

# MICROBIOTA

16

ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ «БИОКОДЕКС» | СЕНТЯБРЬ 2022 г.



# СОДЕРЖАНИЕ

❖4

## ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И СТРЕССОВЫЕ РАССТРОЙСТВА

❖8

## КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ

- РАЗДЕЛ, ПОСВЯЩЕННЫЙ ВЗРОСЛЫМ
- РАЗДЕЛ, ПОСВЯЩЕННЫЙ ДЕТЯМ

❖12

## МИКРОБИОТА И COVID-19

СВЯЗЬ МЕЖДУ МИКРОБИОТОЙ ПОЛОСТИ РТА И ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2

❖14

## ОБЗОР КОНГРЕССА

54-Й ЕЖЕГОДНЫЙ СЪЕЗД ESPGHAN

❖16

## ОБЗОР ПУБЛИКАЦИЙ

❖18

## МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

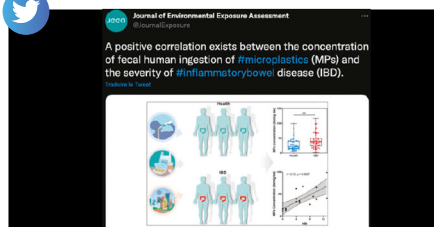
СВЯЗЬ МЕЖДУ ВЗК И НАЛИЧИЕМ МИКРОПЛАСТИКА В СТУЛЕ

❖19

## НОВОСТИ

- ФОНД ПО ИЗУЧЕНИЮ МИКРОБИОТЫ «БИОКОДЕКС»
- ИНСТИТУТ МИКРОБИОТЫ «БИОКОДЕКС»

## ЧТО НОВОГО В СОЦСЕТЯХ?



### ВЗК И МИКРОПЛАСТИК

Недавнее исследование показало, что у людей с **высоким содержанием микропластика в фекалиях чаще развиваются ВЗК**. Достаточно ли этого, чтобы сделать вывод о причинно-следственной связи?

Читайте интервью с доктором Альберто Каминеро на стр. 18



### ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ МИКРОБИОМА 2022

В июне твит Института микробиоты «Биокодекс», посвященный Всемирному дню микробиома 2022, собрал **4 тысячи лайков**



### ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Сообщество изучения кишечной микробиоты (GMFH) **17,1 тысяч лайков**

# РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ



**Д-р Максим Прост**  
(Maxime Prost), MD

Директор по медицинским вопросам  
во Франции



**Марион Ленуар**  
(Marion Lenoir), PhD

Менеджер по международным медицинским  
вопросам

“ **ВСЕ БОЛЬШЕ  
ИССЛЕДОВАНИЙ ДОКАЗЫВАЮТ,  
ЧТО МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА  
ИЗМЕНЯЕТСЯ ПРИ СТРЕССОВЫХ  
РАССТРОЙСТВАХ, ФОРМИРУЯ  
СПЕЦИФИЧЕСКИЙ МИКРОБНЫЙ  
ПРОФИЛЬ, ХАРАКТЕРНЫЙ ДЛЯ  
ЭТОЙ ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ** ”

**Д**орогие читатели!

Сегодня мы хотим поговорить об оси «кишечник — головной мозг». Если вы постоянно читаете журнал «Микробиота», то знаете, что все больше исследований указывают на существование двунаправленной связи между кишечным микробиомом и головным мозгом. Также вы знаете, что связь между кишечником и мозгом является ключом к пониманию механизмов участия кишечной микробиоты в развитии некоторых заболеваний. Возьмем, например, синдром раздраженного кишечника (СРК). Хотя патофизиология СРК полностью не изучена, она рассматривается как нарушение двунаправленной связи между пищеварительным трактом и центральной нервной системой (Обзорная статья, Микробиота, вып. 13). Еще один пример — расстройства аутистического спектра (РАС). Пока рано говорить о глубоком понимании лежащих в их основе патофизиологических механизмов, однако можно предположить важную роль оси «кишечная микробиота — головной мозг» (Обзорная статья, Микробиота, вып. 15).

В этом выпуске проф. Шан Джоанна Хеммингс рассмотрит еще один пример этой важной двунаправленной связи. Она расскажет о последних данных, раскрывающих подробности возможного участия этой двунаправленной системы коммуникации в развитии стрессовых расстройств, таких как посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), тревожные расстройства и большое депрессивное расстройство (БДР). По словам автора, «появляется все больше данных, подтверждающих, что при стрессовых расстройствах микробиом кишечника изменяется, формируя специфический микробный профиль, характерный для этой группы заболеваний. Это может облегчить поиск надежных риск-специфических биомаркеров и выявить предрасположенность к возникновению подобных расстройств».

16-й выпуск журнала «Микробиота» посвящен двунаправленной связи между кишечником и мозгом в норме и патологии. При этом неважно, говорим мы о связи между ВЗК и содержанием микропластика в стуле (д-р Альберто Каминеро) или о взаимодействии между микробиотой полости рта и Covid-19 (д-р Джей Пател), напрашивается очевидный вывод: все взаимосвязано.

Приятного чтения!



La Vanguardia

La periodista científica y colaboradora de La Vanguardia explica en su libro 'La ciencia de la microbiota' lo importante que es la alimentación para que nuestras bacterias estén sanas. Descubre la entrevista completa. Más en Comer La Vanguardia

See Translation



## КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

[lavanguardia.com](http://lavanguardia.com)  
4,4 тысячи репостов



Gisela Cobo

@giselacobo

El 95% de la serotonina (hormona implicada en estados de ánimo), se produce en las células de la mucosa intestinal a partir de triptófano que ingerimos con los alimentos.

Y es la microbiota intestinal quien modula la producción de serotonina.

Traduce la Tweet

4:01 PM · 9 août 2022 · Twitter for iPhone

## МИКРОБИОТА И СЕРТОНИН

Джизела Кобо (Gisela Cobo)  
9,7 тысяч лайков и 1 тысяча ретвитов



SEI IN VACANZA E FAI  
FATICA AD ANDARE IN  
BAGNO?

## КАК ИЗБЕЖАТЬ ЗАПОРА В ОТПУСКЕ

Д-р Роберта Костанцо (Roberta Costanzo)  
6,2 тысяч лайков

## ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

# МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И СТРЕССОВЫЕ РАССТРОЙСТВА

Стрессовые расстройства, включая посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), большое депрессивное расстройство (БДР) и тревожные расстройства — часто встречающиеся психические нарушения, в основе которых лежит патологическая реакция на стресс. Эти расстройства очень многогранны, но все они, как правило, тяжело переносятся, вызывают различные осложнения и даже могут приводить к смерти. Собрано немало данных о роли микробиоты кишечника в развитии психических расстройств, в том числе связанных со стрессом. Определение специфического микробного профиля кишечника может выявить надежные биомаркеры рисков, связанных с заболеванием, и позволит на их основе прогнозировать вероятность развития нарушений. Кроме того, микробиота кишечника легко поддается воздействию и может помочь в облегчении симптомов стрессовых расстройств. В статье рассматриваются последние данные о возможном участии двунаправленной оси «микробиом — кишечник — головной мозг» в развитии стрессовых расстройств, таких как ПТСР, тревожные расстройства и БДР.



**Проф. Шан М. Дж. Хеммингс**  
(Sian M. J. Hemmings)

Кафедра психиатрии медицинского  
факультета Университета Стелленбош,  
Тайгерберг, Южная Африка

## СТРЕССОВЫЕ РАССТРОЙСТВА

Психические расстройства — это хронические изнурительные состояния, которые значительно ухудшают повседневную деятельность и входят в десятку наиболее распространенных заболеваний в мире [1]. Совокупность стрессовых факторов окружающей среды и психологической травмы могут стать причиной возникновения посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), большого депрессивного расстройства (БДР) и тревожных расстройств [2, 3]. Эти состояния приводят к увеличению смертности и снижению ожидаемой продолжительности жизни, сопровождаются осложнениями и вариательно отвечают на медикаментозное лечение первой линии. Отсутствие клинически значимых биомаркеров для этих расстройств еще больше осложняет их диагностику и лечение. Чтобы облегчить разработку новых терапевтических стратегий и возможных методов лечения, следует глубже понять биологические механизмы, лежащие в основе этих расстройств.

