

# Микобиом и дисмикобиоз кишечника: клиническое значение и терапевтические возможности

А.И.Хавкин<sup>1-3</sup>, С.И.Ситкин<sup>4-6</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е.Вельтищева  
Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова,  
Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород,  
Российская Федерация;

<sup>3</sup>Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения  
Московской области, Москва, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург,  
Российская Федерация;

<sup>5</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург,  
Российская Федерация;

<sup>6</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Микобиом кишечника составляет не более от 0,1% его микробиоты, однако он играет важную роль в здоровье и болезни человека. Равновесие микобиома влияет на стабильность микробиома, при этом взаимодействие между бактериями и грибами кишечника может быть как полезным, так и губительным для последних. Взаимодействие микобиома с макроорганизмом осуществляется путем модуляции иммунной системы хозяина и влияния на его метаболизм, что может, в свою очередь, модулировать исход заболевания. Грибковый дисбиоз кишечника, который мы предлагаем называть дисмикобиозом, тесно связан не только с расстройствами желудочно-кишечного тракта, такими как воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, целиакия, колоректальный рак, аденокарцинома протоков поджелудочной железы, но и с различной внекишечной патологией, включая хронические заболевания печени, нарушения обмена веществ и неврологические расстройства. Изучение механизмов, лежащих в основе дисмикобиоза кишечника, поможет установить новые диагностические и терапевтические мишени для воспалительных и других заболеваний человека. Модулирование микобиома кишечника является многообещающей терапевтической стратегией, включающей в том числе применение диетических вмешательств, пробиотиков, как бактериальных, так и грибковых, и нетоксичных метаболитов.

**Ключевые слова:** *Candida albicans*, микобиом кишечника, дисмикобиоз, воспалительные заболевания кишечника, грибковые метаболиты, пробиотики, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae*

**Для цитирования:** Хавкин А.И., Ситкин С.И. Микобиом и дисмикобиоз кишечника: клиническое значение и терапевтические возможности. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(1): 124–135. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-124-135

## Gut mycobiome and dysmycobiosis: clinical significance and therapeutic perspectives

A.I.Khavkin<sup>1-3</sup>, S.I.Sitkin<sup>4-6</sup>

<sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National  
Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation;

<sup>3</sup>Research Clinical Institute of Childhood Ministry of Health of the Moscow region, Moscow, Russian Federation;

### Для корреспонденции:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии; главный научный сотрудник отдела педиатрии Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области, главный научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2  
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Статья поступила 17.01.2023, принята к печати 28.02.2023

### For correspondence:

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, Chief Researcher of the Department of Gastroenterology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Institute of Medicine, Belgorod National Research University

Address: 2 Taldomskaya st., Moscow, 125412, Russian Federation  
ORCID: 0000-0001-7308-7280

The article was received 17.01.2023, accepted for publication 28.02.2023

<sup>4</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>5</sup>I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>6</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

The gut mycobiome comprises no more than 0.1% of its microbiota; however, it plays an important role in human health and disease. The balance of the mycobiome affects the stability of the microbiome, while the interaction between gut bacteria and fungi can be both beneficial and detrimental to the latter. The interaction between the mycobiome and the host is achieved through modulating the immune system and affecting the metabolism, which, in turn, can modulate the outcome of the disease. Fungal gut dysbiosis, for which we propose the term “dysmycobiosis”, is closely related not only to gastrointestinal disorders (such as inflammatory bowel diseases, irritable bowel syndrome, celiac disease, colorectal cancer, and pancreatic ductal adenocarcinoma), but also to various extraintestinal pathologies, including chronic liver disease, metabolic disorders, and neurological disorders. The investigation of the mechanisms underlying gut dysmycobiosis will promote the development of novel diagnostic and therapeutic targets for inflammatory and other human diseases. Gut mycobiome modulation is a promising therapeutic strategy encompassing dietary interventions, probiotics (both bacterial and fungal), and non-toxic metabolites.

**Key words:** *Candida albicans*, gut mycobiome, dysmycobiosis, inflammatory bowel disease, fungal metabolites, probiotics, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae*

**For citation:** Khavkin A.I., Sitkin S.I. Gut mycobiome and dysmycobiosis: clinical significance and therapeutic perspectives. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2023; 18(1): 124–135. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-124-135

**К**ишечник человека представляет собой сложную экосистему, населенную огромным количеством микроорганизмов, включая бактерии, грибы, археи и вирусы [1]. При этом изучение микробиома кишечника привлекает наибольшее внимание из-за обилия именно бактерий. Однако, учитывая многообразие микроорганизмов, относящихся к разным царствам и сосуществующих в одних и тех же биотопах, ограничиться изучением лишь бактерий – самый короткий путь к непониманию всей сложности и многогранности процессов, происходящих в пищеварительном тракте. И в этом контексте интерес вызывают исследования микробиома (микомы, микобиоты). Это термин используется для описания грибкового сообщества в структуре микробиома в целом, его влияния на здоровье и патологию человека [2]. Кроме того, ограниченность исследований микробиома кишечника можно объяснить двумя причинами: относительно незначительной представленностью грибов в кишечнике по сравнению с остальными популяциями и традиционно используемыми культуральными методами, что ограничивает понимание микобиоты во всем ее многообразии [3, 4]. Однако достижения в области технологий метагеномного секвенирования и биоинформационного анализа позволили в большей степени понять сложность грибковых сообществ. Также излишне напоминание о безусловной роли микобиоты в патогенезе различных заболеваний, ее способности модулировать иммунный ответ хозяина, являться фактором риска иммунологических нарушений у генетически восприимчивых индивидуумов и быть резервуаром для оппортунистических патогенов у иммунокомпрометированных пациентов [4–7]. Грибковый дисбиоз, который мы предлагаем называть дисмикобиозом, тесно связан не только с расстройствами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такими как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), синдром раздраженного кишечника (СРК), целиакия, колоректальный рак, аденокарцинома протоков поджелудочной железы, реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток, но и с различной внекишечной патологией, включая хронические заболевания печени, нарушения обмена веществ и неврологические расстройства [8].

### Микобиом кишечника

Показано, что грибы – лишь незначительный компонент микробиома кишечника и составляют не более 0,1% от общего количества микроорганизмов [1, 4]. В настоящее время нет единого представления о здоровом микробиоме кишечника из-за множества факторов: низкая численность и разнообразие, временная нестабильность на протяжении всего периода онтогенеза, а также высокая межпопуляционная и внутривидовая изменчивость [8, 9]. В большинстве исследований отмечено, что *Ascomycota*, *Zygomycota* (ввиду отсутствия монофилетичности зигомицеты в настоящее время входят в основном в состав *Mucoromycota* и *Zoopagomycota*) и *Basidiomycota* являются наиболее преобладающими таксонами в пищеварительном тракте в порядке убывания [8–12]. Основные виды грибов принадлежат к родам *Candida*, *Cryptococcus*, *Malassezia*, *Aspergillus*, *Saccharomyces*, *Galactomyces*, *Trichosporon* и *Cladosporium* [13, 14]. В рамках проекта Human Microbiome Project (HMP) показано, что в микобиоте кишечника в основном доминируют *Malassezia*, *Candida* и *Saccharomyces*, причем *Saccharomyces cerevisiae*, *Malassezia restricta* и *Candida albicans* идентифицированы в 96,8; 88,3 и 80,8% образцов соответственно [9–11]. Результаты более ранних исследований с использованием культурального анализа показали, что <30% видов грибов присутствуют в кишечнике человека [14–16]. Хотя микобиом кишечника менее разнообразен по сравнению с бактериальным сообществом, более поздние исследования существенно расширили перечень грибов, представленных в кишечнике 14 родами (*Saccharomyces*, *Candida*, *Malassezia*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Galactomyces*, *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Geotrichum*, *Cryptococcus*, *Pichia*, *Exophiala*, *Cladosporium* и *Mucor*) и 90 видами [17].

Для изучения микробиома используют различные методы [18]. Наиболее распространенный метод – культуральный (посев биоматериала на питательные среды с дальнейшим изучением чистой культуры грибов) – может быть использован как начальный этап, поскольку значительная часть микобиоты некультивируемая. Альтернативные методы – молекулярно-генетические – дают возможность изучения микробиома во

всех его аспектах и многообразии. Однако следует отметить существенные расхождения между данными, полученными культуральными и культурально-независимыми методами [18]. Основные молекулярно-генетические методы исследования микобиома – секвенирование ампликона гена 18S рНК, специфичного для грибов, и ампликонов областей ITS1 и ITS2, а также метагеномное shotgun-секвенирование [19, 20].

### Микобиом и процесс контаминации

Молоко здоровой матери содержит грибковую фракцию с сохраненной вертикальной передачей от матери к ребенку [21–23], ее нагрузка была оценена в  $10^5$  клеток/мл [24], причем основную часть составляют *Saccharomyces*, *Malassezia*, *Alternaria*, *Rhodotorula* и *Candida* spp. [25, 26]. Известно, что *Malassezia* и *Davidiella* spp. составляют «ядро» микобиома; в частности, *Malassezia globosa* обнаруживается во всех образцах молока здоровой женщины, но отсутствует во всех образцах, вызванных маститом, что свидетельствует о том, что мастит может вызвать грибковый дисбиоз [27]. Среди дрожжей *Debaryomyces hansenii* является доминирующим видом при грудном вскармливании, тогда как *S. cerevisiae* становится доминирующим видом при отлучении от груди [27]. Кроме того, при изучении грибковой контаминации младенцев обнаружено, что схожий профиль микобиома кишечника выявлен у индивидуумов с одинаковой историей жизни и окружающей средой [28, 29].

