтероциты экспрессируют TMPRSS2 [19, 20], причем оба фермента присутствуют в эпителиальных клетках верхнего отдела пищевода, в подвздошной и толстой кишке [21]. Учитывая, что проникновение вируса в клетку-хозяина осуществляется через АПФ2 с участием других энзимов – TMPRSS2 и фурина, в качестве нового противовирусного препарата против SARS-CoV-2 предлагается использовать комбинацию ингибиторов этих ферментов [22].

В щеточной каемке кишечника присутствуют так называемые М-клетки, которые участвуют в захватывании антигена из просвета кишечника и доставке их антигенпредставляющим клеткам. Активная репликация вируса приводит к разрушению М-клеток, что приводит к воспалению слизистой оболочки и диарее. Поскольку М-клетки разрушаются, SARS-CoV-2 избегает иммунного обнаружения посредством презентации антигена в лимфоидных фолликулах [23].

Важной частью механизма противовирусной защиты является аутофагия, имеющая большое значение для поддержания клеточного гомеостаза

клеток кишечника, удаления дефектных белков, вирусных частиц [24]. Нарушение регуляции генов, связанных с аутофагией при инфицировании SARS-CoV-2, вызывает значительное увеличение секреции цитокинов [25] и обуславливает развитие цитокинового шторма. Последний, в свою очередь, может вызывать тяжелую кишечную симптоматику, включая диарею. Кроме того, снижение синтеза некоторых белков киназного типа (mTOR), непосредственно участвующих в индукции аутофагии, приводит к уменьшению секреции антимикробных пептидов, что также способствует активной репликации вируса в кишечнике [24, 26].

В механизмах аутофагии принимает участие белок беклин (BECN1), положительно регулирующий этот процесс. В исследовании Okuyan H. M. и соавторов [27] показано, что BECN1 может служить прогностическим биомаркером при оценке тяжести COVID-19. Модуляция аутофагии, опосредованная BECN1, может иметь большое значение для улучшения клинических исходов COVID-19.

Соединения, запускающие аутофагию, снижают размножение SARS-CoV-2 в клетках легких и кишечника и потенциально могут выступать в качестве возможных способов лечения COVID-19 [28].

Особый интерес вызывают молекулярные основы кишечной проницаемости и патологические изменения, которые происходят при воздействии SARS-CoV-2 на энтероциты. Один из механизмов развития диарейного синдрома при COVID-19 включает участие виropоринов, представляющих собой небольшие порообразующие вирусные белки SARS-CoV-2 (белок E и Orf3a). Эти протеины образуют отверстия в мембране, вызывают нарушение обмена ионов в энтероцитах и, в конечном счете, приводят к возникновению диареи [29, 30]. Ионный дисбаланс приводит к активации инфламмосомы NRP3 (NOD, LRR и содержащей пириновый домен 3), что сопровождается секрецией провоспалительного цитокина – IL-1 β , при этом индуцируется воспалительный ответ [30–32].

Одним из маркеров проницаемости кишечника является белок зонулин, регулирующий плотные контакты в кишечнике, в состав которых входят трансмембранные белки (окклюдины, клаудины, соединительные молекулы адгезии и др.). Он способен обратимо открывать внутриклеточные плотные соединения. В исследовании Hernández-Solis A. и соавторов [33] показано, что тяжелая форма COVID-19 связана с повышенной проницаемостью межклеточных контактов, дальнейшей транслокацией микробных продуктов в кровь и предлагается использование антагонистов зонулина в качестве возможных методов лечения тяжелой кишечной формы COVID-19 [34].

Один из возможных механизмов развития диареи при COVID-19 связан с транспортным белком – переносчиком аминокислот (нейтральным переносчиком аминокислот 1 – B0AT1) [35]. Экспрессия B0AT1 на эпителиальных клетках кишечника зависит от коэкспрессии АПФ2. Этот белок участвует в Na⁺-зависимом транспорте триптофана, глутамина, лейцина и фенилаланина из кишечника в кровь по механизму симпорта. SARS-CoV-2, присоединяясь к комплексу ACE2-B0AT1, может нарушать транспортировку аминокислот, изменить поглощение Na⁺, что и приводит к развитию диареи [36]. Примечательно, что транспортируемые при помощи B0AT1 аминокислоты, такие как триптофан и глутамин, подавляют синтез провоспалительных цитокинов, поддерживают целостность плотных соединений кишечника, активи-

руют высвобождение антимикробных пептидов и модулируют аутофагию клеток слизистой оболочки в качестве защитных механизмов [37].

В последние годы в фокусе исследователей находятся сложные взаимоотношения между микробиотой и организмом человека, совокупность которых называют голобионтом. Микробиота кишечника человека состоит из 10^{14} резидентных микроорганизмов, которые включают бактерии, археи, вирусы и грибы [38]. В кишечных бактериях у здоровых людей преобладают актинобактерии следующих типов: *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* [39]. В толстой кишке содержится чрезвычайно высокая плотность бактерий семейств *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* [40]. Кишечная микробиота играет ключевую роль в сложных биохимических процессах благодаря своим защитным, трофическим и метаболическим действиям.

Доказано, что микробиота кишечника влияет на здоровье легких благодаря перекрестному взаимодействию, которое называется «ось кишечник – легкие» [41]. Предполагается, что эта ось является двунаправленной: эндотоксины, микробные метаболиты могут воздействовать на легкие через кровь, а когда в легких возникает воспаление, это может повлиять и на микробиоту кишечника [42].