## ОСЬ МИКРОБИОМ — КИШЕЧНИК — ГОЛОВНОЙ МОЗГ (МКГ)

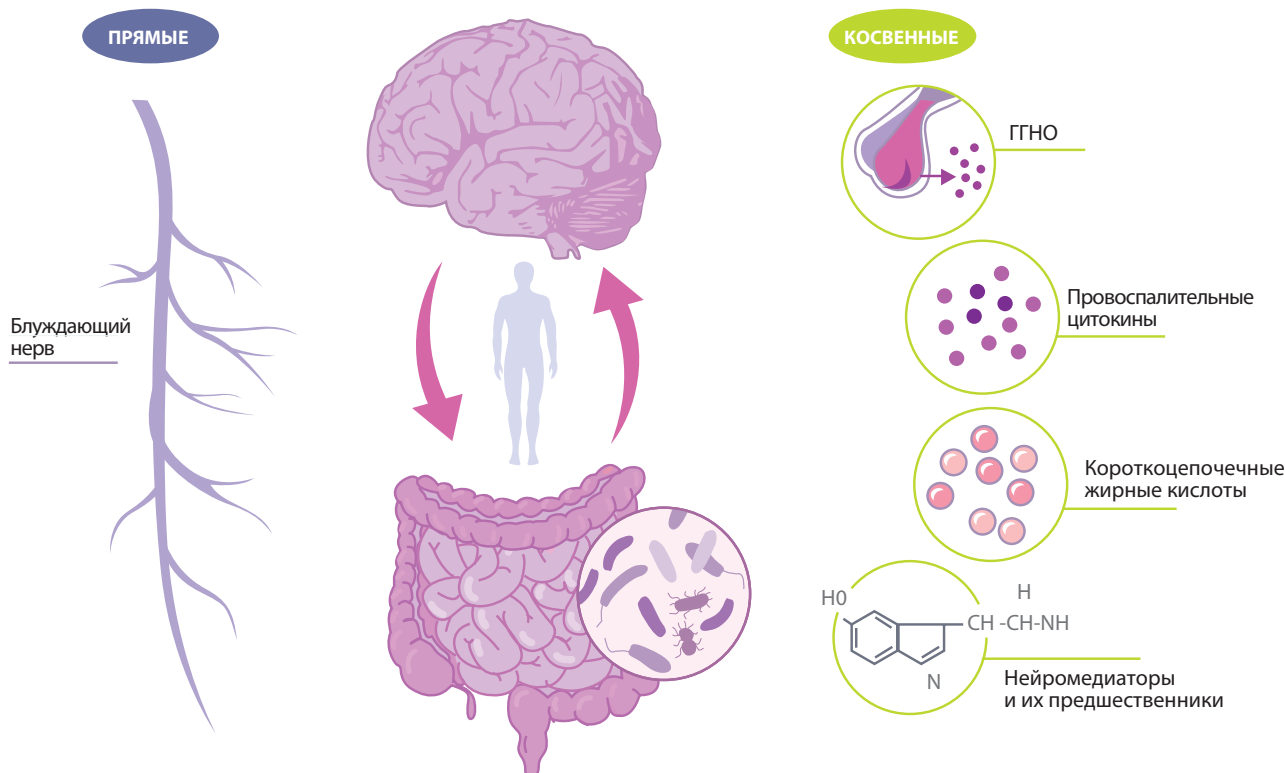
«Микробиота» — термин, относящийся к триллионам микроорганизмов, живущих внутри и на поверхности нашего тела. Совокупность этих микроорганизмов и их генов составляет микробиом человека. Микробиом кишечника, играющий важную роль в поддержании различных физиологических функций организма, представляет собой динамическую систему, на состав которой влияют многочисленные факторы, включая генотип, возраст, питание и этническую принадлежность [4-6]. Ось «микробиом — кишечник — головной мозг» (МКГ) представляет собой сложную двунаправленную систему связи между микробиомом кишечника, собственно кишечником и центральной нервной системой (ЦНС) (рис. 1).

Блуждающий нерв — основной парасимпатический нерв вегетативной нервной системы — обуславливает прямое и двунаправленное взаимодействие между кишечником, головным мозгом и энтеральной нервной системой. Косвенные связи в пределах оси МКГ принимают различные формы. Микробиота продуцирует ряд молекул, включая нейромедиаторы и метаболиты, которые действуют в разных



# ▼ РИСУНОК 1

Прямые и косвенные механизмы функционирования оси микриобиом — кишечник — головной мозг. ГГНО, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось. ГГНО, провоспалительные цитокины, короткоцепочечные жирные кислоты, нейромедиаторы и их предшественники.



областях тела. Установлено, что многие из этих молекул, включая серотонин (5-ГТ), регулируют поведение, функцию мозга и общее состояние здоровья. Около 95% 5-ГТ в организме вырабатывается в энтерохромаффинных клетках, которые находятся в кишечнике, а на уровень 5-ГТ в кишечнике влияют микробные метаболиты, включая индол, желчные кислоты и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). 5-ГТ, продуцируемый в кишечнике, не может проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и, следовательно, не влияет на содержание 5-ГТ в головном мозге. Однако исследования на животных позволяют предположить, что предшественник 5-ГТ, триптофан, содержание которого модулируется определенными кишечными бактериями, связан с передачей информации посредством 5-ГТ в головном мозге [7].

У животных уровни КЦЖК, образуемых в результате бактериальной ферментации неперевариваемых полисахаридов, изменялись под воздействием хронического стресса и при депрессивных состояниях. КЦЖК участвуют в ряде регуляторных функций, включая модуляцию активности и целостности кишечника, а также

активацию микроглии (клеток врожденного иммунитета в головном мозге, играющих важную роль в регуляции выживаемости и функционирования нейронов). КЦЖК способны проникать через ГЭБ и влиять на функции мозга.

Известно, что микриобиом кишечника играет важную роль в развитии компонентов периферической и центральной иммунной системы, а новые данные показывают связь между повышенным воспалением и стрессовыми расстройствами. Дисбаланс микробного состава кишечника может нарушить целостность кишечного эпителия [8], повышая его проницаемость и облегчая транслокацию бактерий или бактериальных компонентов через эпителиальный барьер в системный кровоток. Это способствует образованию слабого воспалительного фона, что стимулирует повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины могут стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГНО), что приводит к выделению кортизола, который может дополнительно повысить проницаемость кишечника. Действительно, при стрессовых расстройствах были зарегистрированы признаки дисфункции кишечного и гематоэнцефалического барьеров.



Показано, что системное введение липополисахаридов (ЛПС), основного компонента наружной мембраны грамотрицательных бактерий, вызывает острое тревожное состояние, а также усиление депрессивных симптомов и когнитивных нарушений. Помимо этого, индуцированное ЛПС повышение уровней провоспалительных цитокинов изменяет активность нейронов в лимбической области головного мозга. ЛПС также индуцируют повышенное образование цитокинов в ЦНС, нарушая целостность и увеличивая проницаемость ГЭБ.



*A. muciniphila* —  
граммотрицательная анаэробная  
бактерия, обнаруживаемая  
главным образом в слизистой  
оболочке кишечника. Она  
играет роль в поддержании  
целостности кишечного барьера,  
а также в процессах иммунной и  
метаболической регуляции.

## ИССЛЕДОВАНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА ПРИ СТРЕССОВЫХ РАССТРОЙСТВАХ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты нескольких доклинических исследований подтверждают идею о связи между составом кишечного микробиома и стрессовыми расстройствами. Исследования на микробиологически стерильных (т. е. не содержащих в организме микробов) животных сыграли решающую роль в нашем понимании оси МКГ. Sudo и соавт. [9] одними из первых наблюдали избыточную реакцию на острый стресс в виде повышения уровня кортикостерона у стерильных мышей по сравнению с контрольными животными. Этот избыточный ответ со стороны ГГНО удавалось нормализовать после колонизации кишечника стерильных мышей с помощью *Bifidobacterium infantum*. Исследования также показали возможность переноса тревожного фенотипа между двумя штаммами мышей с помощью

трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) [10]. Еще в нескольких исследованиях сообщалось о развитии депрессивного и тревожного поведения и изменении функционирования нейроэндокринно-иммунных сигнальных путей у грызунов с обедненной микробиотой, которым проводили ТФМ от людей с диагнозом БДР. Это указывает на причинно-следственную связь между микробиотой кишечника и развитием депрессивного поведения [11–13]. Исследования на животных также показали, что стресс может вызвать длительные изменения в микробиоме кишечника. Так, в двух недавних исследованиях сообщалось о постепенном снижении относительного содержания *Akkermansia muciniphila* в микробиоме кишечника подвергаемых стрессу животных по сравнению с контрольными животными [14, 15]. Обнаружено, что *A. muciniphila* и компоненты их внешней мембраны (Amuc\_1100) уменьшают депрессивное поведение и повышают уровни 5-ГТ в кровотоке.

На данный момент проведено относительно мало клинических исследований по оценке связи между микробиомом кишечника и стрессовыми расстройствами.

Единственные опубликованные данные о характеристиках микробиома кишечника при ПТСР принадлежат нашей исследовательской команде [16]. Показано, что группа из четырех родов бактерий позволяет предсказать развитие ПТСР с точностью до 66,4%. Кроме того, диагноз БДР ассоциировался с повышенной относительной распространенностью филума *Bacteroidetes* в кале. Другие исследования показывают, что бактериальные сообщества, ассоциированные с депрессией и тревожными расстройствами, характеризуются более высокой относительной распространенностью таксонов, индуцирующих провоспалительный фон, и меньшей распространенностью бактерий, продуцирующих КЦЖК [17].

Эта область исследований еще находится в зачаточном состоянии и ограничена отсутствием стандартизации в подходах к анализу микробиома кишечника, начиная от взятия образцов и заканчивая оцениваемыми характеристиками. Во многих случаях в рассмотренных выше исследованиях не учитывались факторы, способные затруднить интерпретацию



результатов, включая питание, применение лекарственных препаратов, этническую принадлежность и генотип. Кроме того, большинство исследований были перекрестными, что ограничивало возможность отделить причины от следствий, и лишь в единичных изучались потенциальные механизмы, лежащие в основе рассматриваемых ассоциаций.

## МОДУЛЯЦИЯ ОСИ МКГ: ПРОБИОТИКИ

Микробиом кишечника отвечает на различные воздействия, т. е. поддается модуляции, что открывает возможности поиска маркеров микробиома кишечника, связанных со стрессовыми расстройствами. Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью человека. В свою очередь, психобиотики — это пробиотики, которые благоприятно влияют на психическое здоровье, восприятие и поведение. В недавних работах отмечается умеренное положительное влияние психобиотиков на депрессивные и тревожные симптомы как у пациентов, так и у здоровых людей [18]. Однако результаты этих исследований нужно интерпретировать с осторожностью, поскольку они различаются в плане состава и дозировки пробиотиков, анализируемых характеристик (клинический фенотип и степень тяжести депрессии / тревоги) и времени наблюдения за участниками. Кроме того, преимущества психобиотиков по сравнению с антидепрессантами и взаимодействие с ними еще не были широко изучены, хотя часть доклинических данных позволяет предположить, что некоторые пробиотики оказывают антидепрессивное действие, не уступающее, а иногда и превосходящее эффекты антидепрессантов первой линии [19]. Такие психобиотики в сочетании с антидепрессантами могут быть особенно полезны пациентам с депрессией, резистентной к лечению.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все больше исследований доказывают, что микробиом кишечника изменяется при стрессовых расстройствах. Хотя в этой области еще предстоит большая работа, определение специфического микробного профиля кишечника, связанного с развитием стрессовых расстройств, может помочь выявить надежные биомаркеры рисков, связанных с заболеванием, которые позволят прогнозировать вероятность развития этих расстройств. Микробиом кишечника легко поддается манипуляциям и может помочь в облегчении симптомов ПТСР, БДР и тревожных расстройств.