Исследования микобиоты кишечника и грудного молока в младенчестве показали вариации в зависимости от географического положения, способа родов, гестационного возраста и факторов, связанных с матерью во время беременности. Был проведен метагеномный анализ микобиоты 44 переходных и зрелых видов грудного молока в пяти различных группах: у матерей при нормальных спонтанных родах, кесаревом сечении, преждевременных, маленьких для гестационного возраста («small for date») и больших для гестационного возраста младенцев. Грибы были обнаружены в 80 из 88 образцов. В группе матерей с нормальными спонтанными родами композиция грибов была более однородной по сравнению с другими группами ( $p < 0,05$ ). В переходных образцах грудного молока наиболее распространенными видами были *S. cerevisiae* (33,3%) и *Aspergillus glaucus* (27,4%). В то время как *A. glaucus* (33,7%) был вторым наиболее распространенным видом в зрелом молоке, *S. cerevisiae* исчез ( $p < 0,01$ ), а *Penicillium rubens* стал наиболее представленным видом (35,5%) ( $p < 0,05$ ). Среди группы с нормальными спонтанными родами наиболее распространенным видом была *M. globosa* как в переходном, так и в зрелом молоке. Напротив, *S. cerevisiae* был наиболее распространенным видом в переходном грудном молоке (45,0%) в группе с кесаревым сечением, но исчез в зрелом молоке ( $p < 0,01$ ). В переходном молоке *M. globosa* был представлен только 6,0–9,0% таксонов в группах с преждевременными родами, родивших маленьких и больших для гестационного возраста. В переходном и зрелом молоке в этих группах наиболее распространенными видами были *A. glaucus* и *P. rubens*. В образцах зрелого молока *P. rubens* более распространен в группе с кесаревым сечением, преждевременными родами и родившими крупного ребенка для соответ-

ствующего срока гестации, чем в группах нормальных спонтанных родов ( $p < 0,05$  для всех). То есть, несмотря на то, что грибы составляют лишь очень небольшую часть микобиома грудного молока, наблюдались некоторые изменения в составе микобиоты грудного молока в группах кесарева сечения, преждевременных, маленьких и больших новорожденных для срока гестации по сравнению с группой нормальных спонтанных родов, а также различия между переходным и зрелым грудным молоком [30].

На состав микобиома может влиять рацион младенца. Например, виды *Candida* были выявлены при кормлении грудью женщинами с симптомами кандидоза молочной железы [31]. Выявлено несколько видов грибов у младенцев с экстремально низкой массой тела при рождении в постнатальном периоде. Эти грибки включают *S. cerevisiae*, затем *Candida* spp., *Cladosporium* spp. и *Cryptococcus* spp. [32]. В другом исследовании с использованием комбинированной технологии NGS (нацеленной на грибковые ITS2-ампликоны) с qPCR-анализом также сообщалось об отсутствии грибкового разнообразия и богатства у 11 младенцев. Наиболее распространенными грибами, идентифицированными в этом исследовании, были *C. albicans*, *Candida parapsilosis* и *Leptosphaerulina*, причем *C. albicans* была обнаружена у всех младенцев. Авторы предположили, что относительно низкое разнообразие грибов у младенцев по сравнению со взрослыми может быть обусловлено возрастным фактором, когда эти младенцы, возможно, еще не полностью колонизированы огромным количеством различных видов грибов. Кроме того, авторы подчеркнули сложность обнаружения грибов с низкой численностью, где низкие уровни *C. parapsilosis* и *Candida krusei* были обнаружены в нескольких образцах; однако с помощью видоспецифической qPCR их присутствие было обнаружено только в одном образце [33]. С другой стороны, исследование, проведенное с помощью культурального анализа, продемонстрировало, что у младенцев и детей раннего возраста грибковое богатство выше, чем у взрослых [34].

Таким образом, разнообразие микобиома, время и механизм контаминации кишечника, влияние генетических и экологических факторов, а также вклад грибов в фенотип микобиома еще предстоит изучить.

### Микобиом кишечника и взаимодействие с бактериями

Экосистема кишечника – это многокомпонентная среда, место обитания представителей различных царств, начиная с вирусов и кончая многоклеточными эукариотами, которые находятся в постоянном, сложном взаимодействии [35]. Диалог между грибами и бактериями изучается на модели, когда после индукции дисбиоза в кишечнике проводится лечение противогрибковыми или антибактериальными препаратами. Антибиотики, специфические для анаэробных бактерий, или антибиотики широкого спектра действия могут оказывать различное воздействие на активность грибов *C. albicans*, которые, будучи введенными мышам после воздействия антибиотиков, могут значительно изменить микобиом кишечника от уровня филума до уровня семейства, и эти изменения в долгосрочной перспективе необратимы [4, 36]. Применение всего лишь однократного курса антибиотиков у детей раннего возраста приводило к значительному сдвигу

в грибковом составе кишечника, характеризующемуся более высокой относительной численностью *Candida* spp., а также более высоким разнообразием и богатством микобиоты [37]. Таким образом, аномальный состав микобиоты кишечника после применения антибиотиков наряду с бактериальным дисбиозом может стать причиной развития долгосрочных нежелательных эффектов антибиотикотерапии.

Кроме того, равновесие микобиома влияет на стабильность микробиома, что продемонстрировано на мышинной модели декстрансульфат натрия (DSS)-индуцированного колита. В этой модели было обнаружено, что назначение мышам противогрибкового препарата значительно сократило грибковое разнообразие наряду с увеличением разнообразия патогенных бактерий, что, в свою очередь, усугубляло тяжесть воспаления колита [38]. С другой стороны, показано, что комменсальные грибы, такие как *C. albicans* или *S. cerevisiae*, могут функционально заменить кишечные бактерии в случае бактериального дисбиоза после воздействия антибиотиков. Более того, эти виды грибов обеспечивают защиту от колита и инфекции, вызванной вирусом гриппа А, благодаря смягчению повреждений слизистой ткани и ослаблению иммунной модуляции [39]. Другим ярким примером грибково-бактериального взаимодействия является секреция внеклеточных ферментов (фосфатазы и протеазы) *Saccharomyces boulardii*, которые помогают деактивировать токсины, вырабатываемые *Clostridioides difficile* и *Escherichia coli* [4, 40]. Кроме того, исследования показали, что *Ruminococcus gnavus* и *C. albicans* могут поражать кишечник, разрушая муциновый слой муколитическими ферментами [41]. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) – метаболиты бактериальной флоры – ингибируют рост гиф *C. albicans* через сигнальный путь мишени рапамицина (TOR) [42]. Кроме того, из-за взаимодействия грибов и бактерий имеет место неблагоприятное воздействие на макроорганизм через секрецию провоспалительных цитокинов, которые приводят к апоптотической гибели клеток и/или их окислительному повреждению [43]. Грибки и бактерии взаимодействуют друг с другом в среде обитания – «смешанной видовой биопленке». Это помогает устойчиво колонизировать и выживать в специфических средах, таких как кишечник, кожа и ротовая полость. Кроме того, эта смешанная биопленка может обеспечивать дополнительную защиту от антимикробных агентов и уклонения от иммунитета хозяина [44], обеспечивая взаимные преимущества как для бактериальных, так и для грибковых клеток. Грибки могут усилить свои детерминанты вирулентности в среде обитания биопленки, увеличивая способность инвазии в организм хозяина посредством индукции гиф и производства внеклеточных ферментов, таких как аспаргиновые протеиназы. Между тем бактерии могут извлекать выгоду из этой среды обитания за счет повышения их устойчивости к антимикробному лечению [44]. Продemonстрировано быстрое образование смешанных биопленок между *Trichosporon asahii* и *Staphylococcus simulans* или *C. albicans* и *Citrobacter freundii* *in vitro*, показывая тесную связь между грибковыми и бактериальными клетками [45]. Выявлено образование биопленки, включающей *Candida tropicalis*, *Saccharomyces marcescens* и *E. coli* в модели *in vitro* [46]. Производство

липополисахаридов *S. marcescens* и *E. coli* усиливает созревание грибковой биопленки [47, 48].

Взаимодействие между бактериями и грибами кишечника может быть как полезным, так и губительным для последних. Так, например, лактат, продуцируемый молочнокислыми бактериями кишечника, может запускать маскировку ключевого патоген-ассоциированного молекулярного паттерна (PAMP) на клеточной поверхности *C. albicans* и других патогенных видов *Candida*, снижая видимость грибка для иммунной системы человека и позволяя ему уклониться от иммунного ответа [49]. С другой стороны, *Serratia marcescens*, сама являясь патогенным микроорганизмом, с помощью системы секреции VI типа (T6SS) может доставлять токсичные эффекторные белки Tfe1 и Tfe2 непосредственно в клетки грибов, включая патогенные виды *Candida*, способствуя их гибели [50].

Таким образом, доказано существование тесной связи между грибковыми и бактериальными клетками. Более глубокий анализ может дать нам больше информации о патогенезе заболеваний ЖКТ, обусловленном этим межцарственным взаимодействием.