Показано, что состав кишечной микробиоты пациентов с COVID-19 коррелирует с концентрациями в плазме некоторых цитокинов, хемокинов и маркеров воспаления, что позволяет предположить ее модулирующую роль в иммунном ответе хозяина и потенциально влиять на тяжесть и исходы заболевания [43].

Достаточно убедительно показана важнейшая роль бутиратпродуцирующих бактерий (БПБ) при инфекции COVID-19, некоторые виды которых (*Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides ovatus*) способны подавлять экспрессию АПФ2 и потенциально препятствовать проникновению коронавируса через кишечник. Бутират представляет собой короткоцепочечную жирную кислоту, способную усиливать иммунный ответ на SARS-CoV-2 за счет повышения секреции муцинов и синтеза антимикробных пептидных дефенсинов [44].

В исследовании Zuо и соавторов [19] показано, что даже у пациентов с COVID-19, не получавших антибиотиков, во время госпитализации значительно изменяется кишечная микробиота с обогащением условно-патогенными микроорганизмами (включая *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus* и *Bacteroides nordii*) и истощением полезных комменсалов по сравнению со здоровыми людьми. Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения показали, что микробиота кишечника играет ключевую роль в патогенезе сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома [45]. У пациентов с COVID-19 установлена сопряженность сниженного содержания бактерий *B. dorei*, *F. prausnitzii* и повышенного количества *E. faecium* с более высокими баллами по ШОКС-КОВИД, что свидетельствует о патогномоничности данных таксономических изменений микрофлоры кишечника для лиц, инфицированных SARS-CoV-2 [46].

При лечении пациентов с COVID-19 используются противовирусные препараты, антибиотики и кортикостероиды с известными побочными эффектами. Одним из основных является диарея, которую также можно оши-

бочно принять за симптом COVID-19. В зависимости от времени ее начала это может быть ранняя диарея, связанная с COVID-19, или поздняя, обусловленная приемом антибиотиков. В первом случае РНК вируса обнаруживается в образце кала, что указывает на то, что диарея вызвана самим вирусом. Однако в образце кала пациентов с поздней диареей вирусная РНК отсутствовала, что наводит на мысль о диарее, связанной с приемом антибиотиков.

Для разработки стратегии лечения и профилактики нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе и диарейного синдрома, у пациентов с COVID-19, необходимы эффективные меры, успех реализации которых напрямую зависит от методов и технологий лабораторной диагностики. На сегодня для оценки степени и тяжести повреждения кишечника в клинической практике активно идет поиск лабораторных биомаркеров. Основными направлениями для их поиска являются:

- 1) различные белки;
- 2) ДНК (включая мутации и маркеры метилирования);
- 3) РНК (в частности, микроРНК);
- 4) низкомолекулярные метаболиты (содержащие летучие органические соединения), обнаруживаемые метаболомными методами;
- 5) изменения в составе кишечного микробиома.

К числу достаточно известных биомаркеров относят кальпротектин – нейтрофильный белок, обнаруживаемый как в плазме, так и в кале, уровень которого значительно повышен при воспалительных заболеваниях кишечника [47]. Данный лабораторный показатель рассматривается в качестве неинвазивного маркера нейтрофильного воспаления кишечника. Фекальный кальпротектин хорошо коррелирует с гистологическим воспалением, обнаруженным при колоноскопии с биопсией. Исследования уровня этого нейтрофильного протеина подтверждают его потенциальную роль как биомаркера воспаления кишечника при COVID-19 [48, 49]. Также было показано, что высокий уровень фекального кальпротектина у пациентов с COVID-19 коррелирует с обнаружением SARS-CoV-2 в кале и, возможно, подтверждает гипотезу о том, что этот вирус может привести к воспалению кишечника и синдрому «дырявой кишки» [50].

Белок, связывающий жирные кислоты в кишечнике (intestine fatty-acid-binding proteins, I-FABP), представляет собой цитозольный протеин с массой 15 кДа, он участвует в поглощении и транспортировке жирных кислот и экспрессируется энтероцитами. При нарушении целостности клеточной мембраны этот цитоплазматический белок высвобождается зрелыми энтероцитами и отражает степень повреждения кишечника. В исследовании Tyszko M. и соавторов [51] подчеркивается возможность использования уровня I-FABP для оценки степени повреждения стенки кишечника и прогнозирования смертности пациентов при поступлении в отделение интенсивной терапии.

Короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые кишечными бактериями, также могут быть использованы в качестве маркера проницаемости кишечника [52].

За последнее десятилетие проведено значительное количество исследований, подтвердивших, что короткие некодирующие микроРНК (миРНК), в том числе циркулирующие в крови и фекальные, являются модуляторами

различных клеточных процессов через регуляцию экспрессии генов-мишеней. С современных позиций миРНК рассматриваются не только как биомаркеры в диагностике заболеваний, но перспективные мишени для терапии различных заболеваний, включая кишечные [53].

К наиболее точным методам изучения микробиома относят секвенирование, которое включает в себя различные варианты: ампликонное, метагеномное и метатранскриптомное [54].

Таким образом, изучение молекулярных механизмов повреждения кишечника при COVID-19, несомненно, расширит не только понимание патогенеза, но и откроет новые возможности для разработки алгоритмов персонализированного прогноза течения заболевания и подбора лекарственной терапии.