### Источники

1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022, 9: 137-50.
2. van Praag HM. Can stress cause depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004, 28: 891-907.
3. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacol* 2010, 35: 169-91.
4. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poulet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107: 14691-6.
5. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Centanni M, Consolandi C, Basaglia G. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun* 2014, 5: 3564.
6. Ayeni FA, Biagi E, Rampelli S, et al. Infant and Adult Gut Microbiome and Metabolome in Rural Bassa and Urban Settlers from Nigeria. *Cell Rep* 2018, 23: 3056-67.
7. Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular Psychiatry* 2013, 18: 666-73.
8. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010, 170: 1179-88.
9. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004, 558: 263-75.
10. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011, 141: 599-609.
11. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* 2016, 82: 109-18.
12. Liu S, Guo R, Liu F, Yuan Q, Yu Y, Ren F. Gut microbiota regulates depression-like behavior in rats through the neuroendocrine-immune-mitochondrial pathway. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020, 16: 859-69.
13. Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry* 2016, 21: 786-96.
14. Hoke A, Chakraborty N, Gautam A, Hammamieh R, Jett M. Acute and delayed effects of stress eliciting post-traumatic stress-like disorder differentially alters fecal microbiota composition in a male mouse model. *Front Cell Infect Microbiol* 2022, 12: 810815.
15. Pascual Cuadrado D, Todorov H, Lerner R, et al. Long-term molecular differences between resilient and susceptible mice after a single traumatic exposure. *Br J Pharmacol* 2022, 179: 4161-80.
16. Malan-Muller S, Valles-Colomer M, Fox CL, et al. Exploring the relationship between the gut microbiome and mental health outcomes in a posttraumatic stress disorder cohort relative to trauma-exposed controls. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022, 56: 24-38.
17. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression - A systematic review. *Clin Psychol Rev* 2021, 83: 101943.
18. Alli SR, Gorboskaya I, Liu JCW, Kolla NJ, Brown L, Müller DJ. The gut microbiome in depression and potential benefit of prebiotics, probiotics and synbiotics: a systematic review of clinical trials and observational studies. *Int J Mol Sciences* 2022, 23: 4494.
19. Ra Y, Eu P, Ev V, Mv O, Mv M, Gi K, et al. A Multi-strain potential probiotic formulation of GABA-producing *Lactobacillus plantarum* 90sk and *Bifidobacterium adolescentis* 150 with antidepressant effects. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 2020, 12: 973-9.



Фото: Shutterstock.

## КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ РАЗДЕЛ, ПОСВЯЩЕННЫЙ ВЗРОСЛЫМ



**Проф. Гарри Сокол (Harry Sokol)**

Отделение гастроэнтерологии  
и нутрициологии, Больница Сен-Антуан,  
Париж, Франция

# ИММУНОРЕГУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ РАЗНООБРАЗИЯ ГРИБКОВЫХ ШТАММОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Комментарии к статье Li XV et al. Nature 2022 [1]

Грибковая микробиота (микобиота) — неотъемлемая часть сложного микробного сообщества, колонизирующего желудочно-кишечный тракт млекопитающих. Она играет важную роль в регуляции иммунной системы. Хотя изменения в микобиоте были связаны с рядом болезней, в том числе воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), неизвестно, можно ли считать грибковые виды, идентифицированные путем секвенирования, живыми организмами. Также неизвестно, влияют ли конкретные грибы на развитие ВЗК. Авторы разработали трансляционную платформу для функционального анализа микобиома. Сочетая секвенирование микобиоты с помощью метода с высокой разрешающей способностью, культивируемую и геномику грибов, систему редактирования штаммов грибов на основе CRISPR-Cas9, функциональные анализы иммунореактивности *in vitro* и модели *in vivo*, эта платформа позволяет исследовать перекрестные связи между организмом человека и его кишечной микобиотой. Мы обнаружили богатое генетическое разнообразие оппортунистических штаммов *Candida albicans*, которые доминируют в слизи толстой кишки у пациентов с ВЗК. Среди этих изолятов штаммы с высокой способностью повреждать иммунные клетки (HD-штаммы) отражают особенности течения заболевания у пациентов с язвенным колитом и способны усугублять воспаление в кишечнике *in vivo* через ИЛ-1 $\beta$ -зависимые механизмы. Воспалительные и противогрибковые ответы со стороны Т-хелперных клеток, продуцирующих интерлейкин-17А (Th17-клетки), индуцированные HD-штаммами в кишечнике, зависели от кандидализина — пептидного токсина, секретируемого *C. albicans* во время перехода из доброкачественного комменсального в патобиотное состояние. Эти результаты указывают на штаммоспецифический характер взаимодействий между организмом и микобиотой кишечника у человека и позволяют наметить новые диагностические и терапевтические мишени при ВЗК.

## ЧТО МЫ УЖЕ ЗНАЕМ?

Исследования, основанные на подробном секвенировании кишечной микобиоты в нескольких когортах пациентов, убедительно доказывают, что «грибковый дисбиоз» представляет собой одно из уникальных проявлений хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [2], наиболее частыми формами которых являются болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), распространенные среди миллионов людей во всем мире. Антитела против *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), связывающие маннаны клеточной стенки грибов, различаются в зависимости от подтипа ВЗК. Например, их присутствие в сыворотке связано с БК, но не с ЯК.

Это позволяет говорить о наличии связи между грибами и ВЗК. *Candida* — наиболее распространенный род грибов, присутствие которого последовательно возрастает в некоторых когортах пациентов с ВЗК, согласно результатам секвенирования фекальной микробиоты [2].

В частности, *C. albicans* в кишечнике индуцирует образование ряда противогрибковых антител и действует как иммуноген для ASCA. Виды *Candida*, ассоциированные со слизистой оболочкой кишечника, обнаруживаются кишечными макрофагами, и, как было показано экспериментально, способны индуцировать защитный иммунитет или вызывать воспаление, в зависимости от контекста [3]. Несмотря на эти данные, все еще

неизвестно, играют ли грибы, обнаруженные с помощью технологий секвенирования в кишечнике человека, важную роль в формировании иммунитета слизистых оболочек или развитии воспалительных заболеваний. Неоднократно наблюдалось отсутствие корреляции между изменениями в составе микобиоты и тяжестью заболевания в когортах пациентов с ВЗК, несмотря на постоянное увеличение преобладания видов *Candida*. Поэтому авторы выдвинули гипотезу, согласно которой функциональное разнообразие штаммов *Candida* определяет связи между организмом и грибковым компонентом микобиоты кишечника человека с потенциальным влиянием на воспалительные процессы в стенке кишки.





## КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Микобиота изменяется у пациентов с ВЗК, а *Candida albicans* оказывает провоспалительное действие
- Провоспалительные эффекты *C. albicans* варьируются от одного штамма к другому и способны вызывать повреждение макрофагов, а также образовывать филаменты
- Провоспалительные эффекты этих штаммов *C. albicans* опосредуются продукцией кандидализина и стимуляцией образования ИЛ-1 $\beta$
- *C. albicans*, кандидализин и ИЛ-1 $\beta$  являются потенциальными терапевтическими мишенями при ЯК

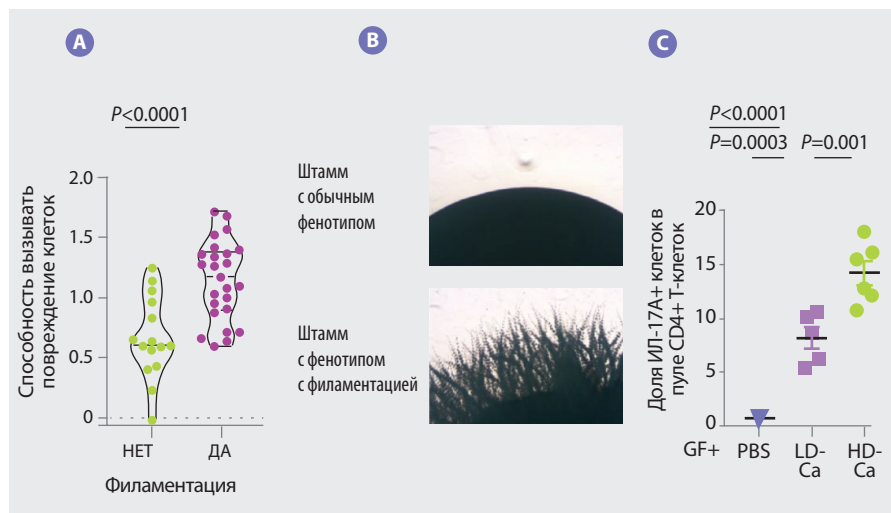
## ▼ РИСУНОК 1

Вариабельность провоспалительных свойств *C. albicans* от штамма к штамму.