#### Микобиом кишечника и взаимодействие с макроорганизмом

Проведенные исследования показали, что грибы участвуют в работе оси кишечник–мозг [51]. Примером коммуникации микобиом–кишечник–мозг является исследование ассоциации кишечных грибковых компонентов у пациентов с СРК и на модели висцеральной гиперчувствительности. Авторы наблюдали микобиомный дисбиоз при висцеральной гиперчувствительности, а введение фунгицида способствовало улучшению состояния [52]. Грибки взаимодействуют с иммунитетом хозяина [5]. При этом дектин-1 (или CLEC7A) является одним из наиболее важных рецепторов распознавания образов патогенности в формировании противогрибкового иммунитета [16, 17, 22]. Дектин-1 – член суперсемейства лектинов С-типа/С-типа лектиноподобного домена (CTL/CTLD) и преимущественно экспрессируется на миелиновых клетках. Это небольшой гликопротеиновый мембранный рецептор II типа с внеклеточной складкой лектин-подобного домена С-типа и цитоплазматическим доменом с мотивом активации на основе тирозина иммунорецептора. Как уже отмечено, дектин-1 распознает различные  $\beta$ -1,3-связанные и  $\beta$ -1,6-связанные глюканы грибов и растений и, таким образом, играет роль во врожденном иммунном ответе. При воздействии грибов он активирует тирозинкиназу Syk, вызывая мощный окислительный взрыв за счет образования реактивных форм кислорода.

Важность дектина-1 была показана в экспериментальной модели DSS-индуцированного колита, где у моделей с нокаутом гена дектина-1 наблюдался более тяжелый колит по сравнению с мышами дикого типа. Кроме того, увеличение в родах *Candida* и *Trichosporon* и уменьшение в роде *Saccharomyces*, наряду с увеличением провоспалительных цитокинов, интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-17 (IL-17) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), также усугубляли воспаление [22]. Клинические исследования указывают на то, что полиморфизмы в гене дектина-1, вероятно, способствуют обострению заболевания у пациентов с язвенным колитом (ЯК) [4]. Кроме того, другие

данные также показали, что дефицит дектина-1 связан с повышенной колонизацией видами *Candida* у пациентов с трансплантацией органов [4, 53]. Эти исследования свидетельствуют о защитной роли дектина-1 при грибковой инфекции и его важности для контроля роста грибов.

Каспазный рекрутинговый домен-содержащий белок 9 (CARD9) – критически важная молекула для активации противогрибковых рецепторов, включая рецепторы С-лектина (CLR), – также участвует в защите от грибов. При индуцированном колите CARD9-нокаутные модели имели повышенное количество противогрибковых антител и тяжесть колита уменьшалась после противогрибкового лечения, что указывает на защитную роль сигнализации CARD9 против грибов [54].

IL-17 – эффекторный цитокин для Th-17 клеток, участвует в мукозальном иммунном ответе против грибов. Его роль при грибковых инфекциях слизистых оболочек ЖКТ была задокументирована как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях [55–57]. Тем не менее остается неясным влияние IL-17 на микобиоту кишечника. Сообщалось, что более высокая частота грибковых инфекций наблюдались у пациентов с болезнью Крона (БК) после блокады IL-17A, что указывает на возможную роль пути IL-17 в регуляции грибковых сообществ в кишечнике [58]. Высказано предположение о важной роли IL-17 против оппортунистических *C. albicans* [55]. С другой стороны, IL-22, схожий с IL-17, также тесно связан с мукозальным иммунным ответом против грибов. Было показано, что IL-22 регулирует развитие грибов в ЖКТ, при этом модели, лишённые IL-22, более склонны к кандидозу после внутрижелудочного введения *C. albicans* [4]. Кроме того, IL-17 и IL-22 являются мощными индукторами антимикробных пептидов эпителиальными клетками, которые играют неоспоримую роль в санации слизистой от *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. [4, 59].

Взаимодействие между микобиомом кишечника и иммунной системой макроорганизма может модулировать исход заболевания. Известен защитный эффект *S. boulardii* при колите, вызванном *C. difficile*. Показано, что введение *S. boulardii* стимулирует выработку кишечного иммуноглобулина А (IgA) против токсина А *C. difficile* [4]. Также сообщают о противовоспалительном эффекте *S. boulardii* у пациентов с ВЗК, в основном через ингибирование Т-клеток и активированных дендритных клеток (ДК), снижении уровня провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$  и IL-6, и увеличение выработки противовоспалительного цитокина IL-10, который впоследствии способствует восстановлению эпителия [60].

Кроме того, кишечные грибы могут изменять функцию фагоцитов посредством секретируемых ими соединений. Так, гифы *C. albicans* способны секретировать цитолитический токсин кандидализин, являющийся ключевым фактором активации иммунных клеток хозяина. Кандидализин индуцирует NLRP3-инфламмосомозависимое созревание IL-1 $\beta$  в макрофагах и ДК посредством индукции оттока K<sup>+</sup>. *Candida* также секретирует аспарагиновые протеазы, такие как SAP3 и SAP6, которые активируют независимые от CLR ответы моноцитов, макрофагов и ДК с помощью активных форм кислорода и индукции оттока K<sup>+</sup> [61].

Показано перекрестное взаимодействие между иммунной системой, грибами и бактериями, когда толстая кишка

у Clec7a<sup>-/-</sup> мышей была защищена *Lactobacillus murinus*, которые влияли на Treg в отсутствие *Candida*. Тем не менее присутствие *C. tropicalis*, по-видимому, устраняет этот защитный эффект и усиливает кишечное воспаление [62]. Колонизация *Candida* у мышей Card9<sup>-/-</sup> также снижает популяции триптофан-метаболизирующих бактерий, включая лактобациллы, и утяжеляет течение колита. Уменьшение количества лактобацилл сопровождается снижением уровня ариловых углеводородных рецепторов, Reg3g, Reg3b и экспрессии IL-22 в толстой кишке [63]. Кроме того, адаптерный белок CARD9 обеспечивает защиту от рака толстой кишки через ограничение микобиоты путем усиления пролиферации миелоид-производных супрессорных клеток в эксперименте [64].

Таким образом, грибы *S. cerevisiae* и *C. albicans* способны в значительной степени изменять иммунный ответ. Например, хитин из *S. cerevisiae* обуславливает иммунный ответ через моноциты, в зависимости от штамма, путем усиления выработки TNF- $\alpha$  и IL-6 и посредством прямой антимикробной активности при стимуляции TLR бактериальными и грибковыми лигандами [65]. Аналогично, *C. albicans* может вызывать иммунный ответ наряду с функциональным перепрограммированием моноцитов, что обеспечивает защиту от повторной инфекции [66]. Все это важно для поддержания иммунного гомеостаза кишечника и обеспечивает защиту хозяина против вторгающихся патогенов. Возможность *C. albicans*, *S. cerevisiae* и *Aspergillus fumigatus* модулировать экспрессию IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF может реализоваться и в виде модулирования серотонинергической активности мозга, когда цитокины преодолевают гематоэнцефалический барьер и стимулируют гипоталамус [65, 67–69]. Показано влияние кишечного микобиома и на экстракишечные иммунные реакции. Например, отмечено обострение респираторного аллергоза, сопровождающегося изменением кишечной микобиоты, до введения флуконазола у моделей с DSS-индуцированным колитом. Дисмикобиоз выражался в виде пролиферации *Wallemia sebi*, *Aspergillus amstelodami* и *Epicoccum nigrum* и уменьшения численности *Penicillium brevicompactum* и *C. tropicalis* [70].

### Микобиом кишечника и диета

Диета может быть одним из определяющих факторов в изменении состава микобиоты кишечника у разных людей. При исследовании связи между диетой и микобиотой было идентифицировано 66 грибковых родов, причем *Candida*, *Cladosporium* и *Saccharomyces* явились наиболее часто встречающимися. Высказано предположение, что высокая распространенность *Saccharomyces* может быть обусловлена употреблением дрожжесодержащих продуктов, таких как пиво и хлеб, в то время как высокий уровень *Candida* сильно коррелировал с недавним потреблением углеводов. Хотя это исследование выявило различные грибковые сообщества в кишечнике, одна из проблем заключается в том, являются ли эти представители микобиоты постоянными обитателями кишечника или просто транзитными [11]. Другое исследование показало, что краткосрочная диета, состоящая как из животных, так и растительных продуктов, изменяет структуру микробного сообщества, в том числе и грибкового (*Scopulariopsis*, *Penicillium*, *Debaryomyces* и *Candida*), которые

были идентифицированы в ходе наблюдения [71]. Более того, диетотерапия и антибиотики, по-видимому, уменьшают обилие грибковых видов у пациентов с БК [72].

Следует учитывать, что грибки ферментированных продуктов питания могут способствовать воспалению в кишечнике. Так, *D. hansenii* – грибок, содержащийся во многих ферментированных сырах, – накапливается в воспаленных участках кишечника пациентов с БК. Изоляты *D. hansenii* ингибируют регенерацию кишечных крипт при экспериментальном ВЗК у мышей и препятствуют заживлению слизистой оболочки кишечника путем индукции воспалительной молекулярной оси «интерфероны типа 1 – хемокин CCL5» [73].

### Микобиота и ее метаболиты

С момента выделения пенициллина из грибка *Penicillium notatum* сэром Александром Флемингом в 1928 г. началась эра использования грибов в медицинских целях. Грибы играют незаменимую роль в пищевой, биотехнологической и фармацевтической промышленности, обладая потенциалом в производстве широкого спектра метаболитов, которые могут применяться в лекарственных или терапевтических целях. Например, гризеофульвин, выделенный из *Penicillium griseofulvum*, служит в качестве антимикотического препарата [74], фузидовая кислота из *Fusidium coccineum* [75] и цефалоспорины из *Acremonium chrysogenum* действуют как антибактериальные агенты, ловастатин, выделенный из *Aspergillus terreus*, и мевастатин из *Penicillium citrinum* [76] могут быть использованы в качестве липидопонижающих средств. Некоторые штаммы *Exophiala* продуцируют экзофильную кислоту, способную ингибировать вирусы гепатита В и D [77].