Список литературы

1. Khreefa Z., Barbier M. T., Koksai A. R., Love G., Del Valle L. Pathogenesis and Mechanisms of SARS-CoV-2 Infection in the Intestine, Liver, and Pancreas // *Cells*. 2023. Vol. 12 (2). P. 262–285.
2. Wang M. K., Yue H. Y., Cai J., Zhai Y. J., Peng J. H., Hui J. F., Hou D. Y., Li W. P., Yang J. S. COVID-19 and the digestive system: A comprehensive review // *World Journal of Clinical Cases*. 2021. Vol. 9 (16). P. 3796–3813.
3. Жарова М. Е., Иваников И. О., Григорьева Ю. В., Никонов Е. Л., Кириллова Н. Ч., Владимирова Н. Н., Чичва А. Н., Андреева О. А. Диарейный синдром у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // *Доказательная гастроэнтерология*. 2022. Т. 11, № 4. С. 46–56.
4. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z., Gu Z., Gao L., Shi H., Mai L., Liu Y., Lin X., Lai R., Yan Z., Li X., Shan H. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection // *Gut*. 2020. № 69 (6). P. 997–1001.
5. Wang F., Zheng S., Zheng C., Sun X. Attaching clinical significance to COVID-19-associated diarrhea // *Life Sciences*. 2020. Vol. 260. P. 118312.
6. Cheung K. S., Hung I. F. N., Chan P. P. Y., Lung K. C., Tso E., Liu R., Ng Y. Y., Chu M. Y., Chung T. W. H., Tam A. R., Yip C. C. Y., Leung K. H., Fung A. Y., Zhang R. R., Lin Y., Cheng H. M., Zhang A. J. X., To K. K. W., Chan K. H., Yuen K. Y., Leung W. K. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis // *Gastroenterology*. 2020. № 159 (1). P. 81–95.
7. Borges do Nascimento I. J., Cacic N., Abdulazeem H. M. [et al.]. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis // *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9, iss. 4. P. 941.
8. Tai W., He L., Zhang X., Pu J., Voronin D., Jiang S., Zhou Y., Du L. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine // *Cellular & Molecular Immunology*. 2020. Vol. 17. P. 613–620.
9. Wrapp D., Wang N., Corbett K. S., Goldsmith J. A., Hsieh C. L., Abiona O., Graham B. S., McLellan J. S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation // *Science*. 2020. Vol. 367 (6483). P. 1260–1263.
10. Matsuyama S., Nao N., Shirato K., Kawase M., Saito S., Takayama I., Nagata N., Sekizuka T., Katoh H., Kato F., Sakata M., Tahara M., Kutsuna S., Ohmagari N., Kuroda M., Suzuki T., Kageyama T., Takeda M. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020. Vol. 117 (13). P. 7001–7003.

11. Zang R., Castro G., McCune M. F. [et al.]. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes // *Science Immunology*. 2020. Vol. 5 (47). doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582
12. Gupta S., Parker J., Smits S., Underwood J., Dolwani S. Persistent viral shedding of SARS-CoV-2 in faeces – a rapid review // *Colorectal Disease*. 2020. Vol. 22 (6). P. 611–620.
13. da Silva F. A. F., de Brito B. B., Santos M. L. C., Marques H. S., da Silva Júnior R. T., de Carvalho L. S., de Sousa Cruz S., Rocha G. R., Correa Santos G. L., de Souza K. C., Maciel R. G. A., Lopes D. S., Silva N. O. E., Oliveira M. V., de Melo F. F. Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 via fecal-oral: Current knowledge // *World Journal of Clinical Cases*. 2021. Vol. 9 (28). P. 8280–8294.
14. Almeida J. F. M., Chehter E. Z. COVID-19 and the gastrointestinal tract: what do we already know? // *Einstein (Sao Paulo)*. 2020. Vol. 18. P. eRW5909.
15. Zhang W., Du R. H., Li B., Zheng X. S., Yang X. L., Hu B., Wang Y. Y., Xiao G. F., Yan B., Shi Z. L., Zhou P. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes // *Emerg Microbes Infect.* 2020. Vol. 9 (1). P. 386–389.
16. Holshue M. L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K. H., Wiesman J., Bruce H., Spitters C., Ericson K., Wilkerson S., Tural A., Diaz G., Cohn A., Fox L., Patel A., Gerber S. I., Kim L., Tong S., Lu X., Lindstrom S., Pallansch M. A., Weldon W. C., Biggs H. M., Uyeki T. M., Pillai S. K. Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States // *The New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382 (10). P. 929–936.
17. da Silva F. A. F., de Brito B. B., Santos M. L. C., Marques H. S., da Silva Júnior R. T., de Carvalho L. S., de Sousa Cruz S., Rocha G. R., Correa Santos G. L., de Souza K. C., Maciel R. G. A., Lopes D. S., Silva N. O. E., Oliveira M. V., de Melo F. F. Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 via fecal-oral: Current knowledge // *World Journal of Clinical Cases*. 2021. Vol. 9 (28). P. 8280–8294.
18. Syed A., Khan A., Gosai F., Asif A., Dhillon S. Gastrointestinal pathophysiology of SARS-CoV2 – a literature review // *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2020. Vol. 10, № 6. P. 523–528.
19. Zuo T., Liu Q., Zhang F., Lui G. C., Tso E. Y., Yeoh Y. K., Chen Z., Boon S. S., Chan F. K., Chan P. K., Ng S. C. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19 // *Gut*. 2021. Vol. 70 (2). P. 276–284.
20. Zang R., Gomez Castro M. F., McCune B. T., Zeng Q., Rothlauf P. W., Sonnek N. M., Liu Z., Brulois K. F., Wang X., Greenberg H. B., Diamond M. S., Ciorba M. A., Whelan S. P. J., Ding S. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes // *Science Immunology*. 2020. Vol. 5 (47). doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582
21. Zhang H., Shao B., Dang Q., Chen Z., Zhou Q., Luo H., Yuan W., Sun Z. Pathogenesis and Mechanism of Gastrointestinal Infection with COVID-19 // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 674074.
22. Essalmani R., Jain J., Susan-Resiga D., Andréo U., Evagelidis A., Derbali R. M., Huynh D. N., Dallaire F., Laporte M., Delpal A., Sutto-Ortiz P., Coutard B., Mapa C., Wilcoxon K., Decroly E., Pham T. N. Q., Cohen É. A., Seidah N. G. Erratum for Essalmani [et al.]. Distinctive Roles of Furin and TMPRSS2 in SARS-CoV-2 Infectivity // *Journal of Virology*. 2022. Vol. 96 (13). P. e0074522.
23. Hörnich B. F., Großkopf A. K., Schlagowski S., Tenbusch M., Kleine-Weber H., Neipel F., Stahl-Hennig C., Hahn A. S. SARS-CoV-2 and SARS-CoV Spike-Mediated Cell-Cell Fusion Differ in Their Requirements for Receptor Expression and Proteolytic Activation // *Journal of Virology*. 2021. Vol. 95 (9). P. e00002-21.
24. Mao J., Lin E., He L., Yu J., Tan P., Zhou Y. Autophagy and Viral Infection // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019. Vol. 1209. P. 55–78.