А. Штаммы с фенотипом с филаментацией индуцируют повреждение макрофагов

В. Штаммы с обычным фенотипом и фенотипом с филаментацией

С. У мышей, колонизированных *C. albicans* с высокой способностью к филаментации ответ Th17 индуцируется в толстой кишке



## ЧТО ГЛАВНОЕ В ЭТОМ ИССЛЕДОВАНИИ?

В соответствии с результатами ряда других исследований, авторы сначала заметили, что микобиота пациентов с ЯК содержала больше *Candida albicans* и меньше — *Saccharomyces*. При нарушениях иммунного ответа, вызванного терапией кортикостероидами, *C. albicans* усугубляла тяжесть колита у мышей. Затем авторы выделили несколько штаммов *C. albicans* из микобиоты здоровых людей и пациентов с ЯК и наблюдали широкую гетерогенность с точки зрения их провоспалительной способности. В частности, способность вызывать повреждение макрофагов, ключевого звена защиты от грибковых инфекций, варьировала от одного штамма к другому. Штаммы, способные вызывать повреждение макрофагов, имели более высокую склонность к филаментации и индукции провоспалительных эффектов по механизму Th17 *in vivo* (рисунок 1). Авторы показали, что большая часть провоспалительных эффектов была опосредована секрецией токсина — кандидализина — и индукцией синтеза ИЛ-1 $\beta$ . Последующие анализы выявили сильную корреляцию между провоспалительной способностью

штаммов, выделенных у пациентов с ЯК, и воспалительной активностью заболевания. С другой стороны, корреляция между выраженностью воспаления и общим содержанием *Candida albicans* в кишечнике у пациентов отсутствовала. Эти результаты объясняют, почему состав микобиоты плохо коррелирует с характеристиками заболеваний, и позволяют предположить, что функциональные возможности (в данном случае провоспалительные) микобиоты могут лучше объяснить ее патогенетическую роль.

## КАКОВЫ ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ?

Результаты исследования показывают, что в дополнение к анализу состава микобиоты, в частности путем секвенирования, необходим функциональный анализ, который позволит лучше понять вклад микобиоты в развитие заболеваний, особенно ВЗК. Если мы сможем подтвердить роль провоспалительных штаммов *C. albicans*, кандидализина и ИЛ-1 $\beta$  в развитии ЯК, у нас появится возможность создать препараты, нацеленные на один из этих элементов, особенно с учетом уже существующих молекул, блокирующих сигнальный путь ИЛ-1 $\beta$ .

## ❖ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования предполагают, что кандидализин является ключевым фактором провоспалительного эффекта *C. albicans* в кишечнике и что некоторые высоковоспалительные штаммы действуют через ИЛ-1 $\beta$ -зависимые механизмы. Носители высоковоспалительных штаммов могут представлять целевую популяцию для лечения, направленного на подавление И-1 и/или *C. albicans*.

## Источники

• 1. Li XV, Leonardi I, Putzel GG, et al. Immune regulation by fungal strain diversity in inflammatory bowel disease. *Nature* 2022; 603 : 672-8. • 2. Sokol H, Leducq V, Aschard H, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* 2017; 66 : 1039-48. • 3. Doron I, Leonardi I, Li XV, et al. Human gut mycobiota tune immunity via CARD9-dependent induction of anti-fungal IgG antibodies. *Cell* 2021; 184 : 1017-1031.e14.

## КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ РАЗДЕЛ, ПОСВЯЩЕННЫЙ ДЕТЯМ

# ❖ СВЯЗЬ МЕЖДУ НЕЙРОРАЗВИТИЕМ У ДЕТЕЙ И ИНТЕГРАЦИЕЙ BACTEROIDOTA И LACHNOSPIRACEAE В КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ В ОПРЕДЕЛЕННЫЕ МОМЕНТЫ РАННЕГО ПЕРИОДА ЖИЗНИ

Обзор оригинальной статьи Oliphant K et al. [1]



**Проф. Эммануэль Мас (Emmanuel Mas)**

Отделение гастроэнтерологии  
и нутрициологии, Детская больница,  
Тулуза, Франция

Микробиом кишечника в раннем возрасте играет важную роль в развитии организма и влияет на функционирование головного мозга. В исследовании изучена связь между формированием микробиома кишечника с первой недели жизни и изменением окружности головы. В когорте недоношенных детей еженедельно собирали образцы фекалий для оценки состава микробиома кишечника. Результаты сопоставляли с клиническими данными и результатами измерения окружности головы. У недоношенных детей с отставанием роста окружности головы наблюдалось уменьшение преобладания *Bacteroidota* и *Lachnospiraceae*, не связанное с заболеваниями и калорийностью рациона. Получены доказательства необходимости ранней интеграции этих микроорганизмов в микробиом кишечника для оптимального нейроразвития.

### ЧТО МЫ УЖЕ ЗНАЕМ?

Нарушениями нейроразвития страдает до 8,4% детей в возрасте младше 5 лет во всем мире. Рост окружности головы (РОГ) представляет собой показатель, коррелирующий с ранним нейроразвитием.

Важно установить факторы окружающей среды, на которые можно воздействовать, чтобы уменьшить частоту нарушений нейроразвития. Исследования в области интервенционного питания не дали существенных результатов. Авторы изучили микробиом кишечника (МК), поскольку его формирование в первые месяцы и применение антибиотиков на первом году жизни связаны с различными заболеваниями, включая нарушения нейроразвития в более позднем детстве, среди которых особо следует отметить синдром дефицита

внимания с гиперактивностью и расстройства аутистического спектра.

Цель исследования — определить существование взаимосвязи между характеристиками раннего МК и задержкой роста окружности головы (ЗРОГ).

### ЧТО ГЛАВНОЕ В ЭТОМ ИССЛЕДОВАНИИ?

В период с января 2010 года по декабрь 2018 года в исследование включали детей в возрасте до 37 недель из отделения новорожденных в Чикаго. Динамику РОГ рассчитывали как разницу между значениями окружности головы при рождении и через 36 недель. Для определения групп, имеющих нормальный РОГ (НРОГ) и его отклонения (легкая, умеренная и тяжелая задержка), использовали пороговые интервалы в 0,5 см.

В возрасте 30 недель у детей с НРОГ и ЗРОГ отмечались значимые различия в  $\beta$ -разнообразии и соотношении бактериальных таксонов кишечной микробиоты. Между 31 и 36 неделями отставание в РОГ в группе ЗРОГ составило  $> 0,5$  см. Это показывает, что задержке роста окружности головы предшествует незрелость КМ.

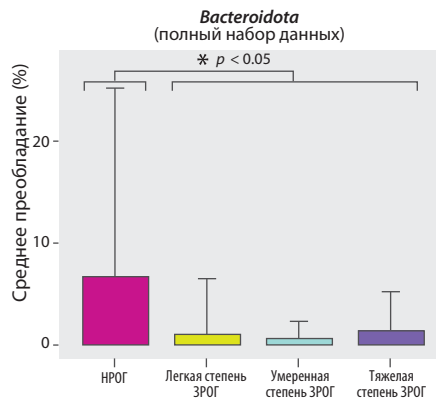
В период между 31 и 36 неделями у детей с ЗРОГ наблюдалось значимое уменьшение преобладания *Bacteroidota* ( $p = 0,0009$ ) (**рисунок 1**) и *Lachnospiraceae* ( $p = 0,009$ ), что могло привести к снижению утилизации углеводов этими таксонами. Распространенность семейства *Ruminococcaceae* ( $p = 0,007$ ) происходила за счет вида *Faecalibacterium prausnitzii* ( $p = 0,004$ ) у 48% детей в группе НРОГ и 8% в группе ЗРОГ. Следует отметить увеличение содержания *Firmicutes* в группах ЗРОГ с 24 по 30 неделю ( $p = 0,009$ ), но без каких-либо различий по представителям.

Результаты анализа клинических параметров показали, что изменения РОГ не были связаны с количеством потребляемых калорий. Частота таких состояний, как некротизирующий энтероколит ( $p = 0,0006$ ), тяжелое повреждение нервной системы ( $p = 0,01$ ) и сепсис ( $p = 0,03$ ), была выше в группе ЗРОГ по сравнению с группой НРОГ. Тем не менее, используемые аналитические методы, такие как модель со случайным принятием решений и перестановками, показали, что в периоды с 24 по 30 неделю и с 31 по 36 неделю наиболее важными факторами,

связанными с динамикой РОГ, были характеристики КМ, а не сопутствующие заболевания (рисунок 2). У детей без тяжелых заболеваний все еще наблюдались различия по содержанию *Bacteroidota* и *Lachnospiraceae*, однако преобладание *Actinobacteriota* было значимо выше в группах НРОГ и ЗРОГ легкой степени, чем в группах ЗРОГ средней и тяжелой степени.

#### ▼ РИСУНОК 1

Различия в преобладании *Bacteroidota* в зависимости от роста окружности головы.



Способ родоразрешения оказывал большее влияние на динамику РОГ, чем факторы, влияющие на КМ, такие как энтеральное питание и антибиотикотерапия. Это связано

с передачей КМ при родах, поскольку у детей, рожденных естественным путем, преобладание *Bacteroidota* было выше, чем у детей, появившихся на свет путем кесарева сечения. Кроме того, среди родившихся естественным путем, у детей с ЗРОГ отмечалось меньшее количество описанных выше таксонов в сравнении с детьми с НРОГ. Сроки родов также являются важным фактором, поскольку все дети с ЗРОГ, рожденные естественным путем, родились в срок < 27 недель, тогда как лишь 17% детей с НРОГ, рожденных естественным путем, родились в срок < 27 недель.

#### КАКОВЫ ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ?

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что развитию ЗРОГ предшествует снижение численности *Bacteroidota* и *Lachnospiraceae*, а затем — *Actinobacteriota*.

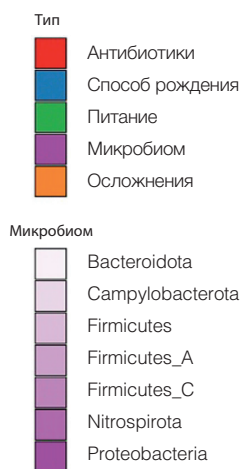
Естественные роды обеспечивают вертикальную передачу *Bacteroidota*.

Однако следует проявлять бдительность в отношении детей, родившихся до 27 недели: они имеют более высокий риск ЗРОГ вне зависимости от способа родоразрешения.