Кроме того, такие виды грибов, как *S. boulardii*, *C. albicans* и *S. cerevisiae*, могут выделять такие молекулы, как фарнезол, фузидовые спирты, тирозол и жирные кислоты, которые являются авторегуляторными молекулами роста. Они позволяют грибковым клеткам регулировать адгезию, переход дрожжей в гифы и образование биопленки, что, в свою очередь, способствует колонизации, инвазии и распространению в организме хозяина [78].

С другой стороны, полисахарид  $\beta$ -1,3-глюкан – молекула грибкового происхождения, содержащаяся во внутренней клеточной стенке *C. albicans*, – имеет тесную связь с иммунитетом хозяина. Показано, что  $\beta$ -1,3-глюкан может регулировать иммунный ответ через моноциты путем эпигенетического метилирования гистонов, генерируя иммунный ответ при повторном заражении грибами [4, 5].

Непробиотический штамм *S. cerevisiae* RM11 способен модулировать метаболизм пуринов и повышать продукцию мочевой кислоты, усугубляя тем самым течение колита у мышей [79]. Кишечные дрожжевые грибки *Pichia kudriavzevii*, *C. albicans* и *Candida glabrata* могут быть связаны видо- и штаммоспецифическим образом с патофизиологией неалкогольного стеатогепатита посредством зависимого от фруктозы эндогенного производства этанола и триглицеридов [80].

*S. boulardii* способен вырабатывать низкомолекулярный, растворимый в воде противовоспалительный фактор, который влияет на сигнальный путь NF- $\kappa$ B. Он также

помогает сохранить целостность плотного соединения между энтероцитами в тонкой кишке и модулирует сигнальную трансдукцию во время энтеропатогенной инфекции *E. coli* [81]. Кроме того, *S. boulardii* применяется для лечения различных желудочно-кишечных расстройств. Здесь надо отметить, что *S. boulardii* обычно относят к отдельным видам в пределах рода *Saccharomyces*, несмотря на то, что они генетически близки и имеют сходный кариотип с модельными дрожжами *S. cerevisiae*. Несмотря на поразительное родство в молекулярной филогении и типировании, *S. boulardii* обладает идентифицируемыми отличительными чертами, физиологически и метаболически отличаясь от *S. cerevisiae*. Штаммы *S. boulardii* не способны продуцировать аскоспоры, переходить в гаплоидную форму или использовать галактозу в качестве источника углерода. Они более устойчивы к температурным и кислотным стрессам, но менее устойчивы к солям желчных кислот. Исследования показывают, что все штаммы *S. boulardii* различного происхождения принадлежат к четко ограниченному кластеру внутри видов *S. cerevisiae*. Следовательно, их следует рассматривать как разные штаммы одного и того же вида [4].

*S. boulardii* также может оказывать трофическое действие на энтероциты кишечника через эндолуминальное высвобождение полиаминов. Ежедневный прием лиофилизированного *S. boulardii* значительно увеличивает активность суказы и мальтазы в кишечнике, что обусловлено высвобождением спермина и спермидина. Между тем *S. boulardii* вырабатывает сериновую протеазу 54 кДа, которая может непосредственно ингибировать токсины А и В *C. difficile* в слизистой оболочке толстой кишки [4]. Кроме того, он также продуцирует фосфатазу 63 кДа, которая деградирует эндотоксин кишечной палочки путем дефосфорилирования [4, 33]. В другом исследовании также был задокументирован эффект каприновой кислоты, продуцируемой *S. boulardii*, на индуцирование адгезии, переход дрожжей в гифы и образование биопленки [82]. Применение *S. boulardii* увеличивает количество КЖК, особенно бутирата [83].

Некоторые из молекул, полученных из грибов, опосредуют взаимодействие между грибами и бактериями. Так, этанол из *S. cerevisiae* способен вызывать рост *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter haemolyticus* и *Acinetobacter radioresistens in vitro* [84]. Фарнезол, небольшая молекула, производимая *C. albicans*, также может изменять регуляцию кворумного зондирования у *Pseudomonas aeruginosa* [85].

### Воспалительные заболевания кишечника и микобиота

В ряде работ показана причинно-следственная связь между микобиомом кишечника и ВЗК. Например, обнаружены не только различия мукозальной и фекальной микобиоты, но и отличия в разнообразии и составе микобиоты между пациентами с ВЗК и контрольной группой. При этом значительных отличий между БК и ЯК не было [86]. Показано, что дисмикобиоз при БК связан с воспалением слизистой оболочки. Фекалии пациентов с БК характеризуются обилием *Aspergillus clavatus*, *Cryptococcus neoformans* и *C. albicans*, в то время как *Alternaria brassicicola*, *Gibberella*

*moniliformis*, *C. neoformans* и *Candida* spp. (в сочетании с экспрессией интерферона- $\gamma$ , IL-10 или TNF- $\alpha$ ), увеличением количества *S. cerevisiae*, *Cyberlindnera jadinii*, *Clavispora lusitanae*, *Kluyveromyces marxianus*, *C. albicans* и *C. tropicalis* [4, 87]. Кроме того, выявлена положительная корреляция между *C. tropicalis*, *S. marcescens* и *E. coli*, то есть межцарственное взаимодействие может быть одним из ключевых факторов, определяющих развитие БК [40]. Также показано, что грибковая нагрузка увеличивается при обострении БК, преимущественно за счет *Basidiomycota* и *Ascomycota*. Между тем виды *Filobasidium uniguttulatum* и *S. cerevisiae* коррелировали с невоспаленной слизистой оболочкой кишечника, в то время как порядок *Xylariales* связан с воспаленной слизистой оболочкой [88].

У пациентов с ЯК тяжелое течение заболевания было связано с наличием «высокоповреждающих» штаммов *C. albicans*, способных высвобождать цитолитический пептидный токсин кандидализин во время морфогенеза дрожжевых гиф, вызывая патогенные иммунологические реакции в кишечнике, в том числе индуцируя выброс провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  [89].

У пациентов с БК было повышено соотношение *Basidiomycota/Ascomycota* и снижено количество *Chytridiomycota* по сравнению со здоровым контролем. Микобиота пациентов с БК характеризовалась экспансией *Malassezia* и истощением *Saccharomyces* наряду с повышенной численностью *C. albicans* и *M. restricta*. Лечение анти-ФНО было связано с более низкой численностью *Basidiomycota*. Воспаленная слизистая оболочка имела более дисбиотический состав с повышенным содержанием *Candida sake* и пониженной численностью *Exophiala equina* и *D. hansenii*. Повышенная численность *Malassezia* была связана с неблагоприятным течением БК [90].

Были продемонстрированы популяционные и возрастные различия дисмикобиоза при ВЗК. Так, несмотря на то, что ITS-секвенирование грибкового микробиома кишечника у японских пациентов не показало существенных различий в  $\alpha$ -разнообразии между здоровым контролем и больными ВЗК, общая структура грибкового микробного сообщества пациентов с БК значительно отличалась от таковой у здоровых лиц и больных ЯК. При этом микобиом японских пациентов значимо отличался от такового в «западной» популяции [91]. Дети с ВЗК (Филадельфия, США) имели более низкое бактериальное разнообразие и характерные грибковые сообщества. Две линии, аннотированные как *Candida*, были значимо более представлены у пациентов с ВЗК, тогда как линия *Cladosporium* была более представлена у здоровых детей [92].

Экспериментальное исследование показало, что инфекция *C. tropicalis* была способна модулировать микробиом кишечника и повышать восприимчивость к колиту у мышей [93].

Таким образом, выявлены значительные изменения в микобиоте между здоровыми индивидуумами и пациентами с ВЗК, а также между фазами ремиссии и обострения. И, наконец, межцарственное взаимодействие между грибами и бактериями может способствовать патогенезу ВЗК, а модуляция микробиоты, в том числе грибковой, может быть потенциальным подходом к терапии [94].

## Микобиота и синдром раздраженного кишечника

Незначительное число исследований документально подтвердили связь между СРК и микобиотой. Как уже было отмечено ранее, грибки составляют ~0,1% от всего микробиома здорового индивидуума и представлены тремя основными родами – *Saccharomyces*, *Candida* и *Cladosporium* [95]. Например, избыточный рост *Candida*, или «кандидозный синдром», проявляется симптомами, характерными для СРК и может быть вызван продуктами жизнедеятельности этого грибка, антигенами и перекрестными антигенами. Также продемонстрировано наличие дисмикобиоза, в котором преобладали *S. cerevisiae* и *C. albicans* у пациентов с СРК [4].

У больных СРК с преобладанием диареи фекальные грибы, особенно *Mycosphaerella*, *Aspergillus*, *Sporidiobolus* и *Pandora*, продемонстрировали значительную корреляцию с симптомами СРК, что, по мнению авторов, потенциально может быть использовано в дифференциальной диагностике [96].

Тем не менее, хотя микобиом может иметь патогенетическое значение при СРК, он, по-видимому, не имеет достаточно четкой сигнатуры для использования в диагностических целях. Однако, поскольку микобиом кишечника демонстрирует значительную гетерогенность при СРК, он может помочь идентифицировать клинически важные подгруппы СРК или стратифицировать пациентов, особенно в сочетании с данными фекального бактериома и метаболома [97].