25. Boroumand-Noughabi S., Khoshnegah Z., Amel Jamehdar S., Ayatollahi H., Sheikhi M., Rostami M., Keramati M. R. Deregulation of the Expression of Beclin1 and Light Chain 3(LC3), Autophagy-Related Genes, in COVID-19 Patients // *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2022. Vol. 36. P. 99.
26. de Oliveira A. P., Lopes A. L. F., Pacheco G., de Sá Guimarães Nolêto I. R., Nicolau L. A. D., Medeiros J. V. R. Premises among SARS-CoV-2, dysbiosis and diarrhea: Walking through the ACE2/mTOR/autophagy route // *Medical Hypotheses*. 2020. Vol. 144. P. 110243.
27. Okuyan H. M., Dogan S., Bal T., Çabalak M. Beclin-1, an autophagy-related protein, is associated with the disease severity of COVID-19 // *Life Sciences*. 2021. Vol. 278. P. 119596.
28. Gassen N. C., Papies J., Bajaj T., Emanuel J., Dethloff F., Chua R. L., Trimpert J., Heinemann N., Niemeyer C., Weege F., Hönzke K., Aschman T., Heinz D. E., Weckmann K., Ebert T., Zellner A., Lennarz M., Wyler E., Schroeder S., Richter A., Niemeyer D., Hoffmann K., Meyer T. F., Heppner F. L., Corman V. M., Landthaler M., Hocke A. C., Morkel M., Osterrieder N., Conrad C., Eils R., Radbruch H., Giavalisco P., Drosten C., Müller M. A. SARS-CoV-2-mediated dysregulation of metabolism and autophagy uncovers host-targeting antivirals // *Nature Communications*. 2021. Vol. 12, № 1. doi: 10.1038/s41467-021-24007-w
29. Barrett K. E., Keely S. J. Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects // *Annual Review of Physiology*. 2000. Vol. 62. P. 535–572.
30. Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z. I. I., Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea // *World Journal of Gastroenterology*. 2021. Vol. 27 (23). P. 3208–3222.
31. Theobald S. J., Simonis A., Georgomanolis T., Kreer C., Zehner M., Eisfeld H. S., Albert M. C., Chhen J., Motameny S., Erger F., Fischer J., Malin J. J., Gräß J., Winter S., Pouikli A., David F., Böll B., Kochler P., Vanshylla K., Gruell H., Suárez I., Hallek M., Fätkenheuer G., Jung N., Cornely O. A., Lehmann C., Tessarz P., Altmüller J., Nürnberg P., Kashkar H., Klein F., Koch M., Rybniker J. Long-lived macrophage reprogramming drives spike protein-mediated inflammasome activation in COVID-19 // *EMBO Molecular Medicine*. 2021. Vol. 13 (8). P. e14150.
32. Cavezzi A., Menicagli R., Troiani E., Corrao S. COVID-19, Cation Dysmetabolism, Sialic Acid, CD147, ACE2, Viroporins, Hepsidin and Ferroptosis // *A Possible Unifying Hypothesis*. F1000Res. 2022. Vol. 11. P. 102.
33. Hernández-Solis A., Güemes-González A. M., Ruiz-Gómez X., Álvarez-Maldonado P., Castañeda-Casimiro J., Flores-López A., Ramírez-Guerra M. A., Muñoz-Miranda O., Madera-Sandoval R. L., Arriaga-Pizano L. A., Nieto-Patlán A., Estrada-Parra S., Pérez-Tapia S. M., Serafín-López J., Chacón-Salinas R., Escobar-Gutiérrez A., Soria-Castro R., Ruiz-Sánchez B. P., Wong-Baeza I. IL-6, IL-10, sFas, granulysin and indicators of intestinal permeability as early biomarkers for a fatal outcome in COVID-19 // *Immunobiology*. 2022. Vol. 227 (6). P. 152288.
34. Llorens S., Nava E., Muñoz-López M., Sánchez-Larsen Á., Segura T. Neurological Symptoms of COVID-19: The Zonulin Hypothesis // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 665300.
35. Camargo S. M. R., Vuille-Dit-Bille R. N., Meier C. F., Verrey F. ACE2 and gut amino acid transport // *Clinical Science (London)*. 2020. Vol. 134 (21). P. 2823–2833.
36. Yang C., Xiao S. Y. COVID-19 and inflammatory bowel disease: A pathophysiological assessment // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021. Vol. 135. P. 111233.
37. Penninger J. M., Grant M. B., Sung J. J. Y. The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Modulating Gut Microbiota, Intestinal Inflammation, and Coronavirus Infection // *Gastroenterology*. 2021. Vol. 160. P. 39–46.
38. Gill S. R., Pop M., Deboy R. T., Eckburg P. B., Turnbaugh P. J., Samuel B. S., Gordon J. I., Relman D. A., Fraser-Liggett C. M., Nelson K. E. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome // *Science*. 2006. Vol. 312 (5778). P. 1355–1359.