Исследования по оценке оптимизации КМ с первых дней жизни у недоношенных детей смогут подтвердить и уточнить эти результаты.

#### ▼ РИСУНОК 2

Влияние фекального микробиома и клинических факторов на окружность головы между 31 и 36 неделями.



#### Источники

1. Oliphant K, Ali M, D'Souza M, et al. *Bacteroidota* and *Lachnospiraceae* integration into the gut microbiome at key time points in early life are linked to infant neurodevelopment. *Gut Microbes* 2021 ; 13 : 1997560.



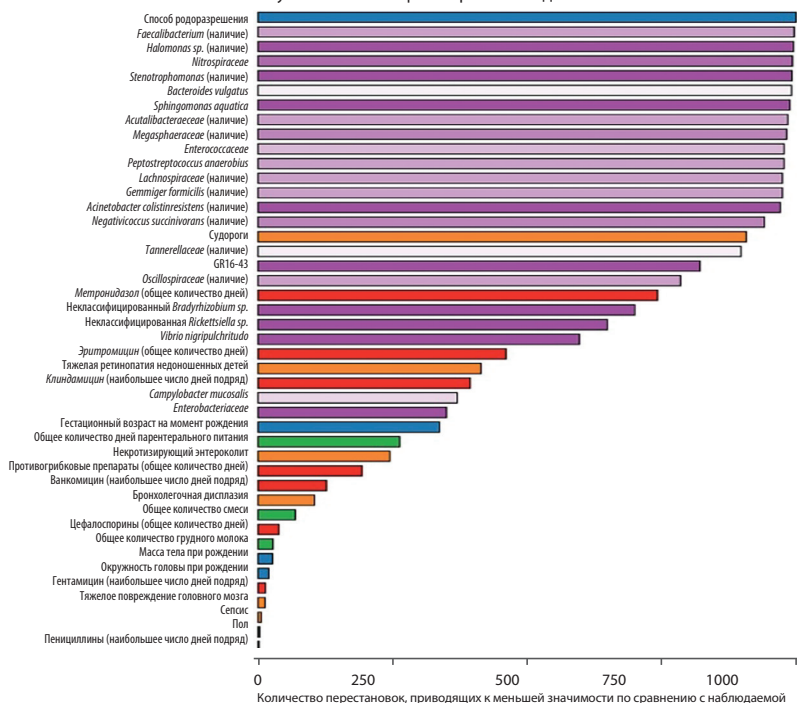
#### КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Ранняя колонизация кишечника *Bacteroidota* и *Lachnospiraceae* у недоношенных детей может улучшить нейроразвитие за счет определенных метаболических путей (обмен углеводов, аминокислот)

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиом кишечника — важный фактор, влияющий на рост окружности головы. Ранняя колонизация некоторых бактерий (*Bacteroidota* и *Lachnospiraceae*) при естественных родах может уменьшить риск нарушений нейроразвития.

#### Случайный классификатор: 31-36 неделя





## МИКРОБИОТА И COVID-19

# ❖ СВЯЗЬ МЕЖДУ МИКРОБИОТОЙ ПОЛОСТИ РТА И ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2

В полости рта содержится множество разнообразных микроорганизмов, заключенных во внеклеточную матрицу. Недостаточная гигиена полости рта приводит к дисбиотическим изменениям полимикробной биопленки, стимулируя более патогенные виды бактерий к колонизации и размножению. Хотя известно, что микробиота опосредует воспаление, недавние исследования показывают, что дисбиоз микробиоты полости рта может быть связан с тяжестью и продолжительностью симптомов Covid-19. В такой ситуации правильная гигиена полости рта может улучшить клинические результаты.

## ИСТОРИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ

Известно, что вирусные инфекции могут вызывать бактериальные коинфекции. Большинство смертей во время пандемии гриппа 1918 года были напрямую связаны со вторичной бактериальной пневмонией [1]. Тяжелые клинические исходы во время пандемии гриппа H1N1 в 2009 году также были связаны с бактериальными коинфекциями [2]. Проблема смешанной вирусно-бактериальной инфекции при вспышках инфекционных заболеваний может значительно осложнить выработку стратегий лечения, замедлить сроки выздоровления и ускорить возникновение резистентности к противомикробным препаратам. К счастью, результаты многоцентрового когортного исследования, в котором приняли участие около 50 000 пациентов, показали, что у людей, госпитализированных с Covid-19, было зарегистрировано мало бактериальных инфекций [3]. Однако следует отметить, что диагностика сочетанных инфекций относительно сложна, поскольку бактериальная инфекция может присутствовать до развития вирусной инфекции в качестве сопутствующего хронического заболевания или может быть вызвана внутрибольничным заражением [4].

## МИКРОБИОТА ПОЛОСТИ РТА: ОТ ЭУБИОЗА К ДИСБИОЗУ

Ротовая полость и верхние дыхательные

пути содержат большое количество разнообразных бактерий. У здорового человека микробиом полости рта находится в тонком равновесии, однако небольшие изменения повседневных привычек могут привести к существенным сдвигам в этом симбиозе. Недостаточная гигиена полости рта может способствовать переходу микробиома в патологическое состояние дисбиоза, при котором вероятность развития болезненных процессов резко возрастает [5, 6].

Заболевания пародонта, такие как хроническое воспаление десен (гингивит), в первую очередь опосредованы воспалительными процессами в биопленке, что изменяет архитектуру тканей вплоть до образования мелких язвенных дефектов. Формируется патологическая связь между полостью рта и кровью, когда рутинные действия, например, жевание, использование зубной нити и чистка зубов, вызывают бактериемию. Бактерии и медиаторы воспаления из полости рта распространяются с током крови, достигая жизненно важных органов. Имеющиеся данные показывают, что бактериемию может вызывать значительные нарушения, способствуя развитию слабого системного воспаления, на фоне которого могут возникать более тяжелые воспалительные заболевания [5]. Более того, известно, что периодонтит способствует возникновению сахарного диабета II типа, а дисбиоз микробиоты полости рта вовлечен в патогенез нарушений пародонта и метаболических заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия и т. д.) [7].



**Д-р Джей Пател (Jay Patel)**

*Ашерский институт медико-санитарных наук и информатики, Эдинбургский университет, Соединенное Королевство*

## ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ МЕЖДУ ДИСБИОЗОМ ПОЛОСТИ РТА И ТЯЖЕСТЬЮ COVID-19?

В этой области проведено не так много исследований, но все они указывают на существование связи между дисбиозом полости рта и тяжестью Covid-19. В двойном слепом поперечном исследовании, проведенном в Египте с участием 303 пациентов с подтвержденным ПЦР диагнозом Covid-19, изучали взаимодействия между тремя факторами: 1) гигиеной полости рта, 2) тяжестью Covid-19 и 3) уровнем С-реактивного белка (СРБ). СРБ является маркером гипервоспаления, поэтому у пациентов с высоким уровнем СРБ можно ожидать худший прогноз COVID-19 [8]. Исследователи обнаружили, что плохое состояние полости рта коррелировало с повышенными значениями СРБ и замедленным выздоровлением.

В несравнительном исследовании случай-контроль, проведенном в Катаре с участием 568 пациентов, была показана связь между наличием периодонтита и тяжелыми осложнениями COVID-19, включая увеличение в 3,5 раза потребности в ИВЛ, увеличение в 4,5 раза риска попадания в реанимацию и увеличение в 8,8 раза риска смерти [9]. Однако эти результаты не указывают на причинно-следственную связь из-за возможного существования других вмешивающихся факторов, поэтому необходимы дальнейшие исследования относительно истинного влияния дисбиоза полости рта на исходы Covid-19.

Эта в значительной степени гипотетическая связь основана на ряде факторов, которые имеют общую значимость в патофизиологии инфекции SARS-CoV-2 и периодонтита. Во-первых, легочные рентгенологические признаки первично сосудистого повреждения

## ▼ РИСУНОК 1

Гипотетическая модель участия оси «полость рта — сосуды — легкие» в процессе инфицирования [10].

1 • Вирус проникает из слюны через десны в кровь

2 • Вирус перемещается через кровеносные сосуды шеи и грудной клетки к сердцу

4 • Вирус попадает в мелкие сосуды легких

3 • Вирус проникает из сердца в легочные артерии

5 • Связывание вируса с эндотелиальными рецепторами АПФ2 повышает уровень ангиотензина-II

6 • Повышенный уровень ангиотензина-II приводит к вазоконстрикции, тромбозу и замедлению тока крови



7 • Замедление тока крови приводит к патологическому расширению кровеносных сосудов. Эндотелиальная дисфункция вызывает затемнения по типу «матового стекла». Преимущественно поражаются основания и краевые отделы легких

предполагают существование оси «полость рта — сосуды — легкие», образующей прямой путь распространения инфекции в дополнение к непосредственной доставке патогенов в легочные сосуды с током крови (рисунок 1) [10]. Во-вторых, данные метагеномного анализа показали, что верхние дыхательные пути, главный анатомический очаг первичной инфекции, содержат многие виды бактерий, вовлеченные в развитие заболеваний полости рта, которая может служить естественным вирусным резервуаром. В-третьих, выживание вирусов в десневой биопленке и их способность к транслокации из слюны в зубодесневой карман способствуют избеганию иммунного ответа.

В-четвертых, это обилие рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 на ключевых компонентах оси «полость рта —

сосуды — легкие».

## ПРАВИЛЬНАЯ ГИГИЕНА ПОЛОСТИ РТА

Независимо от точного состава микроорганизмов, вовлеченных в патофизиологию Covid-19, необходимо соблюдать правильную гигиену полости рта для поддержания стоматологического и общего здоровья. Тщательная чистка зубов два раза в день, обработка межзубных промежутков и полоскание рта с использованием специальных средств — все это относительно простые меры, позволяющие удалить биопленку, поддерживать симбиотическую флору и уменьшить концентрацию вирусов в слюне.