## Роль микобиома при заболеваниях печени

У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени дисмикобиоз кишечника проявляется увеличением отношения *Mucor* к *S. cerevisiae* и отношения *C. albicans* к *S. cerevisiae*. Изменения микобиоты при алкогольной болезни печени характеризуются увеличением  $\alpha$ -разнообразия, увеличением численности *Candida* и уменьшением численности *Penicillium*, *Epicoccum*, *Galactomyces* и *Debaryomyces* [8].

При циррозе печени также развивается не только бактериальный, но и грибковый дисбиоз, что подчеркивает сложность изменений микробиоты у этих больных. Соотношение *Bacteroidetes/Ascomycota* может быть использовано для прогнозирования сроков госпитализации у пациентов с циррозом печени [98].

Грибковый дисбиоз кишечника у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) характеризуется повышенным биоразнообразием, повышенным обилием *Exophiala* и снижением численности *S. cerevisiae*. У пациентов с ПСХ как бактериальные, так и грибковые сигнатуры кишечника отличались от таковых у пациентов с ВЗК. При этом наблюдалось нарушение корреляционной сети между бактериями и грибами в микробиоме больных ПСХ [99].

## Основные проблемы

Многочисленные источники доказали, что микобиота кишечника играет определенную роль в поддержании гомеостаза организма. Тем не менее остаются проблемы, которые препятствуют развитию исследований и глубокого понимания грибкового сообщества в организме человека. Культурально-зависимые методы, использующие традиционные микробиологические методы (биохимические анализы, микроскопия, наблюдение за ростом грибов в культураль-

ной среде), остаются предпочтительными в связи с их высокой стоимостью. С другой стороны, развитие не зависящих от культуры методов, таких как полимеразная цепная реакция и высокопроизводительное секвенирование (NGS), позволили в значительной степени разнообразить идентификацию и анализ грибов без необходимости проведения сложных культурологических исследований [100, 101]. Тем не менее до сих пор не существует золотого стандарта среди методов культурально-независимого анализа для изучения сложности микобиоты кишечника, хотя используются такие, как денатурирующий градиентный гель-электрофорез (DGGE) и клонирование [102], qPCR и NGS [4]. Тем не менее количество и значение грибов в кишечнике могут быть недооценены по нескольким причинам. Во-первых, грибковый анализ, проведенный с помощью секвенирования и сопоставленный с доступными аннотированными эталонными последовательностями могут быть недопредставлены. Технические проблемы, такие как опечатки, плохое аннотирование базы данных грибов, неполное представление и другие факторы, могут возникнуть при назначении таксономии [103, 104]. Во-вторых, грибковый состав кишечника зависит от ряда факторов, включая возраст, диету, иммунитет хозяина, прием лекарств, генетику хозяина, а также от бактериальной микробиоты через межцарственные взаимодействия [12]. И остается практически неизвестным, в какой степени эти факторы влияют на разнообразие и стабильность микобиоты кишечника на протяжении различных этапов развития. В-третьих, грибковая клетка представляет собой значительную массу биоматериала, ее размер примерно в 100 раз больше по сравнению с типичной бактериальной клеткой, и простой подсчет геномов ее может не охарактеризовать [5]. Наконец, остаются еще некультивируемые грибы, которые предстоит открыть, с неизвестными функциями и таксономией [4]. Кроме того, до сих пор нет четкого метода, позволяющего дифференцировать между грибковыми контаминантами пищевого происхождения и комменсальными грибами, колонизирующими кишечник. Единственным отличительным признаком являются видимые клинические признаки и симптомы, часто ассоциируемые с микробными патогенами пищевого происхождения.

### **Заключение: научно-исследовательские и терапевтические перспективы**

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что микобиом кишечника играет значимую роль в гомеостазе хозяина и развитии заболеваний, несмотря на то, что он составляет лишь небольшую долю в кишечной микробиоте. По мнению многих исследователей, кишечник является уникальным местом, в котором грибковые инфекции как таковые наблюдаются относительно редко, но при этом часто встречается грибковый дисбиоз. Понимание механизмов, лежащих в его основе, поможет установить новые диагностические и терапевтические мишени путем выявления грибов, ассоциированных с воспалительными и другими заболеваниями человека [43].

Модулирование микобиома кишечника представляет собой многообещающую терапевтическую стратегию и включает трансплантацию фекальной микробиоты, а также применение противогрибковых препаратов, антибиотиков,

диетических вмешательств, пробиотиков (как бактериальных, на основе *Lactobacillaceae* и *Bifidobacterium* spp., так и грибковых, например на основе *S. boulardii*) и метаболитных препаратов, демонстрирующих клиническую эффективность при многих заболеваниях [8, 12, 105].

Новое поколение пробиотиков – «самонастраивающиеся» пробиотики на основе модифицированных дрожжей *S. cerevisiae*, экспрессирующие пуринергический рецептор человека P2Y<sub>2</sub> с 1000-кратно повышенной чувствительностью к внеклеточному аденозинтрифосфату (eATP), – представляют собой уникальную технологию для лечения ВЗК и других воспалительных состояний [106].

Как потенциальные терапевтические агенты, активно изучаются нетоксичные метаболиты грибов и продукты грибкового происхождения [8, 107]. Грибковые β-глюканы *S. cerevisiae* могут быть использованы в целях профилактики и лечения онкологических заболеваний, снижения уровня холестерина и для защиты от радиоизлучения. Метаболит триптофала ацетат, секретируемый пробиотическими штаммами *K. marxianus*, способен блокировать так называемое чувство кворума (англ. quorum sensing) нескольких патогенных грамотрицательных бактерий (в том числе *Vibrio cholerae*, *P. aeruginosa*, *Salmonella enterica* и *Staphylococcus aureus*), подавляя тем самым образование биопленок и их вирулентность [108]. Лизоцим *Acremonium alcalophilum* уменьшал выраженность экспериментального DSS-колита, препятствовал развитию желудочно-кишечных расстройств, вызванных диетой с высоким содержанием жиров, и снижал уровень инсулина натощак у мышей с ожирением путем модулирования бактериальной микробиоты кишечника, особенно *Akkermansia muciniphila* [109].

Диеты с высоким содержанием пищевых волокон, характеризующиеся повышенной продукцией КЖК в результате бактериальной ферментации в кишечнике, могут быть эффективно использованы в коррекции дисмикробиотических состояний, поскольку установлено, что КЖК ингибируют рост *C. albicans* и других грибковых патогенов посредством стимуляции иммунной системы слизистой оболочки кишечника [8]. Из трех основных КЖК наиболее эффективным ингибитором является бутират, способный оказывать сильное негативное дозозависимое влияние на образование биопленок некоторых патогенных кишечных грибов, таких как *C. albicans*, *C. parapsilosis* и *C. neoformans* [110]. Пищевые аминокислоты также значимо влияют на состав микобиоты кишечника. Например, 2-гидроксиизокапроновая кислота, продукт метаболизма лейцина, оказывает фунгистатическое/фунгицидное действие, ингибируя рост *Candida* spp. [110]. Разработка контролируемых терапевтических диет, основанных на точной модуляции как микобиома, так и бактериальной микробиоты, может обеспечить дополнительную клиническую пользу при различных заболеваниях [8, 111, 112].

Таким образом, взаимодействие между грибами и их метаболитами с различными субъектами макроорганизма (мозг, легкие, иммунная система, жировая ткань, ЖКТ), членами микробиологического сообщества кишечника (вирусами, бактериями, археями, простейшими и гельминтами) и внешними компонентами (диета, лекарственные препараты, окружающая среда, ксенобиотики) может дать объемное понимание



роли микобиома кишечника как в поддержании здоровья, так и в патогенезе заболеваний. Применение современных омик-технологий – метагеномики, метатранскриптомики, метабо-ломики и протеомики – позволит идентифицировать важней-шие медиаторы межцарственных взаимодействий.

#### Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

#### Financial support

No financial support has been provided for this work.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