39. Villanueva-Millán M. J., Pérez-Matute P., Oteo J. A. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity // *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2015. Vol. 71, iss. 3. P. 509–525.
40. Hall A. B., Tolonen A. C., Xavier R. J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease // *Nature Reviews Genetics*. 2017. Vol. 18 (11). P. 690–699.
41. Keely S., Talley N. J., Hansbro P. M. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease // *Mucosal Immunology*. 2012. Vol. 5, № 1. P. 7–18.
42. Dumas A., Bernard L., Poquet Y., Lugo-Villarino G., Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases // *Cellular Microbiology*. 2018. Vol. 20 (12). P. e12966.
43. Yeoh Y. K., Zuo T., Lui G. C., Zhang F., Liu Q., Li A. Y., Chung A. C., Cheung C. P., Tso E. Y., Fung K. S., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D. S., Chow K. M., Ng S. S. S., Li T. C., Ng R. W., Yip T. C., Wong G. L., Chan F. K., Wong C. K., Chan P. K., Ng S. C. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 // *Gut*. 2021. Vol. 70 (4). P. 698–706.
44. Chen J., Hall S., Vitetta L. Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19 // *Reviews in Medical Virology*. 2021. Vol. 31 (5). P. 1–13.
45. Dickson R. P. The microbiome and critical illness // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016. Vol. 4 (1). P. 59–72.
46. Гуменюк Л. Н., Голод М. В., Силаева Н. В., Сорокина Л. Е., Ильясов С. С., Андрощук Н. А., Кривошапко О. Р., Велиляев А. М., Асанова Л. Н. Изменения микробиоты кишечника и их связь с тяжестью заболевания и некоторыми показателями цитокинового профиля у пациентов с COVID-19 // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2022. № 1. С. 23–30.
47. D'Haens G., Ferrante M., Vermeire S., Baert F., Noman M., Moortgat L., Geens P., Iwens D., Aerden I., Van Assche G., Van Olmen G., Rutgeerts P. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease // *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012. Vol. 18 (12). P. 2218–2224.
48. Долгих Т. И. Фекальные биомаркеры (трансферрин, гемоглобин, кальпротектин) в диагностике заболеваний кишечника // *Терапевт*. 2019. № 12. С. 20–24.
49. Adriana D. N., Sugihartono T., Nusi I. A., Setiawan P. B., Purbayu H., Maimunah U., Kholili U., Widodo B., Thamrin H., Vidyani A., Maulahela H., Yamaoka Y., Miftahussurur M. Role of fecal calprotectin as a hypoxic intestinal damage biomarker in COVID-19 patients // *Gut Pathogens*. 2022. Vol. 14 (1). P. 34.
50. Zerbato V., Di Bella S., Giuffrè M., Jaracz A. W., Gobbo Y., Luppino D., Macor P., Segat L., Koncan R., D'Agaro P., Valentini M., Crocé L. S., Ruscio M., Luzzati R. High fecal calprotectin levels are associated with SARS-CoV-2 intestinal shedding in COVID-19 patients: A proof-of-concept study // *World Journal of Gastroenterology*. 2021. Vol. 27 (22). P. 3130–3137.
51. Tyszko M., Lipińska-Gediga M., Lemańska-Perek A., Kobylińska K., Gozdzik W., Adamik B. Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) as a Prognostic Marker in Critically Ill COVID-19 Patients // *Pathogens*. 2022. Vol. 11 (12). P. 1526.
52. Jaworska K., Konop M., Bielinska K., Hutsch T., Dziekiewicz M., Banaszkiwicz A., Ufnal M. Inflammatory bowel disease is associated with increased gut-to-blood penetration of short-chain fatty acids: A new, non-invasive marker of a functional intestinal lesion // *Experimental Physiology*. 2019. Vol. 104 (8). P. 1226–1236.
53. Sarshar M., Scribano D., Ambrosi C., Palamara A. T., Masotti A. Fecal microRNAs as Innovative Biomarkers of Intestinal Diseases and Effective Players in Host-Microbiome Interactions // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12 (8). P. 2174.
54. Qian X. B., Chen T., Xu Y. P., Chen L., Sun F. X., Lu M. P., Liu Y. X. A guide to human microbiome research: study design, sample collection, and bioinformatics analysis // *Chinese Medical Journal*. 2020. Vol. 133 (15). P. 1844–1855.