## ❖ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние гигиены полости рта на тяжесть исходов Covid-19 пока недостаточно изучено. Однако можно предположить существование клинически значимого взаимодействия. Правильная гигиена полости рта имеет очевидные преимущества для здоровья, а при инфекции SARS-CoV-2 также может улучшать прогноз заболевания.

## 📄 Источники

1. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198: 962-70. • 2. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza A (H1N1). *BMC Infect Dis* 2018; 18: 637. • 3. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe* 2021; 2: e354-e365. • 4. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe* 2020; 1: e11. • 5. Patel J, Sampson V. The role of oral bacteria in COVID-19. *Lancet Microbe* 2020; 1: e105. • 6. Patel J, Woolley J. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. *Oral Dis* 2021; 27 (Suppl 3): 768-9. • 7. Minty M, Cancelli T, Serino M, et al. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2019; 20: 449-59. • 8. Kamel A, Basuoni A, Salem Z, et al. The impact of oral health status on Covid-19 severity, recovery period and C-reactive protein values. *Br Dent J* 2021 (online). • 9. Marouf N, Cai W, Said KN, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol* 2021; 48: 483-91. • 10. Lloyd-Jones G, Molayem S, Pontes C, Chapple I. The COVID-19 pathway: A proposed oral-vascular-pulmonary route of SARS-CoV-2 infection and the importance of oral healthcare measures. *J Oral Med and Dent Res* 2021; 2: 51.





# ESPGHAN

## 54<sup>й</sup> ЕЖЕГОДНЫЙ СЪЕЗД

Европейского общества детской  
гастроэнтерологии, гепатологии и питания

### ОБЗОР КОНГРЕССА



**Проф. Коэн Хьюсентруйт  
(Koen Huysentruyt)**

*Отделение детской гастроэнтерологии,  
гепатологии и нутрициологии, Детский  
центр кишечной реабилитации (BCIRC),  
Брюссель, Бельгия*

## ❖ ОСНОВНЫЕ НОВОСТИ 54-ГО КОНГРЕССА ESPGHAN



ИЮНЬ 2022 г.

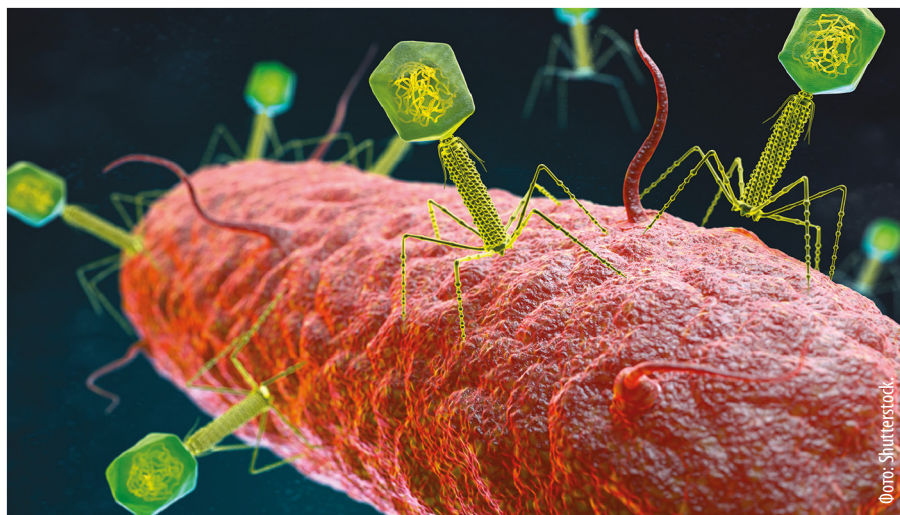
**54-й ежегодный конгресс ESPGHAN** прошел с 22 по 25 июня 2022 года в Копенгагене. Это была первая очная встреча после двух лет ограничений из-за пандемии Covid. Специалисты в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания со всего мира обменялись знаниями, представили результаты исследований и обсудили новые интересные идеи. В этой статье собраны некоторые ключевые темы, касающиеся микробиома.

### ВИРОМ

Проф. Деннис Сандрис Нильсен (Dennis Sandris Nielsen) познакомил слушателей с понятием виром, которое включает в себя все вирусы, содержащихся в нашем организме. Это новая область исследований, которая может сыграть важную роль в понимании здоровья и болезней человека. Результаты анализов показывают, что приблизительно 6% ДНК, обнаруживаемой в фекалиях, имеет вирусное происхождение. Все бактерии в организме человека имеют сопутствующие им вирусы. Подобно микробиому, на виром влияют пре-, пери- и постнатальные факторы, такие как питание, окружающая среда, наличие братьев и сестер, прием лекарственных препаратов. Вирусы всегда присутствуют в кишечнике и играют ключевую роль в регуляции его микробиома.

Бактериофаги представляют собой разновидность вирусов, которые способны точно уничтожать только болезнетворные бактерии. Описаны два различных типа взаимодействия: уничтожение бактериальной клетки и интеграция с клеткой. В первом случае бактериофаги атакуют бактерии, вводят в них свою ДНК и используют бактерии в качестве «цеха» для создания новых фаговых частиц, которые выходят наружу после разрушения клетки. Эти две группы организмов тесно взаимодействуют в рамках таких процессов, как поддержание

динамического разнообразия популяций, борьба за ресурсы, уничтожение конкурентов, фаговый шунт и бактериальная эволюция в контексте увеличения вариативности фаговых рецепторов. Во втором случае вирус интегрирует свою ДНК в геном бактерии, изменяя ее в полезную для бактериофага сторону. В исследовании образцов кала здоровых младенцев, проведенном в Дании, было выявлено более 10 000 вирусных видов из 248 семейств. Примечательно, что 232 из них были открыты впервые — это подтверждает





гипотезу о том, что мы еще очень мало знаем о вирусах в нашем организме [1]. Возникает вопрос: какое влияние они оказывают на здоровье человека и созревание иммунной системы? Нарушение вирусного баланса в кишечнике может способствовать развитию заболеваний (например, воспалительные заболевания кишечника, некротизирующий энтероколит и т. д.).

## КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ И МИКРОБИОМ

Способ родоразрешения играет ключевую роль в раннем формировании микробиома кишечника. Дети, появившиеся на свет естественным путем (вагинально), и дети, родившиеся с помощью кесарева сечения, подвергаются воздействию разных бактериальных штаммов, что приводит к формированию различной микробиоты. Кроме того, часто причиной кесарева сечения являются различные осложнения со стороны плода. Такие дети чаще имеют низкий pH пуповинной крови, что ведет к снижению клеточной проницаемости, способствуя развитию дисбиоза.

Грудное вскармливание, по-видимому, смягчает вредное влияние кесарева сечения на микробиоту и продолжает оставаться золотым стандартом в питании младенцев. Однако стоит отметить, что женщины, родившие с помощью кесарева сечения, реже кормят грудью или позже начинают грудное вскармливание, вначале прибегая к кормлению ребенка смесью. По этой причине ученые непрерывно ищут идеальное сочетание пре-, про-, син- или постбиотиков для восполнения микробиома кишечника грудных детей.

Д-р Эдуардо Лопес-Уэртас (Eduardo López-Huertas) рассказал о штамме *Lactobacillus fermentum* и представил многообещающие результаты его применения у младенцев, родившихся путем кесарева сечения. В рандомизированном контролируемом исследовании были проанализированы образцы кала младенцев, которых кормили симбиотической смесью, содержащей *L. fermentum* и GOS, и обнаружили значительное сходство с образцами кала младенцев, получавших грудное молоко (более высокое содержание бифидобактерий, меньший pH кала) [2]. Также в недавнем метаанализе (3 исследования) было показано, что *L. fermentum* снижает частоту желудочно-кишечных инфекций на 73% у грудных детей, рожденных путем кесарева сечения. Необходимо больше исследований профилактики заболеваний, в первую

очередь инфекций желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, особенно у детей, родившихся с помощью кесарева сечения, у которых имеются проблемы с микробиомом кишечника [3].

## ОЛИГОСАХАРИДЫ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО МОЛОКА В ДЕТСКОЙ СМЕСИ И МИКРОБИОМ

Доктор Джайлз Мэйджор (Giles Major) рассказал участникам конгресса о связи между гликанами и кишечным микробиомом. Гликаны или олигосахариды человеческого молока (ОЧМ) влияют на общий состав микробиома кишечника. Грудное молоко содержит множество различных ОЧМ, которые варьируют по концентрации в зависимости от этнической принадлежности матери и периода роста ребенка. При изучении микробиома кишечника в раннем возрасте мы заметили преобладание бифидобактерий у детей на грудном вскармливании по сравнению с теми, кто получал смесь. Эти бифидобактерии важны, так как они поглощают соединения углерода и производят короткоцепочечные жирные кислоты, модулирующие проницаемость

кишечного барьера. Их источником углерода являются ОЧМ, которые микробиом расщепляет с помощью специальных ферментов под названием углеводно-активные ферменты (CAZymes). Таким образом, спектр продуцируемых углеводно-активных ферментов будет определять, какие гликаны ребенок может переварить, а тип гликанов, которые ребенок получает с пищей, будет направлять созревание микробиома на ранних этапах жизни.

В настоящее время проводится РКИ, где контрольную группу младенцев на грудном вскармливании сравнивают с детьми, получающими смесь 5-HMO-Blend. Уже есть первые результаты, которые показывают значимые различия в общем микробном разнообразии кишечника между контрольной и исследуемой группами, при этом состав микробиоты в исследуемой группе был схож с таковым у младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Докладчик предположил, что это может быть связано с усилением роста бифидобактерий, однако исследованиями это предположение пока не подтверждено.



Фото: Shutterstock.