#### Литература / References

1. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65. DOI: 10.1038/nature08821
2. Cui L, Morris A, Ghedin E. The human mycobiome in health and disease. *Genome Med*. 2013 Jul 30;5(7):63. DOI: 10.1186/gm467
3. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*. 1977;31:107-33. DOI: 10.1146/annurev.mi.31.100177.000543
4. Chin VK, Yong VC, Chong PP, Amin Nordin S, Basir R, Abdullah M. Mycobiome in the Gut: A Multiperspective Review. *Mediators Inflamm*. 2020 Apr 4;2020:9560684.
5. Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014 Jun;14(6):405-16. DOI: 10.1038/nri3684
6. Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*. 2017 Jun;66(6):1039-1048. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310746
7. Patin EC, Thompson A, Orr SJ. Pattern recognition receptors in fungal immunity. *Semin Cell Dev Biol*. 2019 May;89:24-33. DOI: 10.1016/j.semcdb.2018.03.003
8. Zhang F, Aschenbrenner D, Yoo JY, Zuo T. The gut mycobiome in health, disease, and clinical applications in association with the gut bacterial microbiome assembly. *Lancet Microbe*. 2022 Dec;3(12):e969-e983. DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00203-8
9. Hallen-Adams HE, Suhr MJ. Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence*. 2017 Apr 3;8(3):352-358. DOI: 10.1080/21505594.2016.1247140
10. Nash AK, Auchtung TA, Wong MC, Smith DP, Gesell JR, Ross MC, et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome*. 2017 Nov 25;5(1):153. DOI: 10.1186/s40168-017-0373-4
11. Begum N, Harzandi A, Lee S, Uhlen M, Moyes DL, Shoae S. Host-mycobiome metabolic interactions in health and disease. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):2121576. DOI: 10.1080/19490976.2022.2121576
12. Hoffmann C, Dollive S, Grunberg S, Chen J, Li H, Wu GD, et al. Archaea and fungi of the human gut microbiome: correlations with diet and bacterial residents. *PLoS One*. 2013 Jun 17;8(6):e66019. DOI: 10.1371/journal.pone.0066019
13. Sam QH, Chang MW, Chai LY. The Fungal Mycobiome and Its Interaction with Gut Bacteria in the Host. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 4;18(2):330. DOI: 10.3390/ijms18020330
14. Hallen-Adams HE, Suhr MJ. Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence*. 2017 Apr 3;8(3):352-358. DOI: 10.1080/21505594.2016.1247140
15. Hamad I, Ranque S, Azhar EI, Yasir M, Jiman-Fatani AA, Tissot-Dupont H, et al. Culturomics and Amplicon-based Metagenomic Approaches for the Study of Fungal Population in Human Gut Microbiota. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1):16788. DOI: 10.1038/s41598-017-17132-4
- 16.amad I, Raoult D, Bittar F. Repertory of eukaryotes (eukaryome) in the human gastrointestinal tract: taxonomy and detection methods. *Parasite Immunol*. 2016 Jan;38(1):12-36. DOI: 10.1111/pim.12284
17. Belvencikova P, Splichalova P, Videnska P, Gardlik R. The Human Mycobiome: Colonization, Composition and the Role in Health and Disease. *J Fungi (Basel)*. 2022 Oct 4;8(10):1046. DOI: 10.3390/jof8101046
18. Багирова НС, Дмитриева НВ, Петухова ИН, Григорьевская ЗВ, Терещенко ИВ. Микобиота как часть микробиоты: особенности методов изучения на современном этапе. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2019;22(11):3-8. / Bagirova NS, Dmitrieva NV, Petukhova IN, Grigoryevskaya ZV, Tereshchenko IV. Mycobiota as part microbiota: features methods of studying at present. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2019;22(11):3-8. DOI: 10.29296/25877313-2019-11-01 (In Russian).
19. Banos S, Lentendu G, Kopf A, Wubet T, Glöckner FO, Reich M. A comprehensive fungi-specific 18S rRNA gene sequence primer toolkit suited for diverse research issues and sequencing platforms. *BMC Microbiol*. 2018 Nov 20;18(1):190. DOI: 10.1186/s12866-018-1331-4
20. Thielemann N, Herz M, Kurzai O, Martin R. Analyzing the human gut mycobiome – A short guide for beginners. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022 Jan 19;20:608-614. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.01.008
21. Notarbartolo V, Giuffrè M, Montante C, Corsello G, Carta M. Composition of Human Breast Milk Microbiota and Its Role in Children's Health. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2022 May;25(3):194-210. DOI: 10.5223/pghn.2022.25.3.194
22. Stinson LF, Sindi ASM, Cheema AS, Lai CT, Mühlhäusler BS, Wlodek ME, et al. The human milk microbiome: who, what, when, where, why, and how? *Nutr Rev*. 2021 Apr 7;79(5):529-543. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa029
23. Boix-Amorós A, Puente-Sánchez F, du Toit E, Linderborg KM, Zhang Y, Yang B, et al. Mycobiome Profiles in Breast Milk from Healthy Women Depend on Mode of Delivery, Geographic Location, and Interaction with Bacteria. *Appl Environ Microbiol*. 2019 Apr 18;85(9):e02994-18. DOI: 10.1128/AEM.02994-18
24. Selma-Royo M, Calvo Lerma J, Cortés-Macias E, Collado MC. Human milk microbiome: From actual knowledge to future perspective. *Semin Perinatol*. 2021 Oct;45(6):151450. DOI: 10.1016/j.semperi.2021.151450
25. Moubareck CA. Human Milk Microbiota and Oligosaccharides: A Glimpse into Benefits, Diversity, and Correlations. *Nutrients*. 2021 Mar 29;13(4):1123. DOI: 10.3390/nu13041123
26. Egan M, Dempsey E, Ryan CA, Ross RP, Stanton C. The Sporobiota of the Human Gut. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1-17. DOI: 10.1080/19490976.2020.1863134
27. Ma J, Palmer DJ, Geddes D, Lai CT, Stinson L. Human Milk Microbiome and Microbiome-Related Products: Potential Modulators of Infant Growth. *Nutrients*. 2022 Dec 3;14(23):5148. DOI: 10.3390/nu14235148
28. Bresesti I, Salvatore S, Valetti G, Baj A, Giaroni C, Agosti M. The Microbiota-Gut Axis in Premature Infants: Physio-Pathological Implications. *Cells*. 2022 Jan 23;11(3):379. DOI: 10.3390/cells11030379
29. Fukatsu A, Tsuzukibashi O, Fuchigami M, Ono Yo, Uchibori S, Takahashi Y, et al. Origin of *Candida albicans* in Human Oral Cavity. *Open Journal of Stomatology*. 2022;12(4):137-145. DOI: 10.4236/ojst.2022.124014
30. Dinleyici M, Pérez-Brocal V, Arslanoglu S, Aydemir O, Ozumut SS, Tekin N, et al. Human milk mycobiota composition: relationship with gestational age, delivery mode, and birth weight. *Benef Microbes*. 2020 Mar 27;11(2):151-162. DOI: 10.3920/BM2019.0158
31. White PL, Price JS, Cordey A, Backx M. Molecular Diagnosis of Yeast Infections. *Curr Fungal Infect Rep*. 2021;15(3):67-80. DOI: 10.1007/s12281-021-00421-x
32. Buffet-Bataillon S, Bellanger A, Boudry G, Gangneux JP, Yverneau M, Beuchée A, et al. New Insights Into Microbiota Modulation-Based Nutritional Interventions for Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. *Front Microbiol*. 2021 Jun 11;12:676622. DOI: 10.3389/fmicb.2021.676622