References

1. Khreefa Z., Barbier M.T., Koksai A.R., Love G., Del Valle L. Pathogenesis and Mechanisms of SARS-CoV-2 Infection in the Intestine, Liver, and Pancreas. *Cells*. 2023;12(2):262–285.
2. Wang M.K., Yue H.Y., Cai J., Zhai Y.J., Peng J.H., Hui J.F., Hou D.Y., Li W.P., Yang J.S. COVID-19 and the digestive system: A comprehensive review. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(16):3796–3813.
3. Zharova M.E., Ivanikov I.O., Grigor'eva Yu.V., Nikonov E.L., Kirillova N.Ch., Vladimirova N.N., Chichva A.N., Andreeva O.A. Diarrhea syndrome in patients with a new coronavirus infection. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Evidence gastroenterology*. 2022;11(4):46–56. (In Russ.)
4. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z., Gu Z., Gao L., Shi H., Mai L., Liu Y., Lin X., Lai R., Yan Z., Li X., Shan H. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;(69):997–1001.
5. Wang F., Zheng S., Zheng C., Sun X. Attaching clinical significance to COVID-19-associated diarrhea. *Life Sciences*. 2020;260:118312.
6. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y., Lung K.C., Tso E., Liu R., Ng Y.Y., Chu M.Y., Chung T.W.H., Tam A.R., Yip C.C.Y., Leung K.H., Fung A.Y., Zhang R.R., Lin Y., Cheng H.M., Zhang A.J.X., To K.K.W., Chan K.H., Yuen K.Y., Leung W.K. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;(159):81–95.
7. Borges do Nascimento I.J., Cacic N., Abdulazeem H.M. et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4):941.
8. Tai W., He L., Zhang X., Pu J., Voronin D., Jiang S., Zhou Y., Du L. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17:613–620.
9. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260–1263.
10. Matsuyama S., Nao N., Shirato K., Kawase M., Saito S., Takayama I., Nagata N., Sekizuka T., Katoh H., Kato F., Sakata M., Tahara M., Kutsuna S., Ohmagari N., Kuroda M., Suzuki T., Kageyama T., Takeda M. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(13):7001–7003.
11. Zang R., Castro G., McCune M.F. et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Science Immunology*. 2020;5(47). doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582
12. Gupta S., Parker J., Smits S., Underwood J., Dolwani S. Persistent viral shedding of SARS-CoV-2 in faeces – a rapid review. *Colorectal Disease*. 2020;22(6):611–620.
13. da Silva F.A.F., de Brito B.B., Santos M.L.C., Marques H.S., da Silva Júnior R.T., de Carvalho L.S., de Sousa Cruz S., Rocha G.R., Correa Santos G.L., de Souza K.C., Maciel R.G.A., Lopes D.S., Silva N.O.E., Oliveira M.V., de Melo F.F. Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 via fecal-oral: Current knowledge. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(28):8280–8294.
14. Almeida J.F.M., Chehter E.Z. COVID-19 and the gastrointestinal tract: what do we already know? *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eRW5909.
15. Zhang W., Du R.H., Li B., Zheng X.S., Yang X.L., Hu B., Wang Y.Y., Xiao G.F., Yan B., Shi Z.L., Zhou P. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386–389.

16. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce H., Spitters C., Ericson K., Wilkerson S., Tural A., Diaz G., Cohn A., Fox L., Patel A., Gerber S.I., Kim L., Tong S., Lu X., Lindstrom S., Pallansch M.A., Weldon W.C., Biggs H.M., Uyeki T.M., Pillai S.K. Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):929–936.
17. da Silva F.A.F., de Brito B.B., Santos M.L.C., Marques H.S., da Silva Júnior R.T., de Carvalho L.S., de Sousa Cruz S., Rocha G.R., Correa Santos G.L., de Souza K.C., Maciel R.G.A., Lopes D.S., Silva N.O.E., Oliveira M.V., de Melo F.F. Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 via fecal-oral: Current knowledge. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(28):8280–8294.
18. Syed A., Khan A., Gosai F., Asif A., Dhillon S. Gastrointestinal pathophysiology of SARS-CoV2 – a literature review. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2020;10(6):523–528.
19. Zuo T., Liu Q., Zhang F., Lui G.C., Tso E.Y., Yeoh Y.K., Chen Z., Boon S.S., Chan F.K., Chan P.K., Ng S.C. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(2):276–284.
20. Zang R., Gomez Castro M.F., McCune B.T., Zeng Q., Rothlauf P.W., Sonnek N.M., Liu Z., Brulois K.F., Wang X., Greenberg H.B., Diamond M.S., Ciorba M.A., Whelan S.P.J., Ding S. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Science Immunology*. 2020;5(47). doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582
21. Zhang H., Shao B., Dang Q., Chen Z., Zhou Q., Luo H., Yuan W., Sun Z. Pathogenesis and Mechanism of Gastrointestinal Infection with COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:674074.
22. Essalmani R., Jain J., Susan-Resiga D., Andréo U., Evagelidis A., Derbali R.M., Huynh D.N., Dallaire F., Laporte M., Delpal A., Sutto-Ortiz P., Coutard B., Mapa C., Wilcoxon K., Decroly E., Pham T.N.Q., Cohen É.A., Seidah N.G. Erratum for Essalmani et al. Distinctive Roles of Furin and TMPRSS2 in SARS-CoV-2 Infectivity. *Journal of Virology*. 2022;96(13):e0074522.
23. Hörnich B.F., Großkopf A.K., Schlagowski S., Tenbusch M., Kleine-Weber H., Neipel F., Stahl-Hennig C., Hahn A.S. SARS-CoV-2 and SARS-CoV Spike-Mediated Cell-Cell Fusion Differ in Their Requirements for Receptor Expression and Proteolytic Activation. *Journal of Virology*. 2021;95(9):e00002-21.
24. Mao J., Lin E., He L., Yu J., Tan P., Zhou Y. Autophagy and Viral Infection. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1209:55–78.
25. Boroumand-Noughabi S., Khoshnegah Z., Amel Jamehdar S., Ayatollahi H., Sheikhi M., Rostami M., Keramati M.R. Deregulation of the Expression of Beclin1 and Light Chain 3(LC3), Autophagy-Related Genes, in COVID-19 Patients. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2022;36:99.
26. de Oliveira A.P., Lopes A.L.F., Pacheco G., de Sá Guimarães Nolêto I.R., Nicolau L.A.D., Medeiros J.V.R. Premises among SARS-CoV-2, dysbiosis and diarrhea: Walking through the ACE2/mTOR/autophagy route. *Medical Hypotheses*. 2020;144:110243.
27. Okuyan H.M., Dogan S., Bal T., Çabalak M. Beclin-1, an autophagy-related protein, is associated with the disease severity of COVID-19. *Life Sciences*. 2021;278:119596.
28. Gassen N.C., Papiés J., Bajaj T., Emanuel J., Dethloff F., Chua R.L., Trimpert J., Heinemann N., Niemeier C., Weege F., Hönzke K., Aschman T., Heinz D.E., Weckmann K., Ebert T., Zellner A., Lennarz M., Wyler E., Schroeder S., Richter A., Niemeier D., Hoffmann K., Meyer T.F., Heppner F.L., Corman V.M., Landthaler M., Hocke A.C., Morkel M., Osterrieder N., Conrad C., Eils R., Radbruch H., Giavalisco P., Drosten C., Müller M.A. SARS-CoV-2-mediated dysregulation of metabolism and autophagy uncovers host-targeting antivirals. *Nature Communications*. 2021;12(1). doi: 10.1038/s41467-021-24007-w

29. Barrett K.E., Keely S.J. Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects. *Annual Review of Physiology*. 2000;62:535–572.
30. Megyeri K., Dermovics Á., Al-Luhaibi Z.I.I., Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(23):3208–3222.
31. Theobald S.J., Simonis A., Georgomanolis T., Kreer C., Zehner M., Einfeld H.S., Albert M.C., Chhen J., Motameny S., Erger F., Fischer J., Malin J.J., Gräb J., Winter S., Pouikli A., David F., Böll B., Koehler P., Vanshylla K., Gruell H., Suárez I., Hallek M., Fätkenheuer G., Jung N., Cornely O.A., Lehmann C., Tessarz P., Altmüller J., Nürnberg P., Kashkar H., Klein F., Koch M., Rybniker J. Long-lived macrophage reprogramming drives spike protein-mediated inflammasome activation in COVID-19. *EMBO Molecular Medicine*. 2021;13(8):e14150.
32. Cavezzi A., Menicagli R., Troiani E., Corrao S. COVID-19, Cation Dysmetabolism, Sialic Acid, CD147, ACE2, Viroporins, Hecpudin and Ferroptosis. *A Possible Unifying Hypothesis*. *F1000Res*. 2022;11:102.
33. Hernández-Solis A., Güemes-González A.M., Ruiz-Gómez X., Álvarez-Maldonado P., Castañeda-Casimiro J., Flores-López A., Ramírez-Guerra M.A., Muñoz-Miranda O., Madera-Sandoval R.L., Arriaga-Pizano L.A., Nieto-Patlán A., Estrada-Parra S., Pérez-Tapia S.M., Serafin-López J., Chacón-Salinas R., Escobar-Gutiérrez A., Soria-Castro R., Ruiz-Sánchez B.P., Wong-Baeza I. IL-6, IL-10, sFas, granulysin and indicators of intestinal permeability as early biomarkers for a fatal outcome in COVID-19. *Immunobiology*. 2022;227(6):152288.
34. Llorens S., Nava E., Muñoz-López M., Sánchez-Larsen Á., Segura T. Neurological Symptoms of COVID-19: The Zonulin Hypothesis. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:665300.
35. Camargo S.M.R., Vuille-Dit-Bille R.N., Meier C.F., Verrey F. ACE2 and gut amino acid transport. *Clinical Science (London)*. 2020;134(21):2823–2833.
36. Yang C., Xiao S.Y. COVID-19 and inflammatory bowel disease: A pathophysiological assessment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;135:111233.
37. Penninger J.M., Grant M.B., Sung J.J.Y. The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Modulating Gut Microbiota, Intestinal Inflammation, and Coronavirus Infection. *Gastroenterology*. 2021;160:39–46.
38. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S., Gordon J.I., Relman D.A., Fraser-Liggett C.M., Nelson K.E. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355–1359.
39. Villanueva-Millán M.J., Pérez-Matute P., Oteo J.A. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2015;71(3):509–525.
40. Hall A.B., Tolonen A.C., Xavier R.J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18(11):690–699.
41. Keely S., Talley N.J., Hansbro P.M. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunology*. 2012;5(1):7–18.
42. Dumas A., Bernard L., Poquet Y., Lugo-Villarino G., Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cellular Microbiology*. 2018;20(12):e12966.
43. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., Zhang F., Liu Q., Li A.Y., Chung A.C., Cheung C.P., Tso E.Y., Fung K.S., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D.S., Chow K.M., Ng S.S. S., Li T.C., Ng R.W., Yip T.C., Wong G.L., Chan F.K., Wong C.K., Chan P.K., Ng S.C. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698–706.
44. Chen J., Hall S., Vitetta L. Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19. *Reviews in Medical Virology*. 2021;31(5):1–13.