### Список литературы

1. Shah SA, Deng L, Thorsen J, et al. Hundreds of viral families in the healthy infant gut. *bioRxiv* 2021:2021.07.02.450849.
2. Maldonado J, Gil-Campos M, Maldonado-Lobón JA, et al. Evaluation of the safety, tolerance and efficacy of 1-year consumption of infant formula supplemented with *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Lc40 or *Bifidobacterium breve* CECT7263: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2019; 19: 361.
3. Pastor-Villaescusa B, Blanco-Rojo R, Olivares M. Evaluation of the Effect of *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 on Gastrointestinal Infections in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microorganisms* 2021 ;9(7).



## ОБЗОР ПУБЛИКАЦИЙ

### МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА

#### ■ СВЯЗЬ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОЙ МЕЛАНОМЕ

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) кардинально улучшили результаты лечения распространенной меланомы. Однако не все пациенты отвечают на лечение, что может быть связано с **кишечной микробиотой**. Lee и соавт. выполнили метагеномное секвенирование методом дробовика образцов фекалий 165 пациентов с распространенной кожной меланомой, ранее не получавших ИКТ, из пяти европейских когорт. Ввиду клинических и мутационных различий между когортами их данные анализировали отдельно и не объединяли. Авторы выявили значимые различия в составе микробиоты кишечника между ответившими и не ответившими на лечение пациентами в когорте PRIMM-UK, но не в когорте PRIMM-Netherlands (NL). Кроме того, при анализе открытых баз данных (n = 147 метагеномных образцов) обнаружилась плохая воспроизводимость

предикторов ответа между когортами. Ни один микроорганизм не фигурировал в качестве биомаркера ответа на ИКТ во всех наборах данных. Тем не менее, у пациентов, ответивших на лечение, была выявлена группа микроорганизмов, включая *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Roseburia* spp. и *Akkermansia muciniphila*. Также в микробиоте у этих пациентов отмечалось повышенное содержание некоторых функциональных генов, например, ДНК-аденинметилазы. В заключение следует отметить, что, несмотря на обнаружение потенциальной группы микробиологических биомаркеров, ассоциированных с ответом на лечение ИКТ, необходимы дополнительные исследования в более крупных когортах. Также при оценке биомаркеров, которые могут быть полезны в диагностике, следует учитывать ряд клинических факторов.



**Проф. Сату Пеккала (Satu Pekkala)**

Научный сотрудник Академии Финляндии,  
Факультет спорта и здравоохранения,  
Университет Ювяскюля, Финляндия

...

Lee KA, Thomas AM, Bolte LA, et al. Cross-cohort gut microbiome associations with immune checkpoint inhibitor response in advanced melanoma. *Nat Med* 2022; 28: 535–44.



#### ■ AKKERMANSIA MUCINIPHILA В КИШЕЧНИКЕ КАК ПРЕДИКТОР КЛИНИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА БЛОКАДУ PD-1 У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Многие пациенты с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) не отвечают на лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТ), например, анти-PD-1. Согласно последним данным, некоторые представители микробиоты кишечника, особенно *Akkermansia muciniphila*, могут влиять на эффективность ИКТ у пациентов с НМРЛ. Кроме того, обнаружена связь между резистентностью к лечению и уменьшением выраженности воспаления в микроокружении опухоли. Проспективное многоцентровое

исследование Derosa и соавт. включало 338 пациентов с распространенным НМРЛ, получавших лечение ИКТ. Цель исследования заключалась в определении возможной связи между профилем метагенома микробиоты кишечника и ответом на лечение. Более высокое содержание *Akkermansia* в фекалиях на исходном уровне ассоциировалось с большей вероятностью ответа на лечение ИКТ и, соответственно, более высокой выживаемостью. Кроме того, наличие *Akkermansia* ассоциировалось с другими

потенциально связанными с прогнозом изменениями микробиоты кишечника. Несколько избирательно экспрессируемых опухолевых генов ассоциировались с ответом на анти-PD-1, из чего можно сделать вывод о том, что *Akkermansia* может способствовать миграции Т-хелперов в микроокружение опухоли. Чтобы доказать влияние *Akkermansia* на резистентность к ИКТ, авторы ввели два различных штамма *A. muciniphila* мышам, которым ранее трансплантировали фекалии пациента с резистентностью к



анти-PD-1. По сравнению с контрольными мышами, эти два штамма восстановили ответ на лечение. На сегодняшний день это крупнейшее проспективное исследование с использованием метагеномного анализа, результаты которого подтвердили, что *Akkermansia* является потенциальным прогностическим фактором для пациентов с НМРЛ, получающих ИКТ, и показали механизмы, лежащие в основе этих процессов.

✓ Derosa L, Routy B, Thomas Am et al. Intestinal *Akkermansia muciniphila* predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Nat Med* 2022; 28: 315-24.



## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ БИПОЛЯРНОМ РАССТРОЙСТВЕ: ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Единственным доказанным показанием для ТФМ является рецидивирующая инфекция, вызванная *Clostridioides difficile*. Однако вовлеченность кишечной микробиоты в развитие многих других заболеваний (например, болезни Паркинсона) предполагает дальнейшее расширение показаний для ТФМ. Микробиота кишечника также способна модифицировать многочисленные процессы, связанные с депрессией, например, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. До последнего времени не было опубликованных работ по использованию ТФМ для лечения пациентов с биполярными состояниями, но недавно в продольном исследовании Parker и соавт. представили случай 28-летнего мужчины с биполярным расстройством. В возрасте 10 лет у него развились депрессивные эпизоды. Симптомы включали тяжелое подавленное настроение, суицидальные мысли, апатию, нарушение концентрации внимания, задержку психомоторного развития и бессонницу. Симптомы сопровождалась раздражительностью и тревожностью. В возрасте 15 лет у него развился первый эпизод гипомании. Долгое время он успешно лечился с помощью лекарственных препаратов, но затем проблемы с настроением вернулись, и он самостоятельно начал принимать пробиотики (штаммы *Lactobacillus* и *Saccharomyces*). После этого наступило выраженное облегчение симптомов. Воодушевленный результатами, пациент прочитал об исследованиях микробиома и записался на участие в исследовании ТФМ. Процедуру выполнил гастроэнтеролог с помощью колоноскопии. После ТФМ пациент регистрировал свое настроение в течение 470 дней подряд: он отметил, что за несколько месяцев частота и степень тяжести эпизодов уменьшились, в результате чего удалось значительно сократить объем применяемых лекарственных препаратов. Через 12 месяцев после ТФМ пациент заявил, что у него были периоды выраженного улучшения и почти полного отсутствия биполярных симптомов, снижение дефицита внимания и гиперактивности. Хотя это лишь единичный случай, ТФМ позволила уменьшить биполярные симптомы, что доказывает необходимость проведения соответствующих исследований в более крупных когортах пациентов.

✓ Parker G, Spoelma MJ, Rhodes N. Faecal microbiota transplantation for bipolar disorder: A detailed case study. *Bipolar Disord* 2022 (ahead of print).



## ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА

### ГОНОРЕЯ У ЖЕНЩИН: СВЯЗЬ МЕЖДУ МИКРОБИОТОЙ ВЛАГАЛИЩА И СИМПТОМАМИ?

Ежегодно во всем мире регистрируется почти 90 миллионов случаев гонореи. У женщин инфекция нижних половых путей, вызванная *Neisseria gonorrhoeae*, может вызывать весьма разнообразные последствия — от полного отсутствия симптомов до цервицита. Хотя факторы, лежащие в основе этих различий, достоверно неизвестны, причиной может быть цервиковагинальная микробиота. Группа ученых недавно выяснила, что некоторые характеристики цервиковагинальной микробиоты позволяют предсказать клиническое течение гонореи у женщин.

Таковы результаты пилотного исследования в США, в котором участвовали 19 пациенток с инфекцией, вызванной *N. gonorrhoeae*. У 10 участниц были симптомы, у 9 — нет. Большинство женщин принадлежали к негроидной расе, микробиота которых в норме менее богата лактобактериями по сравнению с женщинами европеоидной расы. На *Neisseria spp.* приходилось только 0,24% бактерий, присутствовавших у всех 19 пациенток, т. е. их содержание не было

связано с наличием симптомов. Половина пациенток в каждой группе имела сочетанные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis* и/или *Trichomonas vaginalis*.

В цервиковагинальной микробиоте бессимптомных пациенток без сочетанной инфекции чаще обнаруживали микробные сообщества с преобладанием лактобактерий (в среднем 92,2% бактерий) по сравнению с симптоматическими пациентками без сочетанной инфекции (21,6%).

Напротив, у женщин с симптомами обнаруживали микробные сообщества с более разнообразными и гетерогенными бактериальными таксонами. Они состояли из смеси анаэробных бактерий, ассоциирующихся с бактериальным вагинозом: *Prevotella*, *Sneathia*, *Mycoplasma hominis* и *Bacterial Vaginosis-Associated Bacterium-1* (BVAB1) / *Candidatus Lachnocurva vaginae*.

Данные результаты получены в ходе пилотного исследования, основанного на небольшой выборке. Но это важный первый шаг, формирующий основу для проведения

новых исследований по оценке потенциально защитного эффекта вагинальной микробиоты с преобладанием *Lactobacillus* против инфекции, вызванной *N. gonorrhoeae*.

✓ Lovett A, Seña AC, Macintyre AN, et al. Cervicovaginal Microbiota Predicts *Neisseria gonorrhoeae* Clinical Presentation. *Front Microbiol* 2022; 12: 790531.

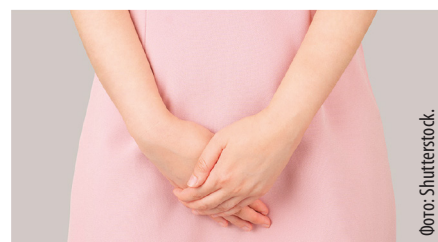






Фото: Shutterstock.

## МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

# СВЯЗЬ МЕЖДУ ВЗК И НАЛИЧИЕМ МИКРОПЛАСТИКА В СТУЛЕ

В недавнем исследовании [1] ученые обнаружили, что у людей с высокой концентрацией микропластика (МП) в фекалиях чаще развиваются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Достаточно ли этого, чтобы сделать вывод о наличии причинной связи?

**Что вы думаете о гипотезе исследователей, предполагающих, что воздействие микропластика может быть связано с развитием ВЗК или что ВЗК усиливает накопление микропластика в кишечнике?**

До 71% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) считают, что питание влияет на симптомы, а 81% придерживается элиминационной диеты в период ремиссии. Однако текущие рекомендации по питанию неоднозначны и противоречат друг другу. Уап и соавт. [1] выдвинули провокационную гипотезу о том, что микропластик (МП) может способствовать развитию ВЗК. МП — это небольшие частицы пластика (< 5 мм в диаметре), которые считаются серьезной экологической проблемой из-за чрезмерного использования пластмасс. МП распространен повсеместно, легко попадает в наш организм с пищей или даже воздухом и может накапливаться в разных органах из-за своих небольших размеров и низкой скорости разложения. Хотя в доклинических исследованиях МП вызывал нежелательные явления, связанные с нарушением обмена веществ и воспалением, его влияние на здоровье человека до конца не изучено. Авторы определяли содержание МП в фекалиях здоровых людей и пациентов с ВЗК — у последних отмечалась более высокая концентрация МП. Интересно, что концентрация МП положительно коррелировала с тяжестью заболевания. Из этого можно сделать вывод, что МП

является потенциальным триггером клинических обострений ВЗК, в то же время обеспечивая потенциальную связь между диетой и воспалением. Кроме того, оказалось, что пациенты с более высоким содержанием МП в фекалиях потребляли больше продуктов в пластиковой упаковке. Хотя напрашивается предположение, что МП способен проникать через кишечный барьер в кровь и потенциально влиять на здоровье, полученные результаты являются предварительными: важно собрать дополнительную информацию, прежде чем делать выводы, затрагивающие пациентов. Независимо от гастроэнтерологического контекста, результаты этого исследования обращают внимание на глобальные проблемы, связанные с широким использованием пластика, включая последствия для здоровья человека при попадании в организм с пищей, через товары широкого потребления и сельскохозяйственную продукцию.

**Что бы вы посоветовали пациентам с ВЗК в контексте воздействия микропластика?**

К полученным результатам стоит относиться с осторожностью. Необходимы дополнительные исследования, подтверждающие или опровергающие связь между увеличением содержания МП в фекалиях у пациентов с ВЗК и клинической тяжестью заболевания. Хотя поступление с пищей, по-видимому, является наиболее правдоподобной гипотезой, увеличение МП в организме может объясняться различными демографическими, методологическими или клиническими факторами.

Было бы интересно узнать, применимы ли эти наблюдения к другим странам, кроме Китая, где частота ВЗК неуклонно растет. У пациентов с ВЗК также есть изменения в микробиоме кишечника, нарушения всасывания, проницаемости и моторики,



**Д-р Альберто Каминеро (Alberto Caminero)**

*Факультет медицинских наук, Университет МакМастер, Научно-исследовательский институт здоровья и пищеварительной системы Семьи Фаринкомб, Факультет медицинских наук, Гамильтон, Канада*

различия в консистенции стула: все эти факторы могут влиять на выведение МП из организма. Действительно, кишечный микробиом — это сложная и разнообразная экосистема, состоящая из микроорганизмов, способных переваривать различные компоненты, включая МП, а у пациентов с ВЗК имеются нарушения со стороны микробиома. Кроме того, пациенты часто принимают различные лекарственные препараты или биопродукты (витамины, пробиотики и т. д.), чтобы контролировать симптомы заболевания, что также может косвенно повлиять на содержание МП в фекалиях.

Наконец, на симптомы ВЗК влияет питание. Есть предубеждение о пользе ультрачистых продуктов, которые часто упакованы в пластик или разлиты в бутылки (например, потребление бутилированной воды в последние десятилетия увеличилось). Поэтому даже стараясь питаться правильно, пациенты скорее всего получают микропластик из упаковок продуктов. Я советую соблюдать традиционный и хорошо переносимый рацион, готовить еду из натуральных продуктов и отказаться от обработанной и упакованной в пластик пищи. Кроме того, используя меньше пластика, мы заботимся о планете.

### Источники

• 1. Yan Z, Liu Y, Zhang T, Zhang F, Ren H, Zhang Y. Analysis of Microplastics in Human Feces Reveals a Correlation between Fecal Microplastics and Inflammatory Bowel Disease Status. *Environ Sci Technol* 2022; 56: 414–21.

## НОВОСТИ

### ❖ ФОНД ПО ИЗУЧЕНИЮ МИКРОБИОТЫ «БИОКОДЕКС»

#### МЕЖДУНАРОДНЫЙ ГРАНТ 2023: КТО ПОВТОРИТ УСПЕХ ПРОФЕССОРА СОРЕНСЕНА?

В апреле 2022 года международный научный комитет Фонда по изучению микробиоты «Биокодекс» наградил профессора Сёрена Йоханнеса Соренсена из Копенгагенского университета за его исследовательский проект «Связь между характеристиками резистома в ранний период жизни и созреванием микробиома». Этот грант позволит проф. Соренсену и его команде уточнить недавно полученные нами данные об удивительно большом содержании генов резистентности в кишечном микробиоме детей в первый год жизни.

Открыт прием заявок на участие в конкурсе проектов в рамках научно-исследовательского гранта за 2023 год. Тема: **«Новые микробные метаболиты и их функциональное влияние на кишечную слизистую»**. Подать заявку можно до 30 ноября 2022 года (apply@BiocodexMicrobiotaFoundation.com). Международный научный комитет объявит победителя в марте 2023 года.



### ❖ ИНСТИТУТ МИКРОБИОТЫ «БИОКОДЕКС»

#### НАШ ИНСТИТУТ ТЕПЕРЬ В LINKEDIN: ЗНАНИЯ — СИЛА!



Кроме Facebook и Twitter, Институт микробиоты «Биокодекс» теперь есть и в LinkedIn — информация о важности микробиоты стала еще доступнее. Здесь мы будем регулярно публиковать:

- новости о ежегодных инициативах;
- информацию об участии в мероприятиях, посвященных микробиоте;
- интервью и фото исследовательских команд по всему миру.

А еще будем подробно рассказывать об инструментах для помощи медицинским работникам в повседневной практике и о важной роли микробиоты. Следите за новостями!

Институт микробиоты «Биокодекс» в социальных сетях:



**LinkedIn:** Институт микробиоты «Биокодекс» — новости о событиях, исследователях и инструментах.



**Twitter:** @microbiota\_inst — канал для медицинских работников с новостями о микробиоте.



**Facebook:** «Мое здоровье, моя микробиота» — образовательные материалы для широкой аудитории, посвященные важности микробиоты для здоровья.



**YouTube:** Институт микробиоты «Биокодекс» — видео, интервью и другие материалы Института.

Присоединяйтесь к сообществу микробиоты!

#### Редакторы

**Д-р Максим Прост (Maxime Prost), MD**  
Директор по медицинским вопросам во Франции

**Марион Лемуар (Marion Lenoir), PhD**  
Менеджер по международным медицинским вопросам

#### Редакторская группа

**Перрин Хьюгон (Perrine Hugon), PharmD, PhD**  
Менеджер группы обмена научной информацией о микробиоте

**Оливье Вальке (Olivier Valcke)**  
Шеф-редактор и менеджер по связям с общественностью

**Эмили Фаржье (Emilie Fargier), PhD**  
Менеджер группы обмена научной информацией о микробиоте

#### Обзорная статья

**Проф. Шан М. Дж. Хеммингс (Sian M. J. Hemmings)**  
Кафедра психиатрии медицинского факультета Университета Стелленбош, Тайгерберг, Южная Африка

#### Комментарии к статье -

##### Раздел, посвященный взрослым

**Проф. Гарри Сокол (Harry Sokol)**  
Отделение гастроэнтерологии и нутрициологии, Больница Сен-Антуан, Париж, Франция

#### Комментарии к статье — раздел, посвященный взрослым

**Проф. Эммануэль Мас (Emmanuel Mas)**

Отделение гастроэнтерологии и нутрициологии, Детская больница, Тулуза, Франция

#### Микробиота и Covid-19

**Д-р Джей Пател (Jay Patel)**

Ашерский институт медико-санитарных наук и информатики, Эдинбургский университет, Соединенное Королевство

#### Обзор Конгресса

**Проф. Коэн Хьюсентруйт (Koen Huysentruyt)**

Отделение детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии, Детский центр кишечной реабилитации (BCIRC), Брюссель, Бельгия

#### Обзор публикаций

**Проф. Сату Пеккала (Satu Pekkala)**

Научный сотрудник Академии Финляндии, Факультет спорта и здравоохранения, Университет Ювяскюля, Финляндия

#### Мнение экспертов

**Д-р Альберто Каминеро (Alberto Caminero)**

Факультет медицинских наук, Университет МакМастер, Научно-исследовательский институт здоровья и пищеварительной системы Семьи Фарнкомб, Факультет медицинских наук, Гамильтон, Канада

#### Исполнители

##### Редактор:

«Джон Либби Евротекст»  
(John Libbey Eurotext)  
Bât A /30 rue Berthollet,  
94110 Arcueil, France (Франция)  
www.jle.com

##### Директор издания:

Жиль Кан (Gilles Cahn)



##### Графический дизайн:

Агентство «Уэлком»  
(Wellcom)

##### Реализация:

«Скрипториа-креа»  
(Scriptoria-crea)

##### Фотографии:

Фото на обложке:  
Candida albicans - Shutterstock

ISSN : 2782-0505