33. Heisel T, Podgorski H, Staley CM, Knights D, Sadowsky MJ, Gale CA. Complementary amplicon-based genomic approaches for the study of fungal communities in humans. *PLoS One*. 2015 Feb 23;10(2):e0116705. DOI: 10.1371/journal.pone.0116705
34. Strati F, Di Paola M, Stefanini I, Albanese D, Rizzetto L, Lionetti P, et al. Age and Gender Affect the Composition of Fungal Population of the Human Gastrointestinal Tract. *Front Microbiol*. 2016 Aug 3;7:1227. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01227
35. Filyk HA, Osborne LC. The Multibiome: The Intestinal Ecosystem's Influence on Immune Homeostasis, Health, and Disease. *EBioMedicine*. 2016 Nov;13:46-54. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.10.007
36. Erb Downward JR, Falkowski NR, Mason KL, Muraglia R, Huffnagle GB. Modulation of post-antibiotic bacterial community reassembly and host response by *Candida albicans*. *Sci Rep*. 2013;3:2191. DOI: 10.1038/srep02191
37. Ventin-Holmberg R, Saqib S, Korpela K, Nikkonen A, Peltola V, Salonen A, et al. The Effect of Antibiotics on the Infant Gut Fungal Microbiota. *J Fungi (Basel)*. 2022 Mar 22;8(4):328. DOI: 10.3390/jof8040328
38. Qiu X, Zhang F, Yang X, Wu N, Jiang W, Li X, et al. Changes in the composition of intestinal fungi and their role in mice with dextran sulfate sodium-induced colitis. *Sci Rep*. 2015 May 27;5:10416. DOI: 10.1038/srep10416
39. Fotis D, Liu J, Dalamaga M. Could gut mycobiome play a role in NAFLD pathogenesis? Insights and therapeutic perspectives. *Metabol Open*. 2022 Mar 14;14:100178. DOI: 10.1016/j.metop.2022.100178
40. Terciolo C, Dapigny M, Andre F. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019 Feb 11;12:67-82. DOI: 10.2147/CEG.S181590
41. Png CW, Lindén SK, Gilshenan KS, Zoetendal EG, McSweeney CS, Sly LI, et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol*. 2010 Nov;105(11):2420-8. DOI: 10.1038/ajg.2010.281
42. García C, Tebbji F, Daigneault M, Liu NN, Köhler JR, Allen-Vercoe E, et al. The Human Gut Microbial Metabolome Modulates Fungal Growth via the TOR Signaling Pathway. *mSphere*. 2017 Dec 13;2(6):e00555-17. DOI: 10.1128/mSphere.00555-17
43. Iliiev ID, Leonardi I. Fungal dysbiosis: immunity and interactions at mucosal barriers. *Nat Rev Immunol*. 2017 Oct;17(10):635-646. DOI: 10.1038/nri.2017.55
44. Ghannoum M. Cooperative Evolutionary Strategy between the Bacteriome and Mycobiome. *mBio*. 2016 Nov 15;7(6):e01951-16. DOI: 10.1128/mBio.01951-16
45. Kalan L, Loesche M, Hodkinson BP, Heilmann K, Ruthel G, Gardner SE, et al. Redefining the Chronic-Wound Microbiome: Fungal Communities Are Prevalent, Dynamic, and Associated with Delayed Healing. *mBio*. 2016 Sep 6;7(5):e01058-16. DOI: 10.1128/mBio.01058-16
46. Hoarau G, Mukherjee PK, Gower-Rousseau C, Hager C, Chandra J, Retuerto MA, et al. Bacteriome and Mycobiome Interactions Underscore Microbial Dysbiosis in Familial Crohn's Disease. *mBio*. 2016 Sep 20;7(5):e01250-16. DOI: 10.1128/mBio.01250-16
47. De Brucker K, Tan Y, Vints K, De Cremer K, Braem A, Verstraeten N, et al. Fungal  $\beta$ -1,3-glucan increases ofloxacin tolerance of *Escherichia coli* in a polymicrobial *E. coli/Candida albicans* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3052-8. DOI: 10.1128/AAC.04650-14
48. Kong EF, Tsui C, Kucharíková S, Andes D, Van Dijck P, Jabra-Rizk MA. Commensal Protection of *Staphylococcus aureus* against Antimicrobials by *Candida albicans* Biofilm Matrix. *mBio*. 2016 Oct 11;7(5):e01365-16. DOI: 10.1128/mBio.01365-16
49. Ballou ER, Avelar GM, Childers DS, Mackie J, Bain JM, Wagener J, et al. Lactate signalling regulates fungal  $\beta$ -glucan masking and immune evasion. *Nat Microbiol*. 2016 Dec 12;2:16238. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.238
50. Trunk K, Peltier J, Liu YC, Dill BD, Walker L, Gow NAR, et al. The type VI secretion system deploys antifungal effectors against microbial competitors. *Nat Microbiol*. 2018 Aug;3(8):920-931. DOI: 10.1038/s41564-018-0191-x
51. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;28(2):203-209.
52. Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, Jonkers DM, Welting O, Heinsbroek SEM, et al. Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology*. 2017 Oct;153(4):1026-1039. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.004
53. van der Velden WJ, Netea MG, de Haan AF, Huls GA, Donnelly JP, Blijlevens NM. Role of the mycobiome in human acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Feb;19(2):329-32. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.11.008
54. Sokol H, Conway KL, Zhang M, Choi M, Morin B, Cao Z, et al. Card9 mediates intestinal epithelial cell restitution, T-helper 17 responses, and control of bacterial infection in mice. *Gastroenterology*. 2013 Sep;145(3):591-601.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.047
55. Conti HR, Gaffen SL. IL-17-Mediated Immunity to the Opportunistic Fungal Pathogen *Candida albicans*. *J Immunol*. 2015 Aug 1;195(3):780-8. DOI: 10.4049/jimmunol.1500909
56. Netea MG, Joosten LA, van der Meer JW, Kullberg BJ, van de Veerdonk FL. Immune defence against *Candida fungal* infections. *Nat Rev Immunol*. 2015 Oct;15(10):630-42. DOI: 10.1038/nri3897
57. Plato A, Hardison SE, Brown GD. Pattern recognition receptors in antifungal immunity. *Semin Immunopathol*. 2015 Mar;37(2):97-106. DOI: 10.1007/s00281-014-0462-4
58. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012 Dec;61(12):1693-700. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301668
59. Conti HR, Bruno VM, Childs EE, Daugherty S, Hunter JP, Mengesha BG, et al. IL-17 Receptor Signaling in Oral Epithelial Cells Is Critical for Protection against Oropharyngeal Candidiasis. *Cell Host Microbe*. 2016 Nov 9;20(5):606-617. DOI: 10.1016/j.chom.2016.10.001
60. Thomas S, Metzke D, Schmitz J, Dörfel Y, Baumgart DC. Anti-inflammatory effects of *Saccharomyces boulardii* mediated by myeloid dendritic cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011 Dec;301(6):G1083-92. DOI: 10.1152/ajpgi.00217.2011
61. Iliiev ID, Cadwell K. Effects of Intestinal Fungi and Viruses on Immune Responses and Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1050-1066. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.100
62. Tang C, Kamiya T, Liu Y, Kadoki M, Kakuta S, Oshima K, et al. Inhibition of Dectin-1 Signaling Ameliorates Colitis by Inducing Lactobacillus-Mediated Regulatory T Cell Expansion in the Intestine. *Cell Host Microbe*. 2015 Aug 12;18(2):183-97. DOI: 10.1016/j.chom.2015.07.003
63. Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med*. 2016 Jun;22(6):598-605. DOI: 10.1038/nm.4102
64. Wang T, Fan C, Yao A, Xu X, Zheng G, You Y, et al. The Adaptor Protein CARD9 Protects against Colon Cancer by Restricting Mycobiota-Mediated Expansion of Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Immunity*. 2018 Sep 18;49(3):504-514.e4. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.08.018
65. Rizzetto L, Ifrim DC, Moretti S, Tocci N, Cheng SC, Quintin J, et al. Fungal Chitin Induces Trained Immunity in Human Monocytes during Cross-talk of the Host with *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem*. 2016 Apr 8;291(15):7961-72. DOI: 10.1074/jbc.M115.699645
66. Quintin J, Saeed S, Martens JHA, Giamarellos-Bourboulis EJ, Ifrim DC, Logie C, et al. *Candida albicans* infection affords protection against reinfection via functional reprogramming of monocytes. *Cell Host Microbe*. 2012 Aug 16;12(2):223-32. DOI: 10.1016/j.chom.2012.06.006