45. Dickson R.P. The microbiome and critical illness. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(1):59–72.
46. Gumenyuk L.N., Golod M.V., Silaeva N.V., Sorokina L.E., Il'yasov S.S., Androshchuk N.A., Krivoschapko O.R., Velilyaev A.M., Asanova L.N. Changes in the intestinal microbiots and their relationship with the severity of the disease and some indicators of the cytokine profile in patients with COVID-19. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Russian State Medical University*. 2022;(1):23–30. (In Russ.)
47. D'Haens G., Ferrante M., Vermeire S., Baert F., Noman M., Moortgat L., Geens P., Iwens D., Aerden I., Van Assche G., Van Olmen G., Rutgeerts P. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012;18(12):2218–2224.
48. Dolgikh T.I. Fecal biomarkers (transferrin, hemoglobin, calprotectin) in the diagnosis of intestinal diseases. *Terapevt = Therapist*. 2019;(12):20–24. (In Russ.)
49. Adriana D.N., Sugihartono T., Nusi I.A., Setiawan P.B., Purbayu H., Maimunah U., Kholili U., Widodo B., Thamrin H., Vidyani A., Maulahela H., Yamaoka Y., Miftahus-surur M. Role of fecal calprotectin as a hypoxic intestinal damage biomarker in COVID-19 patients. *Gut Pathogens*. 2022;14(1):34.
50. Zerbato V., Di Bella S., Giuffrè M., Jaracz A.W., Gobbo Y., Luppino D., Macor P., Segat L., Koncan R., D'Agaro P., Valentini M., Crocé L.S., Ruscio M., Luzzati R. High fecal calprotectin levels are associated with SARS-CoV-2 intestinal shedding in COVID-19 patients: A proof-of-concept study. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(22):3130–3137.
51. Tyszko M., Lipińska-Gediga M., Lemańska-Perek A., Kobylińska K., Gozdzik W., Adamik B. Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) as a Prognostic Marker in Critically Ill COVID-19 Patients. *Pathogens*. 2022;11(12):1526.
52. Jaworska K., Konop M., Bielinska K., Hutsch T., Dziekiewicz M., Banaszkiwicz A., Ufnal M. Inflammatory bowel disease is associated with increased gut-to-blood penetration of short-chain fatty acids: A new, non-invasive marker of a functional intestinal lesion. *Experimental Physiology*. 2019;104(8):1226–1236.
53. Sarshar M., Scribano D., Ambrosi C., Palamara A.T., Masotti A. Fecal microRNAs as Innovative Biomarkers of Intestinal Diseases and Effective Players in Host-Microbiome Interactions. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2174.
54. Qian X.B., Chen T., Xu Y.P., Chen L., Sun F.X., Lu M.P., Liu Y.X. A guide to human microbiome research: study design, sample collection, and bioinformatics analysis. *Chinese Medical Journal*. 2020;133(15):1844–1855.

Информация об авторах / Information about the authors

Ольга Анатольевна Левашова

кандидат биологических наук, доцент,
доцент кафедры медицинской
микробиологии и лабораторной
медицины, Пензенский институт
усовершенствования врачей – филиал
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава
России (Россия, г. Пенза,
ул. Стасова, 8А)

Ol'ga A. Levashova

Candidate of biological sciences, associate
professor, associate professor of the
sub-department of medical microbiology
and laboratory medicine, Penza Institute
of Advanced Medical Studies – branch
of the Federal State Government-financed
Educational Establishment of Additional
Professional Education “Russian Medical
Academy of Life-long Professional
Learning” of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
(8A Stasova street, Penza, Russia)

E-mail: olga.lewashova@yandex.ru

Татьяна Ивановна Долгих

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской микробиологии и лабораторной медицины, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8А)

E-mail: dolgih-ti@mail.ru

Ольга Николаевна Лесина

кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8А)

E-mail: olesinasampe@mail.ru

Валерия Геннадьевна Минеева

врач-инфекционист, заведующий инфекционным боксированным отделением № 1, Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи (Россия, г. Пенза, ул. Куйбышева / Красная, 33а/23); аспирант, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8А)

E-mail: barashkina2009@yandex.ru

Tat'yana I. Dolgikh

Doctor of medical sciences, professor, head of the sub-department of medical microbiology and laboratory medicine, Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (8A Stasova street, Penza, Russia)

Ol'ga N. Lesina

Candidate of medical sciences, associate professor, head of the sub-department of infectious diseases, Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (8A Stasova street, Penza, Russia)

Valeriya G. Mineeva

Infectious disease doctor, head of the infectious boxing department No. 1, Penza Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Aid (33a/23 Kuibysheva/Krasnaya street, Penza, Russia); postgraduate student, Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (8A Stasova street, Penza, Russia)

Надежда Ивановна Микуляк

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой физиологии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: normphys@mail.ru

Nadezhda I. Mikulyak

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of human physiology, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 28.02.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 19.04.2023

Принята к публикации / Accepted 04.05.2023