67. Ramirez MS, Bonomo RA, Tolmasky ME. Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a Yet More Dangerous Menace. *Biomolecules*. 2020 May 6;10(5):720. DOI: 10.3390/biom10050720
68. Czakai K, Leonhardt I, Dix A, Bonin M, Linde J, Einsele H, et al. Krüppel-like Factor 4 modulates interleukin-6 release in human dendritic cells after in vitro stimulation with *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. *Sci Rep*. 2016 Jun 27;6:27990. DOI: 10.1038/srep27990
69. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Immune modulation of the brain-gut-microbe axis. *Front Microbiol*. 2014 Apr 7;5:146. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00146
70. Wheeler ML, Limon JJ, Bar AS, Leal CA, Gargus M, Tang J, et al. Immunological Consequences of Intestinal Fungal Dysbiosis. *Cell Host Microbe*. 2016 Jun 8;19(6):865-73. DOI: 10.1016/j.chom.2016.05.003
71. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014 Jan 23;505(7484):559-63. DOI: 10.1038/nature12820
72. Lewis JD, Chen EZ, Baldassano RN, Otlej AR, Griffiths AM, Lee D, et al. Inflammation, Antibiotics, and Diet as Environmental Stressors of the Gut Microbiome in Pediatric Crohn's Disease. *Cell Host Microbe*. 2015 Oct 14;18(4):489-500. DOI: 10.1016/j.chom.2015.09.008
73. Jain U, Ver Heul AM, Xiong S, Gregory MH, Demers EG, Kern JT, et al. Debaryomyces is enriched in Crohn's disease intestinal tissue and impairs healing in mice. *Science*. 2021 Mar 12;371(6534):1154-1159. DOI: 10.1126/science.abd0919
74. Banani H, Marcet-Houben M, Ballester AR, Abbruscato P, González-Candelas L, Gabaldón T, et al. Genome sequencing and secondary metabolism of the postharvest pathogen *Penicillium griseofulvum*. *BMC Genomics*. 2016 Jan 5;17:19. DOI: 10.1186/s12864-015-2347-x
75. Curbete MM, Salgado HR. A Critical Review of the Properties of Fusidic Acid and Analytical Methods for Its Determination. *Crit Rev Anal Chem*. 2016 Jul 3;46(4):352-60. DOI: 10.1080/10408347.2015.1084225
76. Manzoni M, Rollini M. Biosynthesis and biotechnological production of statins by filamentous fungi and application of these cholesterol-lowering drugs. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2002 Apr;58(5):555-64. DOI: 10.1007/s00253-002-0932-9
77. Kobayashi C, Watanabe Y, Oshima M, Hirose T, Yamasaki M, Iwamoto M, et al. Fungal Secondary Metabolite Exophialic Acid Selectively Inhibits the Entry of Hepatitis B and D Viruses. *Viruses*. 2022 Apr 6;14(4):764. DOI: 10.3390/v14040764
78. Shareck J, Belhumeur P. Modulation of morphogenesis in *Candida albicans* by various small molecules. *Eukaryot Cell*. 2011 Aug;10(8):1004-12. DOI: 10.1128/EC.05030-11
79. Chiaro TR, Soto R, Zac Stephens W, Kubinak JL, Petersen C, Gogokhia L, et al. A member of the gut mycobiota modulates host purine metabolism exacerbating colitis in mice. *Sci Transl Med*. 2017 Mar 8;9(380):eaaf9044. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf9044
80. Mbaye B, Borentain P, Magdy Wasfy R, Alou MT, Armstrong N, Mottola G, et al. Endogenous Ethanol and Triglyceride Production by Gut *Pichia kudriavzevii*, *Candida albicans* and *Candida glabrata* Yeasts in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Cells*. 2022 Oct 27;11(21):3390. DOI: 10.3390/cells11213390
81. Sougioultzis S, Simeonidis S, Bhaskar KR, Chen X, Anton PM, Keates S, et al. *Saccharomyces boulardii* produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF-kappaB-mediated IL-8 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Apr 28;343(1):69-76. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.02.080
82. Murzyn A, Krasowska A, Stefanowicz P, Dziadkowiec D, Łukaszewicz M. Capric acid secreted by *S. boulardii* inhibits *C. albicans* filamentous growth, adhesion and biofilm formation. *PLoS One*. 2010 Aug 10;5(8):e12050. DOI: 10.1371/journal.pone.0012050
83. Schneider SM, Girard-Pipau F, Filippi J, Hebuterne X, Moysse D, Hinojosa GC, Pompei A, et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* on fecal short-chain fatty acids and microflora in patients on long-term total enteral nutrition. *World J Gastroenterol*. 2005 Oct 21;11(39):6165-9. DOI: 10.3748/wjg.v11.i39.6165
84. Smith MG, Des Etages SG, Snyder M. Microbial synergy via an ethanol-triggered pathway. *Mol Cell Biol*. 2004 May;24(9):3874-84. DOI: 10.1128/MCB.24.9.3874-3884.2004
85. Krüger W, Vielreicher S, Kapitan M, Jacobsen ID, Niemiec MJ. Fungal-Bacterial Interactions in Health and Disease. *Pathogens*. 2019 May 21;8(2):70. DOI: 10.3390/pathogens8020070
86. Ott SJ, Kühbacher T, Musfeldt M, Rosenstiel P, Hellmig S, Rehman A, et al. Fungi and inflammatory bowel diseases: Alterations of composition and diversity. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(7):831-41. DOI: 10.1080/00365520801935434
87. Li Q, Wang C, Tang C, He Q, Li N, Li J. Dysbiosis of gut fungal microbiota is associated with mucosal inflammation in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Jul;48(6):513-23. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000035
88. Liguori G, Lamas B, Richard ML, Brandi G, da Costa G, Hoffmann TW, et al. Fungal Dysbiosis in Mucosa-associated Microbiota of Crohn's Disease Patients. *J Crohns Colitis*. 2016 Mar;10(3):296-305. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv209
89. Li XV, Leonardi I, Putzel GG, Semon A, Fiers WD, Kusakabe T, et al. Immune regulation by fungal strain diversity in inflammatory bowel disease. *Nature*. 2022 Mar;603(7902):672-678. DOI: 10.1038/s41586-022-04502-w
90. Olaisen M, Richard ML, Beisvåg V, Granlund AVB, Røyset ES, Rué O, et al. The ileal fungal microbiota is altered in Crohn's disease and is associated with the disease course. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep 27;9:868812. DOI: 10.3389/fmed.2022.868812
91. Imai T, Inoue R, Kawada Y, Morita Y, Inatomi O, Nishida A, et al. Characterization of fungal dysbiosis in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2019 Feb;54(2):149-159. DOI: 10.1007/s00535-018-1530-7
92. Chehoud C, Albenberg LG, Judge C, Hoffmann C, Grunberg S, Bittinger K, et al. Fungal Signature in the Gut Microbiota of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1948-56. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000454
93. Di Martino L, De Salvo C, Buela KA, Hager C, Ghannoum M, Osme A, et al. *Candida tropicalis* Infection Modulates the Gut Microbiome and Confers Enhanced Susceptibility to Colitis in Mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;13(3):901-923. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.11.008
94. Lam S, Zuo T, Ho M, Chan FKL, Chan PKS, Ng SC. Review article: fungal alterations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Dec;50(11-12):1159-1171. DOI: 10.1111/apt.15523
95. Chong PP, Chin VK, Looi CY, Wong WF, Madhavan P, Yong VC. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol*. 2019 Jun 10;10:1136. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01136
96. Hong G, Li Y, Yang M, Li G, Qian W, Xiong H, et al. Gut fungal dysbiosis and altered bacterial-fungal interaction in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: An explorative study. *Neurogastroenterol Motil*. 2020 Nov;32(11):e13891. DOI: 10.1111/nmo.13891
97. Das A, O'Herlihy E, Shanahan F, O'Toole PW, Jeffery IB. The fecal mycobiome in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep*. 2021 Jan 8;11(1):124. DOI: 10.1038/s41598-020-79478-6
98. Bajaj JS, Liu EJ, Kheradman R, Fagan A, Heuman DM, White M, et al. Fungal dysbiosis in cirrhosis. *Gut*. 2018 Jun;67(6):1146-1154. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313170
99. Lemoine S, Kemgang A, Ben Belkacem K, Straube M, Jegou S, Corpechot C, et al. Fungi participate in the dysbiosis of gut microbiota in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2020 Jan;69(1):92-102. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317791
100. Landlinger C, Basková L, Preuner S, Willinger B, Buchta V, Lion T. Identification of fungal species by fragment length analysis of the internally transcribed spacer 2 region. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Jun;28(6):613-22. DOI: 10.1007/s10096-008-0683-3
101. Shokralla S, Spall JL, Gibson JF, Hajibabaei M. Next-generation sequencing technologies for environmental DNA research. *Mol Ecol*. 2012 Apr;21(8):1794-805. DOI: 10.1111/j.1365-294X.2012.05538.x

## ВАШ ЗАЩИТНЫЙ РЕФЛЕКС

### Энтерол с курсом любого антибиотика



#### ШАГ 1

Назначение антибиотика

#### ШАГ 2

Защита микробиоты ребенка



102. Scanlan PD, Marchesi JR. Micro-eukaryotic diversity of the human distal gut microbiota: qualitative assessment using culture-dependent and -independent analysis of faeces. *ISME J.* 2008 Dec;2(12):1183-93. DOI: 10.1038/ismej.2008.76
103. Suhr MJ, Hallen-Adams HE. The human gut mycobiome: pitfalls and potentials – a mycologist's perspective. *Mycologia.* 2015 Nov-Dec;107(6):1057-73. DOI: 10.3852/15-147
104. Halwachs B, Madhusudhan N, Krause R, Nilsson RH, Moissl-Eichinger C, Högenauer C, et al. Critical Issues in Mycobiota Analysis. *Front Microbiol.* 2017 Feb 14;8:180. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00180
105. Seliverstov P, Sitkin S, Avalueva E, Vakhitov T, Demyanova T, Suvorova M, et al. FRI-266-*Saccharomyces boulardii* modulates the colonic microbiota towards a more favourable composition in patients with non-alcoholic fatty liver disease (simple steatosis). *J Hepatol.* 2019;70(1):e511. DOI: 10.1016/S0618-8278(19)31011-4
106. Scott BM, Gutiérrez-Vázquez C, Sanmarco LM, da Silva Pereira JA, Li Z, Plasencia A, et al. Self-tunable engineered yeast probiotics for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Med.* 2021 Jul;27(7):1212-1222. DOI: 10.1038/s41591-021-01390-x
107. Esheli M, Thissera B, El-Seedi HR, Rateb ME. Fungal Metabolites in Human Health and Diseases – An Overview. *Encyclopedia.* 2022;2(3):1590-1601. DOI: 10.3390/encyclopedia2030108
108. Malka O, Kalson D, Yaniv K, Shafir R, Rajendran M, Ben-David O, et al. Cross-kingdom inhibition of bacterial virulence and communication by probiotic yeast metabolites. *Microbiome.* 2021 Mar 24;9(1):70. DOI: 10.1186/s40168-021-01027-8
109. Larsen IS, Jensen BAH, Bonazzi E, Choi BSY, Kristensen NN, Schmidt EGW, et al. Fungal lysozyme leverages the gut microbiota to curb DSS-induced colitis. *Gut Microbes.* 2021 Jan-Dec;13(1):1988836. DOI: 10.1080/19490976.2021.1988836
110. Lapiere A, Richard ML. Bacterial-fungal metabolic interactions within the microbiota and their potential relevance in human health and disease: a short review. *Gut Microbes.* 2022 Jan-Dec;14(1):2105610. DOI: 10.1080/19490976.2022.2105610
111. Wu X, Xia Y, He F, Zhu C, Ren W. Intestinal mycobiota in health and diseases: from a disrupted equilibrium to clinical opportunities. *Microbiome.* 2021 Mar 14;9(1):60. DOI: 10.1186/s40168-021-01024-x
112. Горелов АВ, Захарова ИН, Хавкин АИ, Кафарская ЛИ, Усенко ДВ, Бельмер СВ, и др. Резолюция Совета экспертов «Дисбиоз. Ближайшие и отдаленные последствия нарушения микробиома и варианты их коррекции с помощью пробиотиков». *Вопросы практической педиатрии.* 2022; 17(1): 213–221. / Gorelov AV, Zakharova IN, Khavkin AI, Kafarskaya LI, Usenko DV, Belmer SV, et al. Resolution of the Council of Experts "Dysbiosis. Immediate and long-term consequences of microbiome disorders and options for their correction with probiotics". *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2022; 17(1): 213–221. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-213-221 (In Russian).

#### Информация о соавторах:

Ситкин Станислав Игоревич, кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской группой эпигенетики и метабеномики Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, ведущий научный сотрудник научной группы «Метаболомика неинфекционных заболеваний» Института экспериментальной медицины  
ORCID: 0000-0003-0331-0963

#### Information about co-authors:

Stanislav I. Sitkin, PhD, MD, head of the Research Group of Epigenetics and Metagenomics, Almazov National Medical Research Centre; associate Professor in S.M.Ryss Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, and Dietetics, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; leading research fellow of the research group "Metabolics of Non-communicable Diseases" in the Institute of Experimental Medicine  
ORCID: 0000-0003-0331-0963

Упаковка П №01277 от 29.09.2022, ЛП-003433 от 10.10.2019

РФ: П № 01277, ЛП-003433 ООО «БИОКОДЕКС» 19046, г. Москва, Романский пер., д.6, стр.1  
Тел.: +7 (495) 763-26-60 www.enterol.ru, www.biocodex.ru. ПМ-РХ-2022-12-104

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